

Toksoplazmozis; patogeneze ve immunité

Toxoplasmosis; pathogenesis and immunity

Esra Gül TURSUN¹ (ID), Gönül ASLAN¹ (ID)

ÖZET

Toxoplasma gondii (*T. gondii*), insanlara; enfekte yiyeceklerin tüketimi, kan veya organ nakli, anneden bebeğe vertikal geçiş ile bulaşabilen, zorunlu hücre içi yerleşen zoonotik bir protozoondur. Sağlıklı bireylerde enfeksiyonlar genellikle asemptomatik seyrederken, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, konjenital olarak enfekte fetuslar ve yenidoğanlarda ciddi ve hayatı tehdit edici olabilir. Bağışıklık sistemi yeterli bireylerde, genellikle kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar oluşturur, akut dönemden sonra, parazit bradizoit formda doku kisti içinde varlığını yıllarca sürdürme yeteneğine sahiptir. İmmünokompetan konaklarda, doku kistleri yıllarca varlığını sürdürebilir ve mevcut tedaviler ya da immün sistem, doku kistlerini ortadan kaldıramaz. Bozulmamış doku kistlerine karşı immün yanıt gelişmez ve konakçıda inflamatuvar yanıtı neden olmaz. Toksoplazma enfeksiyonuna karşı immün yanıt karmaşıktır. Bağışıklık sistemi yeterli konakçılarda enfeksiyon, parazitlerin çoğunluğunun ortadan kaldırılmasına yol açan güçlü bir doğal ve adaptif bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasıyla kontrol edilir. Doğal bağışıklık ilk savunma hattıdır.

ABSTRACT

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) is an obligate intracellular zoonotic protozoan that can be transmitted to humans through consumption of infected food, blood or organ transplantation, and vertical transmission to the fetus. While infections in healthy individuals are usually asymptomatic, they can be serious and life-threatening in immunocompromised patients, congenitally infected fetus and newborns. Infections in immunocompetent individuals are usually self-limiting, after the acute period, the parasite has the ability to persist in the bradyzoite form in the tissue cyst for years. In immunocompetent hosts, tissue cysts can persist for years and current treatments or the immune system cannot eliminate tissue cysts. Intact tissue cysts do not cause an immune response and an inflammatory response in the host. The immune response to *Toxoplasma* infection is complex. In immunocompetent hosts, infection is controlled by a strong innate and adaptive immune response that leads to elimination of the majority of parasites. Innate immunity is the first line of defence. Macrophages, neutrophils, dendritic

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Gönül ASLAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin - Türkiye

E-posta / E-mail : drgaslan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.08.2024

Kabul Tarihi / Accepted : 05.02.2025

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.75418

Tursun EG, Aslan G. Toksoplazmozis; patogeneze ve immunité. Turk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 489 - 506

Makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve NK hücreleri enfeksiyonu sınırlamak için başta IL-12 olmak üzere proinflatuar sitokinler üretirler. IL-12 üreten DC'ler sadece doğal yanıtın uyarılmasında değil, adaptif bağışıklığın şekillenmesinde de önemli rol oynamaktadır. IL-12, NK hücrelerinin, CD4+ T ve sitotoksik CD8+ T lenfositlerinin proliferasyonunu uyarak IFN- γ üretimine yol açar. IFN- γ , takizoit büyümesini sınırlandırdığı için enfekte konağın korunmasında rol alan başlıca sitokindir. IFN- γ , birçok mekanizma yoluyla konakçı korumasına aracılık eder, antimikrobiyal moleküller olan nitrik oksit ve reaktif oksijen türlerinin indüksiyonunu da tetikler. Kronik toksoplazmozise karşı immün yanıtta CD4+ ve CD8+ T lenfositler sinerjik bir rol oynasa da CD8+ T lenfositler etkin IFN- γ üretimi ve enfekte hücrelere karşı perforin bağımlı sitolitik aktivite sergileyerek kronik *T. gondii* enfeksiyonuna karşı bağışıklıkta kritik öneme sahiptir. Toksoplazmoziste konağın korunmasında humoral immünite de son derece önemlidir. İmmünoglobulinler kompleman sistemini aktive ederek ve aglütinasyonu tetikleyerek yüksek düzeyde sitotoksikite ve parazit lizisinde önemlidir. Toksoplazmozise karşı etkili aşılarda geliştirilmesinde ilerlemeler kaydedilmiştir ancak ideal bir aşı geliştirmek, *T. gondii* genomunun karmaşıklığı, yaşam döngüsü ve suş çeşitliliği nedeniyle önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Bu derlemede, *T. gondii* enfeksiyonu sırasında; parazitin hücre içi yaşam stratejilerinin, konakta tetiklediği immün mekanizmalar ve konak-parazit arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatmaya yönelik yapılan güncel araştırmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Toxoplasma gondii*, IL-12, CD8+ T lenfositler, CD4+ T lenfositler, dendritik hücreler (DC)

cells (DC) and NK cells produce proinflammatory cytokines, particularly IL-12, to limit infection. IL-12-producing dendritic cells play an important role not only in stimulating the innate response but also in shaping adaptive immunity. IL-12 stimulates the proliferation of NK cells, CD4+ T and cytotoxic CD8+ T cells, leading to IFN- γ production. IFN- γ is the major cytokine involved in the protection of the infected host as it limits tachyzoite growth. IFN- γ mediates host protection through multiple mechanisms, including induction of the antimicrobial molecules nitric oxide and reactive oxygen species. Although CD4+ and CD8+ T lymphocytes play a synergistic role in the immune response to chronic toxoplasmosis, CD8+ T lymphocytes are critical in immunity against chronic *T. gondii* infection by producing IFN- γ and exhibiting perforin-dependent cytolytic activity against infected cells. Although the role of humoral immunity in host protection is often underestimated, immunoglobulins are important in high levels of cytotoxicity and parasite lysis by activating the complement system and triggering agglutination. Progress has been made in the development of effective vaccines against toxoplasmosis, but developing an ideal vaccine remains a significant challenge due to the complexity of the *T. gondii* genome, life cycle and strain diversity. In this review, we aimed to analyze the current research on the intracellular survival strategies of the parasite, the immune mechanisms triggered in the host, and the complex relationship between host and parasite during *T. gondii* infection.

Key Words: *Toxoplasma gondii*, IL-12, CD8+ T cells, CD4+ T cells, dendritic cells (DC)

GİRİŞ

Toxoplasma gondii (*T. gondii*), ilk kez Tunus'ta Pasteur Enstitüsü'ndeki Charles Nicolle

laboratuvarında Nicolle ve Manceaux (1908) tarafından, leishmaniasis araştırmasında kullanılan hamster benzeri bir kemirgen olan *Ctenodactylus gundi* dokularında gösterilmiş, organizmada

hücre içi yerleşim gösteren fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmıştır (1). Başlangıçta parazitlerin *Leishmania* olduğuna inanan araştırmacılar kısa süre sonra yeni bir organizma keşfettiklerini fark ederek, morfolojisine (Modern Latince’de Toxo = yay, plazma =yaşam) ve konaktaki yaşam özelliğine dayanarak *Toxoplasma gondii* olarak adlandırmışlardır (2).

T. gondii, Apicomplexa şubesinde yer alan, toksoplazmoz hastalığının etkeni olan zorunlu hücre içi protozoondur. İnsan nüfusunun üçte birinin *T. gondii* ile enfekte olduğu bildirilmektedir, bu da onu yaygın bir patojen olarak sınıflandırılabilir hale getirmektedir. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri [Centers for Disease Control (CDC)], Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) *T. gondii* enfeksiyonunun gıda kaynaklı önemli bir hastalık olduğunu ve 60 milyondan fazla insanı etkilediğini bildirmiştir. Sağlıklı bireylerde enfeksiyonlar genellikle asemptomatik seyrederken, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi ve hayatı tehdit edici olabilir. *T. gondii* AIDS hastaları, kemoterapi görenler ve doku nakli hastaları gibi bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde reaktivasyon ile, kronik enfeksiyona yol açarak ölümcül ensefalitle sonuçlanabilir (3, 4). *T. gondii*, seksüel ve aseksüel olmak üzere iki farklı yaşam döngüsüne sahiptir. Parazitin seksüel çoğalmasının gerçekleştiği kedigiller *T. gondii* için kesin (son) konaktır. Enfekte olan diğer tüm canlılar ise ara konaktır (5, 6). Omurgalı sıcakkanlı hayvanların hemen hepsini ve insanları içeren, geniş bir ara konakçı yelpazesine sahiptir. Parazit tüm çekirdekli hücreleri enfekte edebilmektedir (7). *T. gondii*, kedi türlerinde yalnızca sindirim sistemi epitelinde eşeyli üreme gerçekleştirebilir. Öte yandan parazit, insanlar ve çiftlik hayvanları da dahil olmak üzere tüm sıcakkanlı hayvanlarda eşeysiz olarak çoğalır (8).

Bu derlemede, *T. gondii* enfeksiyonu sırasında; parazitin hücre içi yaşam stratejilerinin, konakta tetiklediği immün mekanizmalar ve konak-parazit arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatmaya yönelik yapılan güncel araştırmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Morfoloji ve yaşam döngüsü

T. gondii’nin takizoit, bradizoit ve sporozoit olmak üzere üç morfolojik şekli bulunmaktadır. (5).

Ookist iki adet sporokistten, her sporokist ise dört sporozoitten oluşur. Parazitin bu ookist formu, kedi ince bağırsaklarında gerçekleşen seksüel döngü sonucu oluşmakta ve insan dahil, kuşlar ve tüm sıcak kanlı hayvanları enfekte edebilmektedir (9). Kedigillerin yaşamları boyunca birçok kez reenekte oldukları ve her seferinde, bir ile üç hafta süre ile her gün milyonlarca nonenfeksiyöz nonsporüle ookistleri dışkıları ile çevreye yaydıkları bilinmektedir. Kedilerin bilinen dışkılama alışkanlıkları da ookistlerin direkt güneş ışığına maruz kalmasını ve kurumasını önlediğinden dolayı, parazitin neslinin devamına katkıda bulunmaktadır (7).

Aseksüel olarak hızlı çoğalan trofozoitler (takizoitler) konakçıdaki parazit popülasyonunun sayı olarak artmasından sorumludur. Konak, doku kisti veya ookist tükettiğinde; bradizoitler veya sporozoitler, konakçının bağırsak epitelini enfekte ettikten sonra aşamalı olarak trofozoitlere dönüşür. Trofozoitler, enfeksiyonun akut döneminde kan dolaşımı yoluyla tüm vücuda yayılır, birçok hücreye invaze olur ve doku hasarını başlatır. Aynı zamanda fetusa bulaştıran sorumludur. Daha sonra takizoitler, latent enfeksiyon evresi olan bradizoitlere dönüşür (5, 10, 11).

