T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# *TOXOPLASMA GONDİİ* İLE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR ARASINDA OLASI İLİŞKİ

**Rugıyya SAMADZADE**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof.Dr. Duygu FINDIK**

**KONYA-2019**

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# *TOXOPLASMA GONDİİ*İLE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR ARASINDA OLASI İLİŞKİ

**Rugıyya SAMADZADE**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr.Duygu FINDIK**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğütarafından 18202030proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2019**

## ÖNSÖZ

Yüksek Lisansımı yaptığım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakultesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında hem eğitim sürem boyunca,hem de "*Toxoplasma gondii* ile nörodejeneratif hastalıklar arasında olası ilişki" adlı tez projemin her aşamasında bilimsel bilgi ve görüşleriyle bendenyardımlarını esirgemeyen, manevi ve psikolojik destekçim olan çok değerli ve saygıdeğer danışman hocam ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Duygu Fındık hocamasonsuz saygı ve teşekkürlerimi arz ederim. "*Toxoplasma gondii* ile nörodejeneratif hastalıklar arasında olası ilişki" adlı tez projemin düşünülmesinden yüksek ahlak,dürüstlük ve açıklık ilkeleriyle bitirilmesine kadar görüş ve desteğini benden esirgemiyen değerli hocam Sayın Dr. Öğr. ÜyesiSalih Maçin'e çokteşekkür ederim. Ayrıca mikrobiyoloji laboratuvarındaki pratik ve teorik eğitimim boyunca hem mikrobiyoloji hem de akademisyenlik adına öğrettikleri ve kattıkları her şey için Sayın Prof.Dr. E.İnci Tuncer'e,Sayın Prof.Dr. Uğur Arslan'a, Sayın Prof.Dr. Recep Keşli'ye ve Sayın Doç.Dr. Hatice Türk Dağı'na teşekkür ederim. "*Toxoplasma gondii* ile nörodejeneratif hastalıklar arasında olası ilişki" isimli tez projemin gerçekleşmesi için gerekli hasta sayına uluşmamda benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Şerefnur Öztürk'e, Sayın Doç.Dr. Haluk Gümüş'e, Sayın Prof.Dr. Figen Güney'e, Sayın Prof.Dr. Sevil Kurban'a, Sayın Arş.Gör.Dr.Gözde Ongün'e teşekkür ederim.

Benim hayatım boyu her zaman yanımda olan, hayallerimin peşinden koşmamamda her zaman destekçim olan canım aileme, tezimi yapdığı dönemde de gösterdikleri büyük destek için çok teşekkür ederim.

Ayrıca,laboratuvardaki pratik eğitimimde her zaman yardımcım olan sevgiliMikrobiyoloji Labarotuvar çalışanlarına ve tezimin gerçekleşmesinde desteklerini esirgemeyen biyokimya laboratuvarına,kan alma bölümü çalışanlarına çok teşekkür ederim.

RUGIYYA SAMADZADE

KONYA-2019

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No**

**SİMGELER VE KISALTMALAR** ..... **v**

**ÇİZELGELER LİSTESİ** ..... **vii**

**ÖZET** ..... **viii**

**SUMMARY** ..... **ix**

**1.GİRİŞ** ..... **1**

1.1. Tarihçe ..... 2
1.1.1. Taksonomi (Sınıflandırılma) ..... 3
1.1.2. Morfoloji ..... 3
1.1.3. Takizoit veya Trofozoit ..... 4
1.1.4. Doku Kisti veya Bradizoitler ..... 5
1.1.5. Ookist ..... 6
1.1.6. Toxoplasma Gondii'nin Evrimi ..... 6
1.1.7. Epidemiyoloji ..... 8
1.1.8. Patogenez, Hastalığın Yerleşdiği Organlar, Konak-Parazit İlişkisi ..... 9
1.1.9. İmmünoloji ..... 10
1.1.10. Toksoplazmoz ..... 11
1.1.11. Klinik Belirtiler ..... 11
1.1.12. Tanı ..... 14
1.1.13. Tedavi ..... 19
1.1.14. Korunma ..... 20