Konağın immün sisteminin devreye girmesi ile takizoitler immün yanıttan kaçmak ve metabolik ihtiyaçlarını en aza indirmek için kist içinde yavaş çoğalan bradizoit formuna dönüşmektedirler. Doku kistleri içinde bazen birkaç tane bazen de binlerce sayıda bradizoit bulunabilir (11). Doku kistleri en sık beyin, göz, iskelet ve kalp kası dokularında görülürler ancak akciğerler, karaciğer ve böbrekler gibi iç organlarda da gelişebilirler. Bozulmamış doku kistleri konakçada herhangi bir zarara ve inflamatuvar yanıtı neden olmadan konakçının yaşamı boyunca varlığını sürdürebilir (5).

T. gondii’nin yaşam döngüsü iki üreme aşamasından oluşur: Bunlar sırasıyla kesin ve ara konaklarda olmak üzere seksüel ve aseksüel aşamalardır (12).

Bulaş

Doku kistleri olan hayvanların az pişmiş etlerini yemek, kedi dışkısı ile kontamine gıda tüketmek (ookistlerin yutulması ile), kan veya organ nakli, anneden bebeğe transplasental bulaş olmak üzere insanlar parazit ile dört farklı yoldan enfekte olabilir (5, 13).

Epidemiyoloji

CDC, ABD’de 60 milyondan fazla insanın *T. gondii* ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir. Avrupa Birliği’nde resmi olarak yalnızca konjenital toksoplazmozis rapor edilmiştir ve 2018’de 208 vaka bildirilmiştir (14).

Kuzey Amerika ve Avrupa’da, büyüme hızı, farelerdeki virülansı ve kist oluşturma yeteneği açısından farklılık gösteren üç ana *Toxoplasma* genotipi (tip I, II ve III) tanımlanmıştır. Tip I suşlar hızlı büyür, yüksek morbiditeye sahiptir, daha az doku kisti oluşumuyla bilinir ve hipervirülenttir. Tip II ve tip III suşlar daha düşük replikasyon oranlarına sahiptir. Düşük morbidite ve kolayca doku kisti oluşumuyla birlikte yüksek oranda kronik enfeksiyona yol açarlar ve hipovirülenttirler. Tip II suşlar Avrupa ve Kuzey Amerika’da baskınken, daha az sıklıkta görülen tip III suşlar dünya çapında bir dağılıma sahiptir. Dünya genelinde en az görülen genotip Tip I suşlarıdır (14, 15). Avrupa’da genotip II yaygındır ve enfekte olan bireylerin % 80-90’ı asemptomatiktir (5).

T. gondii seroprevalansı yaşa, coğrafi bölgeye, neme, konağın beslenme alışkanlıklarına ve sosyoekonomik durumuna göre değişmektedir. Seroprevalans coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterir, ancak dünya çapında yetişkinlerde %10-97.4 arasında değişmektedir (7). Seroprevalans Kuzey Amerika, Güney Doğu Asya, Kuzey Avrupa’ da düşük (%10-30), Orta ve Güney Avrupa ülkelerinde orta düzeyde (%30-50), Latin Amerika ve tropik Afrika ülkelerinde ise yüksek bulunmuştur (16). Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan araştırmalarda, seroprevalans %28.3-69.6 arasında değişmektedir (5).

Patogenez

İnsanlarda ve hayvanlarda; parazit süşunun virülansı, parazitin konağa giriş miktarı, genetik altyapı, cinsiyet ve immunolojik durum gibi faktörler *T. gondii* enfeksiyonun klinik seyrini etkiler (17). Bradizoit içeren az pişmiş etin veya ookist içindeki sporozoitlerle kontamine olmuş gıdaların yenmesinden sonra bradizoitler veya sporozoitler ince bağırsak lümenine salınır ve burada bağırsak enterositlerini istila eder (18). Enterositlerin içinde çoğalan bradizoitler ve sporozoitler morfolojik değişim geçirerek takizoit forma dönüşürler. Takizoitler konak hücre membranını kullanarak, içinde çoğaldıkları membranöz bir yapı olan parazitofor vakuolu (PV) oluştururlar (4, 18, 19). PV membranının lipit bileşiminin büyük bir kısmı konak hücre zarına aittir. *T. gondii* konak hücrede PV’ler içinde bulunur. Konak hücrenin istilası sırasında takizoitlerden sentezlenen proteinler PV’nin içine ve PV’nin dışına salınır. Konak hücreye ilk tutunmayı sağlayan proteinler yüzey antijenleridir (SAG). Konak istilasında başlıca rol oynayan diğer proteinler; mikronemler (MIC), roptriler (ROP) ve yoğun granüllerdir (GRA). Bu proteinler aynı isimleri taşıyan, parazite ait salgı organellerinden salgılanır. ROP’lar ve MIC’ler *T. gondii*’nin apikal ucunda lokalize olurken, GRA’lar dağılmış halde bulunurlar. ROP proteinleri PV’nin oluşumunda ve konak hücre membranına penetrasyonunda, MIC proteinleri *T. gondii*’nin hareketliliği ve adezyonunda rol oynar. GRA proteinleri vakuol içinde parazitin çoğalması ve yaşamını devam ettirebilmesi için gereklidir (20-22). ROP16 parazit için kritik bir virulans faktörüdür, istila sırasında konağının hücre sitozolüne salgılanır, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü STAT3 ve STAT6’yı fosforile eder. STAT6’nın fosforilasyonu, parazit için konağın elde edilen temel bir besin maddesi olan mevcut argininin tüketilmesine neden olan arginaz-1’in aktivasyonuna yol açar. Arginaz-1, L-arginini hidrolize ederek üre ve ornitin üretir; bunlar parazit için besin kaynağıdır. Aynı zamanda nitrik oksit (NO) üretimi için arginin önemli bir substrattır. Arginin yokluğunda, makrofajların hücre içi patojen yıkımı için

temel bir mekanizma olan NO üretimi gerçekleşmez. Ek olarak ROP16, interlökin (IL)-4 ve IL-10 üretimini uyarak bağışıklık yanıtını azaltır (23).

Konak doğal bağışıklığının modülasyonunda başlıca, PV ile konakçı sitozölü arasında mevcut olan ve konakçı hücreye salgılanan çeşitli GRA proteinleri görev alır (24). GRA15, nükleer faktör kappa B (NFkB) yolunu

aktif ederek makrofajlarda IL-12, IL-18 ve IL-18 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır (25, 26). GRA18 anti-inflamatuvar sitokinleri indükler ve interferon gama (IFN- γ) yanıtını ve NF- κ B aktivasyonunu baskılar (24). GRA12, konak savunması için ana sitokin olan IFN- γ direnci için önemli bir virülans faktörü olarak tanımlanmıştır (27).

Tablo 1. İnsanlarda *T. gondii*'ye karşı düzenleyici sitokinlerin profili (27)

Sitokin	Bağışıklık yanıtı	Kaynak	Temel rol	Sinerjistik ilişki	Antagonistik ilişki
INF γ	Proinflamatuvar	CD4 ⁺ , CD8 ⁺ T lenfositler ve NK hücreleri	Makrofaj, NO ve GTPaz sinyal aktivasyonu ile <i>T. gondii</i> 'ye karşı koruma sağlar.	TNF α ve IL18	IL4 ve IL10
TNF α	Proinflamatuvar	Makrofaj, T lenfosit ve bazofil	Akut inflamatuvar yanıtta yer alır.	IFN γ ve IL12	IL4 ve IL10
IL18	Proinflamatuvar	Endotel hücresi	Akut faz yanıtında rol oynar.	TNF α	IL4
IL2	Proinflamatuvar	CD4 ⁺ T lenfosit	Makrofaj ve NK hücrelerinin litik aktivitesinde görevli T lenfositlerin çoğalmasında ve IFN γ salınımını indükler.	IFN γ	IL4
IL4	Antiinflamatuvar	Bazofil	Th1 lenfositlerin ürünlerini antagonize eder, uzun süre maruz kalma kronik toksoplazmozisde yol açar.	Th2 sitokinleri	Th1 sitokinleri
IL5	Proinflamatuvar (kronik) Antiinflamatuvar (akut)	Mast hücresi	Akut ve kronik toksoplazmozisde koruyucu rol oynar	IL4 (akut enfeksiyon)	IL12
IL6	Proinflamatuvar	Makrofaj, endotel hücresi, monosit, fibroblast	Bağışıklıkta pleiotropik bir rol oynar; TE ve oküler toksoplazmozisde bariyer oluşturur, NK hücrelerinin aktivitesini artırır, T ve B lenfositlerin olgunlaşmasını sağlar.	IL18 ve TNF α	IL12, IFN γ , ve IL27
IL7	Proinflamatuvar	DC, hepatosit, endotel hücresi	Bellek CD8 ⁺ T lenfositlerin gelişiminde önemli rol oynar	IL15	IL4 ve IL10
IL10	Antiinflamatuvar	CD4 ⁺ T ve B lenfosit, DC, makrofaj, mast hücresi	Hiperinflamasyonu sınırlar, CD4 ⁺ T lenfositlerin aktivitesini kontrol eder, makrofaj ve nötrofillerin mikrobisidal fonksiyonundan sorumludur.	IL6	IL12 ve IFN γ
IL12	Proinflamatuvar	DC, makrofaj, nötrofil	IFN γ üretiminin ana kaynağıdır.	TNF α	IL4 ve IL10
IL15	Proinflamatuvar	Mononükleer fagositler	NK hücrelerin, CD8 ⁺ T ve intraepitelyal lenfositlerin fonksiyonunda ve gelişiminde rol oynar	IL12 ve IL7	IL4 ve IL10
IL17A	Proinflamatuvar	CD8 ⁺ , $\gamma\delta$ T lenfositler, NK hücresi	Nötrofillerin proliferasyonu ve aktivasyonunda görev alan doğal bağışıklık sitokindir.	IL12, IFN γ ve IL6	IL4 ve IL10
IL18	Proinflamatuvar	Makrofaj ve diğer bazı hücreler	NK hücreleri ve T lenfositler tarafından INF γ üretiminde rol alır.	IL12	IL10 ve IL6
IL23	Proinflamatuvar	Makrofaj ve DC'ler	IL12 yokluğunda NK hücreleri ve T lenfositleri uyarır.	IL12	IL10, IL4 ve IL6
TGF β	Antiinflamatuvar	İntraepitelyal lenfosit	Beyin, göz ve gastrointestinal sistemde antiinflamatuvar rol oynar.	IL12	TNF α , TNF β , IFN γ , IL6, ve IL12

Pleiotropik sitokin: Birden çok hücre tipi üzerine etkili olan sitokin IFN (Interferon), IL (İnterlökin), TNF (Tümör Nekroz Faktör), TGF (Transforme Edici Büyüme Faktörü).

Salgılanan parazit proteinlerini (GRA, SAG, ROP...) içeren PV'ler içinde parazitler, lizozomal füzyon ve sonucunda gelişen konak hücre asiditesinden ve fagositozdan korunurlar (17, 22). Takizoitler PV'nin içinde hızla çoğalır ve ardından komşu hücreleri istila etmek için aktif olarak konak hücreden çıkarlar. Serbest kalan takizoitler bu istila, çoğalma ve çıkış döngüsüne devam eder. Litik döngü olarak adlandırılan bu süreç, birçok kez tekrarlandığında önemli ölçüde doku hasarına neden olur ve hastalığın akut fazındaki semptomlardan sorumludur (19, 28).

T. gondii'ye ilk maruziyetten sonra takizoitlerin hızla çoğalması, konak dokularına yayılması ve doku hasarı ile sonuçlanan akut enfeksiyon ortaya çıkar. Akut enfeksiyon dönemi, immunkompetan bireylerde genellikle bağışıklık sistemi tarafından kontrol altına alınır. Ancak immunkompromize bireylerde ensefalit gibi ciddi ve muhtemelen ölümcül komplikasyonlar geliştirme riski bulunmaktadır. Akut dönemin sonunda ve kronik dönemin başında, konakçı bağışıklığı olduğu zaman takizoitler yavaş büyüyen bradizoit formlarına farklılaşarak, başta merkezi sinir sistemi (MSS) ve kas olmak üzere doku kistleri içinde yerleşirler. Doku kistleri akut enfeksiyondan üç gün sonra oluşmaya başlar ve enfeksiyondan yedi hafta sonrasına kadar sayısız hale gelir ve muhtemelen konağın yaşamı boyunca varlığını sürdürür. Konak bağışıklığı baskılandığında bradizoitler, takizoitlere dönüşerek yeniden aktif hale gelebilir. Ara konaklarda uzun süre kalabilme yetenekleri nedeniyle bradizoitler, parazitin yaşam döngüsünde önemli bir rol oynar (19, 29).

T. gondii'ye karşı konak immün yanıtı, sporozoitler veya bradizoitler enterositleri istila ettiği anda başlar. Parazit enfeksiyonuna yanıt olarak enfekte enterositler tarafından salgılanan kemokinler sayesinde lökositler lamina propriaya göç eder ve burada toplanır. Enfeksiyondan 48 saat sonra lamina propria ve lenf düğümlerinde takizoitler görülebilir. Takizoitler, makrofajlar ve dendritik hücreleri (DC'ler) enfekte ettiğinde, konağın dokularına hızla yayılabilir. Sonunda, bağışıklık sisteminin baskısı ve

diğer bilinmeyen faktörler, kronik enfeksiyonla ilişkili aseksüel aşama olan bradizoit dönüşümü tetikler. Farelere bradizoit inoküle edildiğinde, parazitler ookist alımıyla enfekte olan farelere kıyasla daha hızlı yayılır. İnokülasyondan bir saat sonra, fare bağırsak epitelinde bradizoitler tespit edilir ve iki saat içinde takizoitlere farklılaşma meydana gelir (18).

Takizoitlerin bradizoitlere farklılaşması in vivo stres koşulları tarafından tetiklenir. Alkali pH, yüksek ısı, besin açlığı, spesifik ilaçların kullanımı gibi çeşitli durumlarda da takizoitler bradizoitlere farklılaşabilir. Ayrıca IFN- γ , IL-6 gibi sitokinler ve NO bradizoit farklılaşmasını indükler (19).

Semptom ve klinik bulgular

Immunkompetan bireylerde kazanılmış toksoplazmozis olgularının %90'ı asemptomatiktir. Anneden bebeğe konjenital olarak geçtiğinde, yenidoğanlar ve immunkompromize bireylerde görüldüğünde enfeksiyon ağır seyrederek yaşamı tehdit edebilmekte veya sekel nedeni olabilmektedir (2, 7).

Immunkompetan yetişkin ve çocuklar

Semptomatik olgularda en sık rastlanan klinik bulgu; izole, geçici servikal veya oksipital nonsupuratif ve ağrısız lenfadenopatidir (17). Lenfadenopatiye; ateş, baş ağrısı, terleme, kas ağrıları gibi enfeksiyöz mononukleoz benzeri tablo eşlik edebilir. Farenjit, hepatosplenomegali, yaygın makülopapüler döküntü görülebilir. Bazen haftalar hatta aylarca süren "grip benzeri" semptomlar görülebilir (5). Akut enfeksiyon geçiren bazı yetişkin hastalarda oküler toksoplazmozis görülebilir. Yetişkinlerde koryoretinit, konjenital hastalığın geç bir belirtisi ve/veya reaktivasyonu olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı bireylerde nadiren miyokardit, polimiyozit, pnömonit, hepatit veya ensefalit ortaya çıkabilir (17).

Immunkompromize hasta

Immunsupresif hastalarda görülen vakaların çoğu, latent *T. gondii* enfeksiyonunun reaktivasyonundan kaynaklanmaktadır (17). Bu bireylerde latent

enfeksiyonun aktivasyonu ölümcül toksoplazmik ensefalit (TE), miyokardit, koryoretinit veya pnömونيye neden olabilir (7). Akut solunum yetmezliği ve septik şoka benzer hemodinamik anormalliklerle seyreden multiorgan tutulumu şeklinde de ortaya çıkabilir. Toksoplazmozis pnömونisi, kemik iliği nakli alıcılarında ve AIDS'li hastalarda daha sık görülmektedir. Enfeksiyondan en sık etkilenen bölge MSS'dir (17). Klinik, subakut ensefalitten fokal nörolojik defisitli veya defisitsiz akut konfüzyonel bir duruma kadar değişiklik gösterebilir. Baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, nöbetler, fokal motor defisitler, kraniyal sinir anormallikleri, serebellar bulgular, hareket bozuklukları, duysal anormallikler, nöropsikiyatrik bulgular görülebilir. En tipik fokal nörolojik bulgular hemiparezi ve afazidir (1, 17).

AIDS'li hastalarda hücrel immünitenin progresif kaybı (CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/ μ L'nin altında) sonucu latent *T. gondii* doku kistlerinin reaktivasyonu ile TE oluşmaktadır (3, 30).

Gebelikte toksoplazmozis

Akut *T. gondii* enfeksiyonu çoğu hamile kadında asemptomatiktir ve enfeksiyonun en sık görülen klinik belirtisi lenfadenopatidir. Ancak enfeksiyon fetusa bulaşmayla sonuçlanabilir ve fetusa yönelik risk annedeki semptomlarla ilişkili değildir (1). Gebelik öncesinde geçirilen *T. gondii* enfeksiyonu, fetusta risk oluşturmaz. Gebelikte veya gebelikten 4-8 hafta önce geçirilen akut enfeksiyonda veya immunsupresyon nedeniyle reaktivasyon gösteren kadınlarda parazit transplasental olarak fetusa bulaşabilir. Akut enfeksiyondan sorumlu olan trofozoitler plasentayı geçebilir. Gebelik döneminde fetusa *T. gondii* geçişi gestasyon haftası ile ilişkilidir. Gebeliğin erken döneminde geçirilen akut enfeksiyon fetal bulaşma açısından düşük risk oluştururken, ileri gebelik haftalarında geçirilen akut enfeksiyon, fetal enfeksiyon riskini artırmaktadır (31). Konjenital hastalık riski, maternal enfeksiyon ilk trimester esnasında ise %10-25, ikinci trimesterde ise %20-25, üçüncü trimesterde ise %60-90 olarak bildirilmektedir.

Enfeksiyonun 10 ile 24. haftalarda bulaşması ciddi fetal hasara neden olurken, 26 ile 40 haftalık dönemde olan bulaşma fetusta asemptomatik ya da subklinik hastalığa neden olur (1). Yenidoğanlara uygun tedavi yapılmazsa çocukluk veya erken erişkinlik döneminde retinokoroidit ve nörolojik defisit gelişebilir (31).

Konjenital toksoplazmozis

Takizoitlerin transplasental geçişi ile konjenital enfeksiyon meydana gelmektedir. Ultrasonografik değerlendirmede intrakraniyal kalsifikasyonlar, ventriküler dilatasyon, hepatik genişleme, asit ve artmış plasental kalınlaşma konjenital toksoplazmozisi düşündürülen bulgulardır. Konjenital toksoplazmozis, doğumda tamamen asemptomatik olabileceği gibi, ciddi nörolojik ve oküler tutulumla da seyredebilir. Düşük, erken veya ölü doğuma nadiren rastlanmaktadır. Konjenital toksoplazmozisli bebeklerin büyük çoğunluğunda (yaklaşık %75) doğumda belirgin bir klinik bulgu görülmez. Tanımlama genellikle rutin yenidoğan ve anne taraması sırasında gerçekleşir (32).