**2. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR** ..... **21**

2.1. Parkinson Hastalığı ..... 22
2.1.1. Epidemiyoloji ..... 22
2.1.2. Risk Faktörleri ..... 23
2.1.3. Koruyucu Faktörler ..... 23
2.1.4. Klinik Belirtiler ..... 24
2.1.5. Ayırıcı Tanı ..... 24
2.2. Alzheimer Hastalığı ..... 25
2.2.1. Epidemiyoloji ..... 25
2.2.2. Risk Faktörleri ..... 26
2.2.3. Klinik Özellikler ..... 27
2.2.4. Tanı ..... 28
2.3. Multiple Skleroz ..... 28
2.3.1. Risk Faktörleri ..... 29
2.3.2. Klinik Belirtiler ve Bulgular ..... 30
2.3.3. Tanı ..... 30

**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ..... **32**

3.1. Çalışma Grubu ..... 32
3.2. Örneklerin Hazırlanması ..... 32
3.3. Çalışmada Kullanılacak Ölçekler ..... 32
3.3.1. Sorgulama Formu ..... 32
3.3.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu ..... 33
3.4. Çalışma Yöntemi ..... 33
3.5. Kit Prosedürüne Göre Testlerin Çalışılması ..... 34
3.6. Tokso IgM Çalışma Yöntemi ..... 34
3.7. Tokso IgG Çalışma Yöntemi ..... 35
3.8. Sonuçların Değerlendirilmesi ..... 35
3.9. Verilerin İstatistiksel Analizleri ..... 36
**4. BULGULAR ..... 37**
**5. TARTIŞMA ..... 46**
**6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 58**
**7. KAYNAKLAR ..... 61**
**8. EKLER ..... 70**
8.1. EK- A Etik Kurul Onayı ..... 70
8.2. EK- B Sorgulama Formu ..... 71
8.3. EK- C Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu ..... 72
**9. ÖZGEÇMİŞ ..... 74**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**AB** : Avrupa Birliği

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**AD** : Anabilim Dalı

**AH** : Alzheimer Hastalığı

**AIDS** : Acquired Immune Deficiency Syndrome

**APP** : Amyloid Precursor Protein

**APOE4** : Apoliprotein Epsilen 4 Allele

**BOS** : Beyin Omurilik Sıvısı

**CLIA** : Chemiluminescent Immuno Assay

**CNS** :Central nervous system

**CSP** : Circumsporozoit Protein

**DA** : Direkt Aglütinasyon

**DRA** : Dopamin Reseptör Agonistleri

**DNA** : Deoksiribo Nükleik Asit

**DSM-IV** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**ECL** : Electrochemiluminescence

**ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

**ELFA** : Enzyme Linked Floresans Assay

**ET** : Esensiyel Tremor

**GPI** : Glycosylphosphatidylinositol

**HCL** : Hidroklorik Asit

**IFN** : İnterferon

**İIF** : İndirekt İmmün Floresan Antikor Yöntemi

**IHA** : İndirekt Hemaglütinasyon Testi

**IL-12** : İnterlökin-1

**ISASA-IgM:** :İmmunosorbent Aglütinasyon Yöntemi

**İS** : İmmün Sistem

**KE-I** :Kolinesteraz İnhibitörleri I

**LAP** : Lenfodenopati

**LAT** : Lateks Aglütinasyon Testi

| | |
|---|---|
| **LD** | : Levodopa |
| **MAO-B** | : Monoamin Oksidaz tip B |
| **MMSE** | : Mini Mental Durum Muayenesi |
| **MM** | : Metilen Mavisi |
| **MPTP** | : Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine |
| **mRNA** | : Messenger Ribo Nükleik Asit |
| **MRG** | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| **MSS** | : Merkezi Sinir Sistemi |
| **MS** | : Multiple Skleroz |
| **N.E.Ü.** | : Necmettin Erbakan Üniversitesi |
| **NINCDS/ ADRD** | : National Intitute of Neurological and Communicative Disorders and Strok/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| **NMD** | : N-Metil D-Aspartik Asit |
| **PCR** | : Polymerase Chain Reaction |
| **PET** | : Pozitron Emisyon Tomografi |
| **PH** | : Parkinson Hastalığı |
| **PZR** | : Polemeraz Zincir Reaksiyonu |
| **SFDT** | : Sabin-Feldman Dye-Testi |
| **SN** | : Substantia Nigra |
| **SSS** | : Santral Sinir Sistemi |
| **S.Ü.** | : Selçuk Üniversitesi |
| **TE:** | : Toxoplasma Ensefaliti |
| **TMP-SMX** | : Trimethoprim-Cothrimoxazole |

## ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ..... 38

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunda yaşa göre dağılımı ..... 38

Çizelge 4.3. Parkinson hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ..... 38