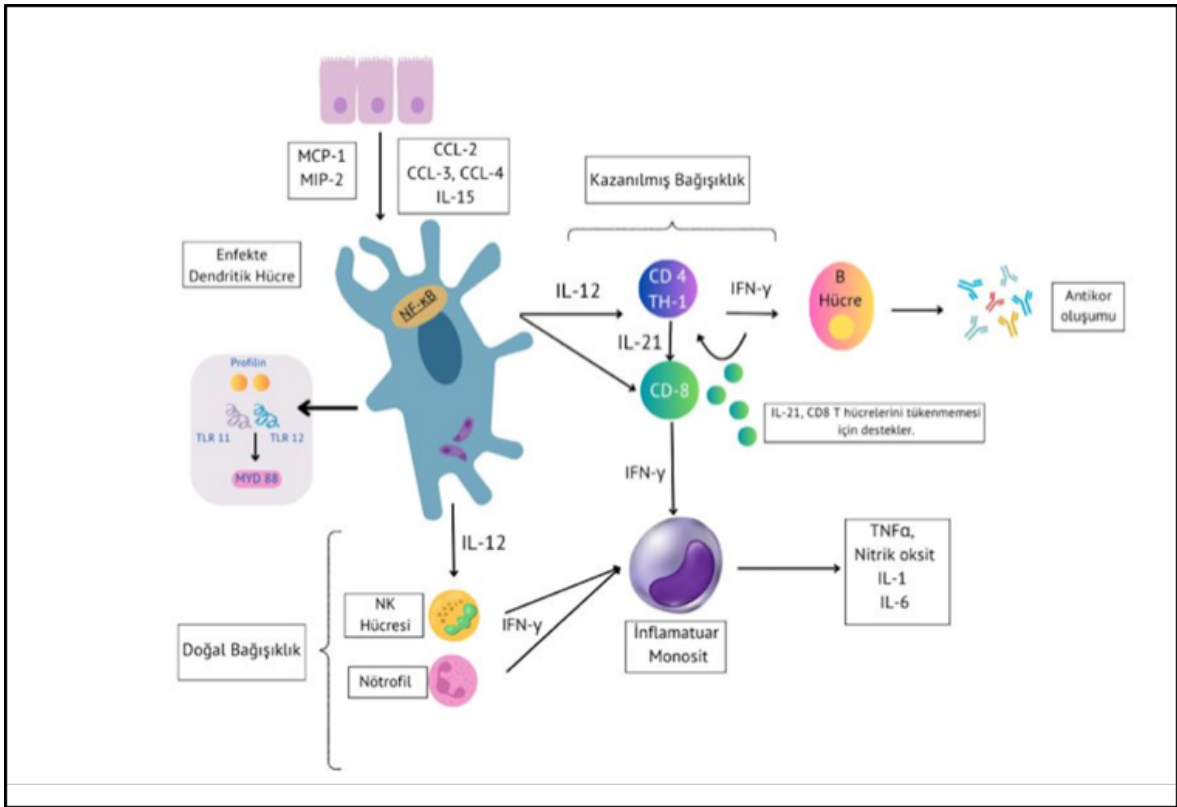
Konjenital toksoplazmozisli yenidoğanlar; hidrosefali, mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar, koryoretinit, şaşılık, körlük, epilepsi, psikomotor veya mental retardasyon, trombositopeniye bağlı peteşi ve anemi gibi çok çeşitli klinik bulgularla gelebilir. Koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonları içeren klasik triad ise oldukça nadir görülür (17). Maternal enfeksiyon her zaman fetal enfeksiyonla sonuçlanmadığından fetal enfeksiyonun oluşup oluşmadığının belirlenmesi kritik öneme sahiptir (31). Fetusta konjenital toksoplazmozis testi, annenin enfeksiyonu doğrulandığı zaman veya intrakraniyal kalsifikasyonlar veya serebral ventriküler dilatasyon gibi sonografik bulguların olduğu durumlarda yapılmalıdır. Amniyotik sıvıdaki *T. gondii* DNA'sının pozitif PCR sonucu fetustaki tanıyı doğrular (32). Yanlış negatiflik riskini azaltmak için PCR, 18. gebelik haftasından sonra önerilmelidir (31).

Immunité

T. gondii takizoit formuna dönüştükten sonra doğal

bağışıklık mekanizmalarını güçlü bir şekilde uyarır. Parazit kontrolünden başlıca sorumlu doğal bağışıklık hücrelerinden biri nötrofillerdir ve aynı zamanda IL-12 kaynağıdır. DC ve makrofajlar profesyonel antijen sunan hücrelerdir ve IL-12 de üretirler. TE'de, beyinde parazitlerin çoğalmasının kontrol edilmesinde, özellikle inflamatuvar monositler ve mikroglialar (tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), NO, IL-1 α ve IL-6

üretmek) kritik öneme sahiptir (33) (Şekil 1). Kuvvetli, etkin bir immün yanıt, *T. gondii*'nin periferik kandan tamamıyla temizlenmesini ve tüm dokulardaki takozoit miktarının önemli ölçüde azalmasını sağlamaktadır. İmmünokompetan konaklarda, doku kistleri yıllarca varlığını sürdürebilir, bağışıklık, latent enfeksiyonu ortadan kaldırmaz (29).



Şekil 1. *T. gondii*'ye karşı immün yanıt

Enfekte enterositlerden, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1/CCL2) ve makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2/CXCL8) gibi güçlü kemokinler salgılanır. Bu kemokinler, dolaşımdaki nötrofillerin ve inflamatuvar monositlerin enfeksiyon bölgesine göçünü tetikler. İnflamatuvar monositler, dendritik hücrelere (DC) ve makrofajlara farklılaşır ve burada nötrofillerle birlikte enfeksiyona yanıt olarak IL-12 üretirler. Toll like reseptör 11 (TLR11) ve TLR12, *T. gondii* türevi profilin proteini için ana reseptörlerdir. TLR, patojenlerin tanınmasında ve DC'lerin aktivasyonunda merkezi bir rol oynar. TLR'lerin *T. gondii* yüzeyinde eksprese edilen ligandlarla etkileşimi ve sonrasında miyeloid farklılaşma alanı-88'e (MyD88) bağlanması sonucu makrofajlarda ve DC'lerde STAT-1 ve NF- κ B gibi hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve IL-12 üretimi gerçekleşir. IL-12, NK hücrelerini ve CD4+ ve CD8+ T lenfositlerini IFN- γ üretmeleri için uyarır. Fonksiyonel CD4+ T lenfositleri, uzun vadeli CD8+ T lenfosit bağışıklığının korunması için kritik olan IL-2 ve IL-21'i üretir.

Doğal ve nonspesifik immün cevap

Organizmayla ilk karşılaşan yer bağırsak mukozasıdır (4). Diğer birçok hücre içi patojen gibi, doğal immünite *T. gondii* enfeksiyonuna karşı ilk savunma hattıdır. İmmün yanıt patojenle ilişkili moleküllerin (PAMP'lar); TLR'ler (Toll like reseptörler), C tipi lektinler ve Nod benzeri reseptörler gibi patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla tanınmasıyla başlamaktadır (33). PRR'ler tarafından ligand tanınması, TNF- α , IL-6 ve IL-12 dahil olmak üzere proinflatuar sitokinleri indükler (4).

Akut enfeksiyonun erken aşamalarında makrofajlar, nötrofiller, DC'ler ve doğal öldürücü (NK) hücreleri enfeksiyonu sınırlamak için IL-12, IFN- γ ve TNF- α üretmekle parazit çoğalmasının kısıtlanmasında önemli bir rol oynamaktadır (29) (Şekil 1). IFN- γ uyarımı, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon faktörünü (STAT1) aktive eder. IFN- γ 'nın STAT1'i aktive etmesi, NF κ B sinyalini kullanan TNF- α , IL-1 ve CD40L gibi diğer faktörlerle sinerji oluşturur. Bu uyarılar birlikte, *T. gondii*'ye direnç için kritik olan, indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) ve bağışıklıkla ilgili GTPazları (IRG'ler) kodlayan çok sayıda genin ekspresyonunu indükler (34). Parazit transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonunu engelleyerek, makrofajların IL-12 veya TNF- α üretme yeteneğini inhibe edebilir ve böylece parazit konağın bağışıklık tepkisinden kaçabilir (29).

IL 12 üretimi

Nötrofiller ve inflammatuar monositler, ince bağırsağın lümeninde ilk tespit edilen hücrelerdir. Enfekte enterositlerden, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1/CCL2) ve makrofaj inflammatuar protein-2 (MIP-2/CXCL8) gibi güçlü kemokinler salgılanır. MCP-1 ve MIP-2 gibi enfeksiyon bölgesindeki hücrelerden salgılanan kemokinler, dolaşımdaki nötrofillerin ve inflammatuar monositlerin enfeksiyon bölgesine göçünü tetikler. Enflamatuar monositler DC'lere ve makrofajlara farklılaşır ve burada nötrofillerle birlikte enfeksiyona yanıt olarak IL-12 üretirler (18) (Şekil 1). Antijen uyarımını takiben

makrofajlar ve DC'ler tarafından salınan IL-12 akut enfeksiyon sırasında anti-*T. gondii* aktivitesi için kritiktir (29).

TLR, patojenlerin tanınmasında ve DC'ler) inaktivasyonunda merkezi bir rol oynar (35). *T. gondii* GPI (glikosil fosfatidil inositol) ile bağlı proteinlerin TLR 2 ve 4 tarafından, profilin proteinin TLR11 ve 12 tarafından tanınması, güçlü sitokin tepkilerini indükler (36). TLR'ye bağlı IL-12 üretiminin indüksiyonunda CD8+ T lenfositler ve DC'ler, en önemli hücrelerdir (37). *T. gondii* enfeksiyonu sırasında hücrelerin IL-12 üretme yeteneği, TLR için bir adaptör molekül olan miyeloid farklılaşma faktörü 88'in (MyD88) aktivasyonuna bağlıdır (18). TLR'lerin *T. gondii* yüzeyinde eksprese edilen ligandlarla etkileşimi ve sonrasında miyeloid farklılaşma alanı-88'e (MyD88) bağlanması sonucu makrofajlarda ve DC'lerde STAT-1 ve NF- κ B gibi hücre içi sinyal yolları aktive edilir. TLR11-12, parazit için gerekli bir aktin bağlayıcı protein olan profilini tanıır (Şekil 1). Bu protein parazitin hareketliliğini ve konak hücre istilasını düzenler (4, 18, 37). Parazitteki profilin geninin silinmesi, DC'ler tarafından proinflatuar sitokinlerin üretimini ortadan kaldırır (35). DC'ler, *T. gondii* profilinin tanınmasında ve ardından MyD88 aracılığıyla hücre içi sinyal yollarının aktive edilerek TH1 aktivasyonunda, IL-12 ve CCL2 üretiminin indüklenmesinde çok önemli bir role sahiptir. MyD88 eksikliği olan farelerde, *T. gondii* enfeksiyonunu takiben IL-12 ve IFN- γ 'nın üretimi kusurlu bulunmuştur. IL-12 tedavisinin MyD88 eksikliği olan fareleri *T. gondii* enfeksiyonundan koruyamadığı gözlenmiştir. Bu gözlem, TLR kaynaklı MyD88 aktivasyonunun *T. gondii*'ye karşı konak direnci için gerekli olduğu fikrini doğrulamıştır (4, 18, 37). Ayrıca kemokin reseptörü CCR5 eksikliği olan farelerde *T. gondii* enfeksiyonuna yanıt olarak IL-12 üretiminin azaldığı gösterilmiştir. *T. gondii*'den türetilmiş siklofilin-18 (TgCyp18), DC'ler üzerinde CCR5 tarafından tespit edilir, böylece IL-12 ekspresyonu uyarılır (4).

İnsanlar fonksiyonel TLR11'den ve TLR12 geninin tamamından yoksundur, ancak yine de koruyucu bir

bağışıklık tepkisi oluşturma kapasitesine sahiptirler. *T. gondii* profilini, insanlarda diğer reseptör sınıfları tarafından tanınabilir veya *T. gondii* profilini inflamazom aktivasyonunu tetikleyebilir (37). TLR11 ve TLR12 yokluğunda TLR7 ve TLR9'un insanlarda *T. gondii*'nin tanınmasında rolü olabileceği düşünülmektedir ancak insan DC'leri, monositleri ve nötrofillerinde TLR'den bağımsız farklı bir mekanizmanın işlev görmesi muhtemeldir. CD16+ monositler ve DC1 dendritik hücreler, insan periferik kanında *T. gondii*'ye yanıt olarak IL-12 ve TNF- α üreten başlıca miyeloid hücre popülasyonlarıdır. Parazitin fagositozu ve lizozomal asitleşme ile sitokin üretimi tetiklenmektedir. Ayrıca *T. gondii* profilini, insan monositlerini TLR5'e bağımlı bir şekilde IL-6 ve IL-12 salgılaması için uyarmaktadır (37-39).

Fare DC'leri büyük miktarlarda IL-12 üretirken, insanın *T. gondii*'ye tepkisi ağırlıklı olarak CCL2 ekspresyonuyla karakterizedir. İnsan monositleri ve DC'leri, parazitle enfekte olmuş hücrelerden salınan alarmin S100A11 proteinini algılar ve monositlerin enfeksiyon bölgesine toplanması için CCL2 salgılar (33, 40).

Edinsel immün cevap

T. gondii enfeksiyonuna karşı konakta hem hücresel hem de hümmoral immün yanıt uyarılmaktadır (21). Edinsel bağışıklık yanıtı, TLR'ler gibi PRR'lerle patojenlerin tanınmasından sonra, antijen sunan hücreler [APC'ler (makrofaj, DC)] tarafından başlatılır (11). IL-12 üreten DC'ler sadece doğal yanıtın uyarılmasında değil, adaptif bağışıklığın şekillenmesinde de önemli rol oynamaktadır (3) (Şekil 1). *T. gondii* enfeksiyonuna yanıt olarak DC'lerin ve makrofajların aktivasyonu, IL-1 β ve TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin üretimiyle sonuçlanır. Bu sitokinlerin üretimi IL-12 bağımlıdır. DC'lerde, makrofajlarda üretilen IL-12, NK hücrelerin, CD4+ T ve sitotoksik CD8+ T lenfositlerin proliferasyonunu uyarak IFN- γ üretimine yol açar (4) (Şekil 1). CD4+ T lenfositleri, T hücresi büyüme faktörü olan IL-2 üretir. IL-2 ve IFN- γ ; CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin aktivasyonunu,

CD8+ sitotoksik T lenfositlerin öldürme kapasitelerini artırır. IFN- γ , STAT-1 yoluyla, NO, reaktif oksijen türleri (ROS) ve bağışıklıkla düzenlenen GTPazlar (IRG'ler) gibi antiparazitik ürünlerin oluşumuna yol açar (11). Çalışmalar normalde avirulent olan *T. gondii* suşlarının, T lenfosit eksikliği olan hayvanlarda oldukça virülen hale geldiğini göstermektedir (29).

B lenfositlerin *T. gondii* enfeksiyonuna karşı koruyucu rolü kapsamlı bir şekilde tanımlanmamış olsa da yapılan çalışmalar B lenfosit eksikliği olan farelerin toksoplazma enfeksiyonuna karşı duyarlılığının arttığını göstermiştir. T foliküler yardımcı hücreler (Tfh) aracılı B lenfosit yanıtının, toksoplazmaya karşı koruyucu bağışıklıktaki rolünü ortaya koyacak araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (33).

Hücrel immünite

Hücrel immünite, konakçı tarafından *T. gondii*'ye karşı kullanılan baskın, spesifik, koruyucu bağışıklıktır. Makrofajlar, T lenfositler, NK hücreler ve sitokinler spesifik hücrel immün yanıtlarda rol oynayan başlıca unsurlardır (29). Toksoplazmaya karşı hücrel bağışıklıkta hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositler etkindir ve CD8+ T lenfositler kronik enfeksiyonu kontrol altında tutmada baskın bir rol oynar. NK ile birlikte CD4+ T lenfositler akut enfeksiyon sırasında IFN- γ 'nın ana kaynağıdır. HIV hastalarında, CD4+ T lenfositlerin *T. gondii* enfeksiyonunun kontrolündeki önemi daha net anlaşılmıştır (33).

T. gondii'ye ait antijenik yapıdaki peptidler major histokompabilite kompleks sınıf II'ye (MHC II) bağlanıp profesyonel APC'ler üzerinden CD4+ Th0 (naif) lenfositlere sunulur. IFN- γ , sinyal iletici ve transkripsiyon 1 aktivatörü (STAT1) aktifleştirerek T-bet'i düzenler ve Th1 farklılaşmasını uyarır. APC'lerden üretilen IL-12, STAT4 bağımlı bir mekanizmayla IFN- γ üretimini güçlendirir. T-bet, T-box ailesinin bir üyesidir ve Th1 farklılaşma ve fonksiyonları ile ilişkili anahtar transkripsiyon faktörüdür. T-bet eksik T hücreler Th1 lenfositlere farklılaşamaz. Th1 farklılaşmasında en önemli sitokinler IFN- γ ve IL-12'dir. IL-12 daha fazla CD4+

Th1 oluşmasını sağlayarak hücrel immün yanıtı güçlendirmektedir (21, 41). Farklılaşmadan sonra Th1 lenfositler, IL-2, IFN- γ , TNF- α gibi makrofaj, NK hücreleri ve CD8+ T lenfositleri uyaran proinflamatuvar sitokinleri üretirler (Şekil 1). Th1 lenfositler IL-2 salgılayarak; kronik enfeksiyonla savaş için gerekli olan CD8+ T lenfosit bağışıklığının oluşmasına ve sürdürülmesine katkı sağlar (33, 41).

Birçok hücre içi patojene benzer şekilde, CD8+ T lenfositler kronik *T. gondii* enfeksiyonuna karşı uzun süreli bağışıklıkta kritik öneme sahiptir (33). Genel olarak kronik enfeksiyonda CD8+ T lenfositler, *T. gondii*'ye karşı IFN- γ üretiminin ana kaynağıdır (27, 33). CD8+ T lenfositler, IFN- γ üretme yeteneklerine ek olarak, enfekte hücrelere karşı perforin bağımlı sitolitik aktivite de sergilerler (33).

Fonksiyonel CD4+ T lenfositler, uzun vadeli CD8+ T lenfosit bağışıklığının korunması için kritik olan IL-2 ve IL-21'i üretir (Şekil 1). Enfeksiyon kronikleştiğinde, CD4+ T lenfositlerde artan BLIMP-1 ekspresyonu, yüzeylerindeki inhibitör reseptör moleküllerinin (örneğin: LAG 3, PD-1) yukarı regülasyonuna neden olur. Bu durum CD4+ T lenfositlerin tükenmesine/ işlevsizliğine yol açar ve CD4+ T lenfositlerden sitokin (IL-2/IL-21) üretiminin azalmasına neden olur. Sonuçta CD4+ T lenfositlerin tükenmesi, CD8+ T lenfosit işlevselliğinde azalmaya yol açacağı için uzun süreli bağışıklık tehlikeye girer (3).

CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin kronik toksoplazmozise karşı bağışıklıkta sinerjik bir rol oynadığı bildirilmiş olsa da efektör rol öncelikle CD8+ popülasyonuna atfedilmektedir, çünkü CD8+ T hücrelerinin tükenmesi enfekte hayvanların ölümüyle sonuçlanmaktadır (42). CD4+ T hücrelerinin özel bir alt kümesi olan Tfh'ler, germinal merkezlerin oluşumu ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşması için gereklidir.

TE'de güçlü bir CD8+ T lenfosit bağışıklığı oluşturulmasına rağmen, kontrol noktası (checkpoint) inhibitörlerinin, özellikle de PD-1'in artan ekspresyonu nedeniyle bu hücrelerin işlevselliği tehlikeye girmektedir. PD-1'in artan ekspresyonu CD8+ T lenfositlerin tükenmesine ve fonksiyon kaybına

neden olur. Kontrol noktası inhibitörlerinin yüksek ekspresyonu bellek yanıtının gelişimini engeller. CD8+ T lenfositlerin kaybı, dokularda takizoitlerde artış ve bradizoitlerde azalma ile kendini gösteren latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonuna neden olur. Yapılan çalışmalarda, anti PDL-1 tedavisi CD8+ T hücre fonksiyon bozukluğunu tersine çevirmiş ve bu durumun artan IL-21R ekspresyonu ve Tfh hücreleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (33, 42).

Düzenleyici T lenfositler (Treg'ler) de CD4+ T lenfositlerin bir alt kümesidir. Treg'ler bağışıklık sisteminin yabancı antijenlere tepkisi ile kendi antijenlerine tepkisinin dengede kalmasını sağlamak için bağışıklık tepkilerini baskılayarak, homeostazi ve immun toleransı güçlendirirler (27, 43). Treg'ler, TGF- β ve IL-10 gibi inhibitör faktörleri salgılayarak ve IFN- γ gibi Th1/Th17 hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek bağışıklık tepkisini modüle ederler (44). *T. gondii* enfeksiyonu sırasında, IL-27 ve IL-12, IL-2 üretimini sınırlamak için sinerji oluşturur. IL-2'nin azalan konsantrasyonu, Treg'lerin inhibisyonuna neden olur. Bu inhibisyon güçlü bir Th1 immün yanıtı için gereklidir (4). Enfekte olmuş farelerin Treg hücrelerinden yüksek düzeylerde apoptotik belirteçler eksprese edilmiştir. *T. gondii* ile enfekte farelere Treg transfer edildiğinde, bu farelerde daha düşük IFN- γ ve TNF- α seviyeleri ve artmış hayatta kalma süreleri gözlenmiştir. Ancak bu farelerin beyinlerinde kist sayısının ve parazit yükünün daha yüksek olduğu bildirilmiştir (27). *T. gondii* ile enfekte olmuş hamile fare modelinde plasentadaki Treg sayısının azaldığı bulunmuştur. Treg sayısının azalması, *T. gondii* enfeksiyonunun tetiklediği apoptoz ile ilişkilidir (44). *T. gondii* enfeksiyonuna bağlı fetal abortus, gebe konakta Treg sayılarındaki azalmaya bağlanmıştır (3).

Sitokinler

Immunkompetan bireylerde antijenin, APC'lerle etkileşimi koruyucu bir bağışıklık yanıtı oluşturur, bu etkileşim proinflamatuvar sitokinlerin (IL1 β , IL12, IL18, TNF- α ve IFN- γ) üretimini başlatmak için NF- κ B'nin

translokasyonunu indükler. Proinflamatuvar sitokinler, doğal ve edinilmiş bağışıklığı başlatmak ve sürdürmek için anahtar faktörler arasındadır. APC'lerin ve edinilmiş bağışıklık sistemi hücrelerinin (B ve T lenfositler) aktivasyonu üzerine çeşitli sitokinler üretilir (27). Parazitle enfeksiyonun sonucu, sırasıyla parazit proliferasyonunu baskılayan ve inflamatuvar yanıtı kontrol eden proinflamatuvar ve antiinflamatuvar (IL4, IL10, TGF- β , IL-27) sitokinler arasındaki dengeye bağlıdır (45).