Çizelge 4.4. Alzheimer hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ..... 39

Çizelge 4.5.Multiple Skleroz hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ..... 39

Çizelge 4.6. Parkinson hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ve kedilerle temas durumuna göre dağılımı. ..... 40

Çizelge 4.7. Alzheimer hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ve kedilerle temas durumuna göre dağılımı ..... 40

Çizelge 4.8. Multiple Skleroz hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ve kedilerle temas durumuna göre dağılımı ..... 41

Çizelge 4.9. Çalışmanın kontrol grupunda *T.gondii* seropozitifliği ve kedilerle temas durumuna göre dağılımı ..... 41

Çizelge 4.10. Parkinson Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve az veya çok pişmiş et tüketimine göre dağılımı ..... 42

Çizelge 4.11. Alzheimer hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve az veya çok pişmiş et tüketimine göre dağılımı ..... 42

Çizelge 4.12. Multiple Skleroz Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve az veya çok pişmiş et tüketimine göre dağılımı ..... 43

Çizelge 4.13. Çalışmanın kontrol grubunda *T. gondii* seropozitifliği ve az veya çok pişmiş et tüketimine göre dağılımı ..... 43

Çizelge 4.14. Parkinson Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve hijyen alışkanlıklarına göre dağılımı ..... 44

Çizelge 4.15. Alzheimer Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve hijyen alışkanlıklarına göre dağılımı ..... 44

Çizelge 4.16. Multiple Skleroz Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve hijyen alışkanlıklarına göre dağılımı ..... 45

Çizelge 4.17. Çalışmanın kontrol grupunun *T.gondii* seropozitifliği ve hijyen alışkanlıklarına göre dağılımı ..... 45

# ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## *Toxoplasma Gondii* İle Nörodejeneratif Hastaliklar Arasında Olası İlişki

**Rugıyya Samadzade**
**Tibbi Mikrobiyoloji Anabilim Dali**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA-2019**

Bu tez çalışmasına Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikiliniğine ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine01/06/2018-01/06/2019 tarihleri arasında başvuru yapan 100 Parkinson, 100 Alzheimer, 100 Multiple skleroz tanısı almış hasta ve nörodejeneratif hastalık öyküsü bulunmayan, sağlıklı 100 gönüllü kontrol grubu dahil edilmiştir. Tüm örneklerde Elektrokemilüminesans yöntemi ile Toksoplazma IgG ve IgM varlığı test edilmiştir.

Nörodejeneratif hastalık tanı kriterlerini karşılayan hastalara ve gönüllü kontrol grubuna çalışmanın amacı, tanımı ve ayrıntıları hakkında bilgi verilmiştir. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılıp,4 açıkuçlu ve 6 çoktanseçmeli sorudan oluşan anket uygulanmıştır.*Toxoplasma gondii*ile olası ilişki açısından bu değişkenler istatistiksel olarak değerlendirmiştir.

Hasta ve kontrol grubuna ait toplam 400 örnek çalışmaya alınmıştır.Toksoplazma IgM ve toksoplazma IgG antikorlarından en az birinin pozitif olması halinde bireyler seropozitif olarak kabul edilmiştir. 400 serumun 218'inde(%54.5) *T.gondii* IgM ve/veyaIgG seropozitifliği saptanmıştır. Hasta grubundan alınan 300 serum örneğinin 172'sinde(%57.3) *T.gondii* IgM ve/veyaIgG pozitifliği saptanmıştır. 42multiple skleroz hastasında, 60parkinson hastasında ve 70alzheimer hastasında seropozitiflik saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 36 kişideIgG pozitif bulunmuş fakat IgM antikor pozitifliği saptanmamıştır.

Bu çalışma verilerine göre, parkinson ve alzheimer hasta gruplarının sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, toksoplasmavarlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur bununla birlikte multiple skleroz hastalarında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Parkinson, multiple skleroz ve kontrol grubunun *T.gondii* seropozitifliği ile kedi besleme, et tüketim durumu(az veya çok pişmiş) ve hijyen alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Alzheimer hastalarının *T.gondii*seropozitifliği ile kedi ile temas arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen, et tüketimi durumu (az veya çok pişmiş) ve hijyen alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

**Anahtar kelimeler:***Toxoplasma gondii*, Multiple Skleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Nörodejeneratif HastalıkFormu, Elektrokemilüminesans.