İnsanlarda düzenleyici sitokinlerin profili konağın bağışıklık durumuna ve *T. gondii* suşlarının virülansına bağlı olarak değişir (27, 29). *T. gondii*'nin üç önemli suşu (tip I, II ve III) arasında; tip I suşu, tip II ve tip III suşlarına kıyasla daha öldürücüdür. Tip I (RH suşu) ile enfekte olmuş hücrelerde, NF- κ B'nin translokasyonu gerçekleşmez ve bu da baskın sitokin tipinin antiinflamatuvar sitokinler olmasıyla sonuçlanır. Antiinflamatuvar sitokinlerin baskın olması durumunda *T. gondii*'nin proliferasyonu artar. Proinflamatuvar sitokinler baskınsa, IFN- γ üretimi tetiklenir ve parazit proliferasyonu inhibe edilir (27).

IFN- γ , takizoit büyümesini sınırlandırdığı için enfekte konağın korunmasında rol alan başlıca sitokindir (45). IFN- γ , paraziti öldürmek için oksidatif ve nonoksidatif metabolizmalarını artırarak, sırasıyla hidrojen peroksit ve NO salgılatmak üzere makrofajları aktive eder. iNOS, IFN- γ ile indüklenir. iNOS aktivasyonu yoluyla üretilen NO, intraserebral parazit proliferasyonunu inhibe ederek enfeksiyonun kronik fazında rol oynar ve ilerleyici TE'nin alevlenmesini önler (4, 29). IFN- γ ayrıca indolamin 2,3-dioksijenaz aktivitesini artırarak parazitin büyümesi için gerekli olan triptofanın parçalanmasına neden olur (29).

TNF- α ; monositler, makrofajlar ve T lenfositler tarafından üretilen akut inflamatuvar yanıttan sorumlu olan pirojenik bir faktördür. Makrofajları aktive etmek ve parazit replikasyonunu inhibe etmek için gereklidir (27, 29). NK hücrelerinden IFN- γ üretimi yoluyla makrofajlarda mikrobisidal aktivite gösterme yeteneğine sahiptir. TNF- α , *T. gondii* enfeksiyonuna

karşı direncin geliştirilmesi için IFN- γ ile sinerjistik olarak işlev görür. Dolayısıyla toksoplazmozise karşı koruyucu bağışıklıkta önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bazı araştırmacılar tarafından TNF- α 'nın serebral ve hepatik otoimmüniteyi ortaya çıkardığı ve farelerde *T. gondii*'nin intraserebral yayılmasına yardımcı olduğu rapor edilmiştir (27).

IL-1, *T. gondii* enfeksiyonu sırasında inflamasyonu artıran TNF- α ile sinerjistik rol oynayan, akut faz yanıtına neden olan sitokindir. TNF- α ve IL-1 β , fare makrofajları ve insan fibroblastında *T. gondii*'nin hücre içi çoğalmasını engeller (27). İnflamatuvar aktivasyonun anahtar sitokini olan IL-1 β , fareleri ölümcül *T. gondii* enfeksiyonundan korur. IL-1 reseptörü olmayan fareler çok daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir (24). Fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, *T. gondii*'nin takizoitleri ile enfeksiyon sırasında uygulanan rekombinant TNF- α ve/veya rekombinant IL-1 β 'nın koruyucu rolü gösterilmiştir (27). Bu nedenle, akut enfeksiyon sırasında parazit kontrolü için inflamatuvar aktivasyon kritik öneme sahiptir (24).

IL-2, yalnızca CD4+ T lenfositler tarafından üretilir. CD8+ T lenfositlerin gelişimi ve proliferasyonunda önemli role sahiptir. T lenfosit büyüme faktörü olarak kabul edilir. *T. gondii* enfeksiyonu sırasında IFN- γ üretimi için T lenfositlerin proliferasyonunu indükler. Rekombinant IL-2 ile tedavi edilen farelerde, intraserebral kist sayısının azaldığı ve farelerin hayatta kalma oranlarının arttığı görülmüştür (27).

IL-6 temel olarak akut faz yanıtında, hematopoezde ve serebral toksoplazmozisde rol oynar. NK hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini artırmasını sağlar ve ayrıca antikor salgılayan B lenfositlerin olgunlaşmasında ve T lenfositlerin farklılaşmasında rol oynar. Bu sitokin, IL-1 β ve TNF- α ile sinerjik olarak işlev görür. Bu nedenle baskın olarak hepatosit kaynaklı akut inflamatuvar proteinlerin üretimine aracılık eden bir pirojenik faktördür (27). Transmembran proteini gp130, IL-6'yı da içeren birkaç sitokin tarafından kullanılan sinyal ileten bir reseptördür. IL-6 ve gp130, konağın

parazit replikasyonunu kontrol etmesini sağlayan koruyucu bir bağışıklık tepkisinin geliştirilmesi için gereklidir. IL-6 patojen replikasyonunun kontrolüne katkıda bulunur veya patolojiyi sınırlar (46). IL-6 eksikliği olan farelerde kist yükü fazladır ve parazit replikasyonunun kontrol edilememesiyle ilişkili ciddi bir ensefalit tablosu ortaya çıkar. Astrositlerde gp130 bulunmayan fareler, kontrolsüz parazit çoğalması nedeniyle enfeksiyona daha duyarlıdır ve bu farelerde serebral patolojiler sıklıkla görülür. Bu nedenle IL-6 ve gp130, konağın parazit replikasyonunu kontrol etmesine izin veren koruyucu bir bağışıklık tepkisinin geliştirilmesi için gereklidir (47).

IL-10 antiinflamatuvar bir sitokindir. CD4⁺ Th2 ve B lenfositler, makrofajlar ve DC'ler bu sitokinin kaynağıdır. IL-10, iNOS enzimi, IFN- γ ve IL-12'nin fonksiyonlarını azaltarak makrofajların ve nötrofillerin mikrobisidal aktivitelerini baskılar. IFN- γ ve makrofajlardan salınan proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder (27). Böylece konakta artmış inflamasyon ve doku hasarına neden olan immun yanıtı baskılar. Dolayısıyla IL-10 ve IL-12, enfeksiyonun başlangıç aşamasında IFN- γ sentezinin düzenlenmesinde rol oynayan iki ana antagonisttir (48). Bir çalışmada IL10'un, makrofajların L-arginin bağımlı mikrobisidal aktivitesini inhibe ederek hücre içi takizoitlerin gelişimini artırdığı vurgulanmıştır.

IL-4, Th1 lenfosit sitokinlerini baskılayan Th2 lenfositler tarafından üretilen bir sitokindir. *T. gondii* akut enfeksiyonunda IL-4, Th1 lenfositlerin ürünlerini antagonize ederek farelerde ölüm oranlarını azaltmış ancak IL-4'e uzun süreli maruziyet, farelerde, beyindeki kistlerinin artmasıyla ve kronik toksoplazmozisle sonuçlanmıştır (27).

***T. gondii* enfeksiyonunda otofaji**

Otofaji, çoğu ökaryotik hücrede bulunan, lizozomların sitozolik bileşenleri bozduğu ve geri dönüştürdüğü programlanmış bir hücre ölüm tipidir (49-51). Otofajinin, enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma mekanizması olarak hücre içi patojenlerin yakalanması ve ortadan kaldırılmasında doğal

bağışıklık yanıtının ayrılmaz bir bileşeni olduğu düşünülmektedir (51). Hücre içi materyalin yutulup, içeriğinin parçalanması ve geri dönüştürülmesi için lizozomlarla birleşecek olan otofagozom adı verilen çift membranlı bir yapının oluşumuna dayanır. AuTophagy ile ilişkili (ATG) proteinler bu süreçleri koordine eder (49). *T. gondii*'nin enfekte konakçı hücrelerde esas olarak CD40 tarafından uyarılan otofajik yolları indüklediği gösterilmiştir (51, 52). CD40, makrofajlar tarafından *T. gondii*'nin öldürülmesine ve PV'ler çevresinde otofagozomların toplanarak parazitin lizozomal bozulmasına yol açan hücre aracılı bağışıklığın ana düzenleyicisidir (23). Ek olarak IFN- γ , ATG'ye bağımlı bir sinyal kaskadını indükleyerek *T. gondii*'nin ortadan kaldırılmasında rol oynar (52).

Hümmoral immünite

Hümmoral immün yanıtta sentezlenen antikorlar konağın korunmasında küçük bir role sahip gibi bilirse de kompleman varlığında parazit lizisinde önemlidir ve *T. gondii* çoğalmasını azaltabilir. Antikor opsonizasyonu makrofajlar tarafından parazitlerin fagositozunu indükler. Ek olarak, antikorların hücre dışı parazitleri öldürebildiği bilinmektedir. Antikor yanıtı insanlarda toksoplazmozisin teşhisi için önemlidir. Fare periton sıvısında *T. gondii* enfeksiyonu sırasında, IgM üretilen ilk antikordur ve enfeksiyondan iki gün kadar sonra tespit edilebilirken, serum IgM ancak ilk haftanın sonunda ortaya çıkar. Bu immünnoglobulinler kompleman sistemini aktive eder ve aglütinasyonu tetikleyerek yüksek düzeyde sitotoksositeye yol açar (29).

IgM, ilk oluşan antikordur ve enfeksiyonun ilk haftasında artmaya başlar, bir ay içinde platoya ulaşır. Spesifik IgM antikorlarının seviyeleri 1 ile 6 ay içinde azalır. Hastaların %25'inde 7 aydan kısa bir süre içinde negatif hale gelir ancak genellikle bir yıl veya daha uzun süre tespit edilebilir (16). Dolayısıyla akut ve kronik enfeksiyon ayrımı yapılamaz (5). Birçok çalışma edinilmiş enfeksiyona sahip kişilerde IgM'nin 40-50 hafta boyunca, hamile kadınlarda 25-65 hafta boyunca

tespit edildiğini göstermiştir. IgM'nin kalıcılığının gebelik ve edinilmiş enfeksiyonda daha fazla olduğu, konjenital enfeksiyona sahip çocuklarda ise pozitifliğin 30 haftaya kadar görüldüğü belirtilmiştir. IgM persistansı birkaç mekanizmayla açıklanabilir. Parazitin formları (sporozoit, takizoit ve bradizoit) arasındaki antijenik farklılıklar IgM persistansının bir nedeni olabilir. Kronik enfeksiyona sahip bireylerde, immunsupresyon, *T. gondii* bradizoitlerinin tekrar takizoitlere dönüşmesine neden olur. Bu dönüşüm yeniden B hücrelerini antikor üretmeleri için uyarabilir. Doğal antikorlar da IgM persistansının bir diğer nedeni olabilir. B lenfositlerin alt tipi olan B-1 hücreler ve Marjinal Zon B hücreleri (MZB'ler) yaşamın erken dönemlerinde karşılaşılan enfeksiyonlara karşı korumada önemli olan "doğal antikorlar" üretir. Doğal antikorlar, bakteriyel kapsüler polisakkaritler gibi BCR veya TLR ligandları, mikrobiyotaya veya otoantijenlere karşı yanıt verir. Dolayısıyla birçok enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluşturur ve immün komplekslerin, apoptotik hücrelerin ve aterosklerotik plakların tanınması ve ortadan kaldırılması yoluyla homeostazisin korunmasına yardımcı olurlar. Doğal antikorlar çoğunlukla IgM yapısındadır. Doğal antikorlar, *T. gondii* moleküllerini tanı; diğer patojenlerle, mikrobiyotayla ve hatta HSP70 gibi konakçı antijenleriyle çapraz reaksiyon gösterebilir (53).

IgG ise enfeksiyonun 2. haftasında artmaya başlar, 2. ayda zirve yapar ve 1. yıldan sonra azalmaya başlar ve bazal bir seviyede (bradizoit formlarına karşı gelişen antikorlar) kişinin hayatının sonuna kadar saptanabilir (5, 16).

IgG'ler, monositler, makrofajlar ve çok çekirdekli dev hücreler üzerinde bulunan Fc reseptörleri aracılığıyla antikor bağımlı hücresel sitotoksiste (ADCC) ve opsonizasyon sağlarlar. Ayrıca kompleman veya NK hücrelerinin aracılık ettiği sitolizi tetiklerler. IgG plasentayı geçebildiği için fetusun korunmasında önemli bir rol oynar (29).

IgA antikorları Toksoplazma enfeksiyonunun erken döneminde oluşmakta ve 3-9 ay arasında

düşmektedir. IgA antikorları akut erişkin enfeksiyonunda, aktif hastalığı olan veya olmayan immüno Kompromize hastalarda ve konjenital olarak enfekte olmuş yenidoğanlarda saptanabilir. Konjenital toksoplazmozisde IgA antikor testlerinin duyarlılığı, IgM testlerinden daha fazladır. Bazı konjenital toksoplazmozis vakalarında, IgM antikorları negatif olmasına rağmen IgA ve IgG antikorları tespit edilerek tanı konabilmektedir (54).

IgE antikorları; akut enfeksiyonda, konjenital olarak enfekte bebeklerde, konjenital toksoplazmik koryoretiniti olan çocuklarda ve TE'li hastalarda tespit edilebilir. İmmüno Kompromize hastalarda IgE bulunması koryoretinit veya hastalık reaktivasyonu gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (54).

Aşı çalışmaları

Evcil hayvanlar ve çiftlik hayvanları için aşılar ticari olarak mevcut olmasına rağmen, insanlarda *T. gondii* enfeksiyonuna karşı aşılar hala geliştirilme aşamasındadır. Konjenital toksoplazmozis nedeniyle koyun endüstrisindeki kayıpları azaltmak için modifiye bir *T. gondii* suşundan (S48) hazırlanan zayıflatılmış canlı aşı Toxovax®(MSD, Yeni Zelanda), Avrupa ve Yeni Zelanda'da onay almıştır. Bununla birlikte, ideal bir aşı geliştirmek, *T. gondii* genomunun karmaşıklığı, yaşam döngüsü ve suş çeşitliliği nedeniyle önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. *T. gondii* aşıları üzerine yapılan araştırmalar, temel olarak inaktive aşılar, ekskretuar-sekretuar antijen aşıları, canlı atenuye aşılar, subunit aşılar, DNA aşıları, epitop aşıları ve mRNA aşılarını içerir (55).

Ekskretuar-sekretuar antijen (ESA) aşıları

Takizoitler tarafından üretilen ekskretuar-sekretuar antijenler (ESA), konağın serum ve beyin omurilik sıvısında dolaşan antijenlerin çoğunu oluşturur. ESA bağışıklaması, yüksek virülanslı suşların parazitemisini azaltarak ve enfeksiyonları kontrol altına alarak hayvanların hayatta kalma oranlarını artırabilir fakat tam bir bağışıklık

oluşturmaz. ESA'nın subkutan enjeksiyonu, *T. gondii* enfeksiyonundan sonra domuzlarda doku kistlerinin oluşumunu kontrol grubuna kıyasla azaltmıştır (55).

Canlı atenüe aşı

Gama ışınlama, kimyasal muamele ve çoklu pasajlar ile virülansı azaltılmış, yaşam döngüsünü tamamlayamayan zayıflatılmış bir *T. gondii* suşu kullanılır. Aynı zamanda, suşun antijenikliği korunarak konakçıda bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarılmakta, bu da konakçının hafıza hücreleri üretmesine ve yeniden enfeksiyonu önlemesine olanak sağlamaktadır. Günümüzde ticari olarak satılan tek toksoplazmozis aşısı Toxovax, atenüe S48 suşundan elde edilen aşıdır. Oral canlı zayıflatılmış aşı, *T. gondii*'nin doğal enfeksiyon durumunu taklit eder ve hastalığa neden olmadan *T. gondii*'ye karşı konak hücrel ve humoral bağışıklığı indükler ve deneylerde %100 bağışık yanıt oluşturur. Mevcut *T. gondii* aşı araştırmaları, canlı atenüe aşının en etkili aşı olduğunu göstermektedir. Fakat canlı zayıflatılmış aşılarda da kısa raf ömrü, taşıma personeli için güvenlik sorunları, etik nedenler gibi dezavantajları vardır ve bu da onları insanlar için uygun hale getirmez. Ayrıca, canlı atenüe aşılar, bilinmeyen genetik arka planları nedeniyle virülen tipe geri dönerek ters etki yaratabilir (55).

Subunit aşılar

T. gondii'nin yalnızca bağışıklık sistemi tarafından tanınan antijenik kısımları kullanılarak oluşturulur. Rekombinant ısı şok proteini 70 (rTgHSP70) ile aşılanmış farelerde, peritoneal makrofajlarda yüksek ve sürekli NO üretimi indüklenmiştir. rTgHSP70 bağışıklığı beyinde iNOS ekspresyonunu artırmış ve serebral kist oluşumunu azaltmıştır. Alt birim aşılarda ana dezavantajı, daha az bağışık yanıt sağlamaları ve genellikle taşıyıcı veya adjuvana ihtiyaç duymalarıdır (55).

DNA aşıları

DNA aşıları, patojene ait hedeflenen bir antijeni içeren bakteriyel plazmitlerden oluşur. Plazmitler

prokaryotik replikasyon orijinine sahip oldukları için replikasyon sadece bakteri hücresindeyken gerçekleşir. Antijenik proteinin üretimi ise memeli hücrelerinde gerçekleşmektedir. Aşılama sonrasında hedef antijeni içeren plazmit DNA, somatik hücrelerin (miyositler ve keratinositler) veya DC'lerin çekirdeğine girerek gen transkripsiyonunu ve sitoplazmalarında protein ekspresyonunu başlatır. Plazmit DNA ile transfekte edilmiş somatik hücreler profesyonel APC'ler tarafından fagosite edilerek, antijenlerin hem CD4+ T hem de CD8+ T lenfositlere çapraz sunumu gerçekleşir. Diğer aşılara göre birçok avantaja sahip olsa da toksoplazmozise karşı henüz klinik çalışma sonucunda onay almış bir DNA aşısı bulunmamaktadır. Bunun başlıca sebebi DNA aşılarının düşük immünojenisiteye sahip olmalarıdır. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak ve DNA aşılarının etkinliğini artırmak amacıyla adjuvanlar denenmektedir. Günümüzde aşı çalışmalarında en çok SAG1, SAG2, GRA1, GRA7, ROP2, MIC3 ve HSP70 antijenlerini kodlayan DNA aşıları kullanılmıştır. Konak hücreye ilk tutunmayı gerçekleştiren proteinler SAG'lardır. Parazitin konak hücrelerce tanınmasında ve konak hücreye tutunmada MIC, konak hücre membranına penetrasyonunda ise ROP rol oynar. ROP, paraziti lizozomal enzimlerden korumak için PV'yi oluşturur. Parazitin çoğalması ve hücre içinde yaşamını devam ettirebilmesi için vakuol içine GRA salgılanır. ROP antijenlerinin DNA aşılması, IL-22, IL-2, IL-5 ve IFN- γ gibi sitokinlerin üretimine karşılık gelen baskın Th1 aracılı bağışıklığı indükler ve bağışıklama farelerinin hayatta kalma süresini uzatır. SAG1 kodlayan plazmit DNA aşısı ile aşılanan farklı fare suşlarının yer aldığı bir çalışmada aşının IgG ve alt sınıf antikorlar, CD8+, CD4+ ve IFN- γ seviyelerinde artış sağladığı ve bu aşının koruyuculuğunun %80-100 arasında olduğu belirtilmiştir (55).

T. gondii'ye karşı etkili aşı geliştirmeye yönelik yapılan çalışmalar tek bir antijen içeren aşılardan parazite karşı kısmi koruma sağladığını ortaya koymuştur. Bu nedenle alternatif olarak parazitin

yaşam döngüsünün birden çok aşamasında yer alan antijenleri içeren aşı çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Son zamanlarda çoğu araştırmacı parazit kokteyl antijenlerine odaklanmıştır. GRA1 ile MIC3'ü birleştiren bir kokteyl DNA aşısının, tek genli aşılar ve kontrol gruplarına kıyasla IgG ve IFN- γ seviyelerinde daha fazla artış ve daha uzun süre koruma sağladığı gözlenmiştir. Bu aşı adayları immün yanıtı uyarmış olsalar da hastalığa karşı koruma sağlayamamıştır. Etkili bir aşının geliştirilmesi, *T. gondii*'nin immünotogenezinin tam olarak anlaşılmasına, parazitin her üç formunda bulunan antijenlerin hedeflenmesine ve uygun hayvan modellerinde etkinliğinin test edilmesine bağlıdır (55).

SONUÇ

Toksoplazmozisin patogenezinin ve konağın direncinden birçok faktör sorumludur. Bu faktörlerin başında; *T. gondii*'nin farklı suşlarının çok yönlü genetik yapısı, konakçılarda karmaşık immünolojik yanıtı ve parazitin hücre içi yaşam stratejileri yer almaktadır. Toksoplazmozisin birçok yönü anlaşılmış olsa da bağışıklık mekanizmaları ve konak-parazit etkileşimleri gibi alanlarda hala aydınlatılmayı bekleyen birçok nokta vardır. Doğuştan ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının iyi anlaşılması, konakçı-parazit etkileşimlerine ilişkin yeni bilgiler sağlayacak ve bu da enfeksiyona yönelik yeni tedaviler ve immünoterapötik yaklaşımlarla sonuçlanacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol*, 2009;39(8):895-901.
2. Varlı C Tİ, Aydemir S, Emre S, Şimşek F, Yıldırım MT. Toksoplazmoz. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2016; 32(Ek sayı):24-8.
3. Khan IA, Ouellette C, Chen K, Moretto M. Toxoplasma: Immunity and Pathogenesis. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2019;6(1):44-50.
4. Sasai M, Yamamoto M. Innate, adaptive, and cell-autonomous immunity against *Toxoplasma gondii* infection. *Experimental & Molecular Medicine*, 2019;51(12):1-10.
5. Toksoplazmoz Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2022. <https://www.ekmud.org.tr/138-toksoplazmoz-tani-ve-tedavi-uzlasi-raporu>. Erişim tarihi: 07.05.2024
6. Aslan G, Babür C. Şanlıurfa'da koyun ve sığırlar ile mezbaha çalışanlarında *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2002;32(1-2):102-5.
7. Beder D, Esenkaya Taşbent F. Genel özellikleri ve laboratuvar tanısı ile *Toxoplasma gondii* enfeksiyonları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2020;44(2):94-101.
8. Cuervo MP, Castillo A, Santiago-Connolly LM. Overview of Biological Hazards and Foodborne Diseases. In: Smithers GW ed. *Encyclopedia of Food Safety*. 2nd Ed. Academic Press, 2024: 1-18.
9. Freppel W, Ferguson DJP, Shapiro K, Dubey JP, Puech PH, Dumètre A. Structure, composition, and roles of the *Toxoplasma gondii* oocyst and sporocyst walls. *Cell Surf*, 2019;5:100016.

10. Yıldız Ç, Akkar ÖB, Karakuş S, Cetin A. Congenital toxoplasmosis. Basic and Clinical Sciences, 2015;4(1):62-9.
11. Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. Handb Clin Neurol, 2013;114:125-45.
12. E SA-M. Toxoplasmosis: stages of the protozoan life cycle and risk assessment in humans and animals for an enhanced awareness and an improved socio-economic status. Saudi J Biol Sci, 2021;28(1):962-9.
13. Pittman KJ, Knoll LJ. Long-Term Relationships: the complicated interplay between the host and the developmental stages of *Toxoplasma gondii* during acute and chronic infections. Microbiol Mol Biol Rev, 2015;79(4):387-401.
14. Delgado IL, Zúquete S, Santos D, Basto AP, Leitão A, Nolasco S. The apicomplexan parasite *Toxoplasma gondii*. Encyclopedia, 2022;2(1):189-211.
15. Cerutti A, Blanchard N, Besteiro S. The bradyzoite: A key developmental stage for the persistence and pathogenesis of Toxoplasmosis. Pathogens, 2020;9(3):234.
16. Aslan G, Altıntaş K. Toksoplazmosis teşhisinde Sabin-Feldman testi ve ELISA IgM antikorlarının karşılaştırılması. Genel Tıp Dergisi, 2000;10(4):161-4.
17. Sullivan WJ, Jr., Jeffers V. Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency. FEMS Microbiol Rev, 2012;36(3):717-33.
18. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev, 2012;25(2):264-96.
19. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet, 2004;363(9425):1965-76.
20. Zhang Y, Lai BS, Juhas M, Zhang Y. *Toxoplasma gondii* secretory proteins and their role in invasion and pathogenesis. Microbiol Res, 2019;227:126293.
21. Gül C, Karakavuk T, Karakavuk M, Can H, Degirmenci Doskaya A, Gül A, et al. *Toxoplasma gondii*'ye karşı geliştirilen DNA aşılına genel bir bakış. Türkiye Parazit Derg, 2022;46(3):253-70.
22. Clough B, Frickel EM. The *Toxoplasma* parasitophorous vacuole: An evolving host-parasite frontier. Trends Parasitol, 2017;33(6):473-88.
23. Ahmadpour E, Babaie F, Kazemi T, Mehrani Moghaddam S, Moghimi A, Hosseinzadeh R, et al. Overview of apoptosis, autophagy, and inflammatory processes in *Toxoplasma gondii* infected cells. Pathogens, 2023;12(2):253.
24. Tomita T, Mukhopadhyay D, Han B, Yakubu R, Tu V, Mayoral J, et al. *Toxoplasma gondii* matrix antigen 1 is a secreted immunomodulatory effector. mBio, 2021;12(3).
25. Mukhopadhyay D, Arranz-Solís D, Saeij JPJ. *Toxoplasma* GRA15 and GRA24 are important activators of the host innate immune response in the absence of TLR11. PLoS Pathog, 2020;16(5):e1008586.
26. Glauser TG, Carrillo GL, Jin RM, Boyle JP, Saeij JPJ, Wohlfert EA, et al. The *Toxoplasma* polymorphic effector GRA15 mediates seizure induction by modulating interleukin-1 signaling in the brain. mBio, 2021;12(3):e0133121.
27. Sana M, Rashid M, Rashid I, Akbar H, Gomez-Marin JE, Dimier-Poisson I. Immune response against toxoplasmosis—some recent updates RH: *Toxoplasma gondii* immune response. Int J immunopathol Pharmacol, 2022;36:03946320221078436.
28. Blader IJ, Coleman BI, Chen CT, Gubbels MJ. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 years later. Annu Rev Microbiol, 2015;69:463-85.
29. Peng HJ, Tan F, Lindsay DS. In: Pathogenesis of *Toxoplasma gondii* in Humans. Human Emerging and Re-emerging Infections: Viral and Parasitic Infections, 2015:303-17.
30. İnal AS, Nazik S, Candevir A, Kurtaran B, Taşova Y, Aksu HSZ. Toxoplasma encephalitis: an HIV/ AIDS patient with cerebral mass. Cukurova Medical Journal, 2017;42(1):184-8.
31. Chaudhry SA, Gad N, Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. Can Fam Physician, 2014;60(4):334-6.
32. Kota AS, Shabbir N. Congenital Toxoplasmosis. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

33. Khan IA, Moretto M. Immune responses to *Toxoplasma gondii*. Curr Opin Immunol, 2022;77:102226.
34. Whitmarsh RJ, Gray CM, Gregg B, Christian DA, May MJ, Murray PJ, Hunter CA. A critical role for SOCS3 in innate resistance to *Toxoplasma gondii*. Cell Host Microbe, 2011;10(3):224-36.
35. Raetz M, Kibardin A, Sturge CR, Pifer R, Li H, Burstein E, et al. Cooperation of TLR12 and TLR11 in the IRF8-dependent IL-12 response to *Toxoplasma gondii* profilin. J Immunol, 2013;191(9):4818-27.
36. Koblansky AA, Jankovic D, Oh H, Hieny S, Sungnak W, Mathur R, et al. Recognition of profilin by Toll-like receptor 12 is critical for host resistance to *Toxoplasma gondii*. Immunity, 2013;38(1):119-30.
37. Yarovsky F. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. Nature Reviews Immunology, 2014;14(2):109-21.
38. Tosh KW, Mittereder L, Bonne-Annee S, Hieny S, Nutman TB, Singer SM, et al. The IL-12 response of primary human dendritic cells and monocytes to *Toxoplasma gondii* is stimulated by phagocytosis of live parasites rather than host cell invasion. J Immunol, 2016;196(1):345-56.
39. Sher A, Tosh K, Jankovic D. Innate recognition of *Toxoplasma gondii* in humans involves a mechanism distinct from that utilized by rodents. Cell Mol Immunol, 2017;14(1):36-42.
40. Safronova A, Araujo A, Camanzo ET, Moon TJ, Elliott MR, Beiting DP, Yarovsky F. Alarmin S100A11 initiates a chemokine response to the human pathogen *Toxoplasma gondii*. Nat Immunol, 2019;20(1):64-72.
41. Başkan EB. T hücre immunitesi. Turkderm - Turk Arch Dermatol Venereol, 2013;47:18-23.
42. Moretto MM, Hwang S, Khan IA. Downregulated IL-21 response and T follicular helper cell exhaustion correlate with compromised CD8 T cell immunity during chronic toxoplasmosis. Front Immunol, 2017;8:1436.
43. Eggenhuizen PJ, Ng BH, Ooi JD. Treg enhancing therapies to treat autoimmune diseases. Int J Mol Sci, 2020;21(19):7015.
44. Gao X, Zhong Y, Liu Y, Ding R, Chen J. The role and function of regulatory T cells in *Toxoplasma gondii*-induced adverse pregnancy outcomes. J Immunol Res, 2021;2021:8782672.
45. Dogruman-Al F, Fidan I, Celebi B, Yesilyurt E, Erdal B, Babur C, Kustimur S. Cytokine profile in murine toxoplasmosis. Asian Pac J Trop Med, 2011;4(1):16-9.
46. Hussein MH, Khalaf MM. Association of interleukin-6 and interleukin-1-B levels in patients with toxoplasmosis. Ann Parasitol, 2022;68(2):317-21.
47. Silver JS, Stumhofer JS, Passos S, Ernst M, Hunter CA. IL-6 mediates the susceptibility of glycoprotein 130 hypermorphs to *Toxoplasma gondii*. J Immunol, 2011;187(1):350-60.
48. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. Clin Microbiol Rev, 1998;11(4):569-88.
49. Besteiro S. The role of host autophagy machinery in controlling *Toxoplasma* infection. Virulence, 2019;10(1):438-47.
50. Tuğrul B, Balcan E, Gürcü B. Otofaji ve Kanser. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2023;10(2):155-60.
51. Wu M, Cudjoe O, Shen J, Chen Y, Du J. The host autophagy during *Toxoplasma* infection. Front Microbiol, 2020;11:589604.
52. Cheng A, Zhang H, Chen B, Zheng S, Wang H, Shi Y, et al. Modulation of autophagy as a therapeutic strategy for *Toxoplasma gondii* infection. Front Cell Infect Microbiol, 2022;12:902428.
53. Vargas-Villavicencio JA, Cañedo-Solares I, Correa D. Anti-*Toxoplasma gondii* IgM long persistence: What are the underlying mechanisms? Microorganisms, 2022;10(8).
54. Akarsu GA. Tokso plazmoz tanısı. J Ankara Un Fac Med, 2008;61(3):180-90.
55. Zhang Y, Li D, Lu S, Zheng B. Toxoplasmosis vaccines: What we have and where to go? npj Vaccines, 2022;7(1):131.