# SUMMARY

REPUBLIC of Turkey
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

**Possible Link Between*Toxoplasma Gondii* and Neurodegenerative Diseases**

**Rugıyya Samadzade**
**Deparment of Medical Microbiology**

**MASTER THESIS/ Konya-2019**

In this study hundred patients with Parkinson's disease, 100 Alzheimer's disease, and 100 multiple sclerosis who applied to Selcuk University Faculty of Medicine Neurology Department and Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Neurology Department between 01/06/2018 and 01/06/2019 and 100 healthy volunteers with no history of neurodegenerative diseaseas control group were included. All the samples evaluated for the presence of *T.gondii*IgG and IgM antibodies using Electrochemiluminescence method.

The patients who met the diagnostic criteria of neurodegenerative disease and the volunteer control group were informed about the aim, definition and details of the study.Informed volunteer consent forms were signed by the participants and a questionnaire consisting of 4 open ended and 6 multiple choice questions was applied. These variables were statistically evaluated for possible relationship with *Toxoplasma gondii*.

A total of 400 samples belonging to the patient and control groups were included in the study. Individuals were considered to be seropositive if at least one of the toxoplasma IgM and toxoplasma IgG antibodies was positive.Seropositivity of *T. gondii* IgM and /or IgG was determined in 218 (54.5%) of 400 sera. *T.gondii*IgM and / or IgG positivity was detected in 172 (57.3%) of 300 serum samples taken from the patient group. Seropositivity was found in 42 patients with multiple sclerosis, 60 patients with Parkinson's disease and 70 patients with Alzheimer's disease.In the control group IgG was positive in 36 subjects but IgM antibody positivity was notdetected.

According to the dataof this study, when the results of the parkinson and Alzheimer patient groups were compared with the control group, a statistically significant relationship was found in the presence of toxoplasma howeverno significant relationship was found in multiple sclerosis patients.

There was no significant relationship between *T.gondii*seropositivity of Parkinson's disease, multiple sclerosis and control group about cat feeding (contact), meat consumption (under or over cooked) and hygiene (cleaning) habits. Although there was a significant relationship between *T.gondii*seropositivity and contact with cat in Alzheimer's patients, no significant relationship was established between meat consumption (undercooked or overcooked) and hygiene (cleaning) habits.

**Keywords**:*Toxoplasma gondii*, Multiple Sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Neurodegenerative Disease Form, Electrochemiluminescence.

## 1.GİRİŞ

*Toxoplasma gondii (T.gondii)*zoonotik parazitoz hastalıkları arasında dünyada en yaygın etkenlerden biridir. Dünyada ortalama %25-30 insanın toksoplazmaile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.*T.gondii*'nin neden olduğu toksoplazmozis insan vücudundaki tüm hayati organları tutabilen,akut döneminde özellikle,kan,tükürük, BOS,idrar, meni gibi tüm vücut sıvılarında parazitin sapatanabildiği,transplasental bulaş ile kalıcı fetal anomalilere,hamileliğin erken evrelerinde düşüklere neden olan bir enfeksiyondur.Parazit çiğ veya az pişmiş kontamine et,iyi yıkanmamış,kabuğu soyulmamış kontamine sebze-meyve yenmesi,çiğ süt ve çiğ yumurta tüketimi,kontamine su içilmesi,kan,organ nakli ve transplasental geçiş gibi pek çok yolla buluşabilir. Bulaşma yolları çok fazla olduğu için de hastalık dünyada oldukça yaygın prevelansa sahiptir (Murrey2010).

Toksoplazmaenfeksiyonun tanısında serolojik, moleküler ve histolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler direkt ve indirekt olarak sınıflandırılabilir. İndirekt yöntemler olarak tanımlanan serolojik yöntemler rutin tanıda daha çok kullanılmaktadır. Serolojik yöntemlerle enfeksiyona karşı oluşan antikor varlığı araştırılırken, moleküler bir yöntem olan PZR testleri ile parazitin DNA'sının gösterilmesi hedeflenmektedir. Sağlıklı kişilerde *T.gondii*'ye karşı oluşmuş antikorlar, aylar ve hatta yıllar boyunca yüksek titrede pozitif kalabilmesi, yöntemlerin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verme olasılıkları, birden fazla yöntemin kullanılmasını zorunlu kılmıştır. Real-time PCR yönteminin, toksoplazmanın moleküler tanısını birçok konvansiyonel yöntemlere göre daha kısa sürede saptayabilmesi ve hastalığın evresi ve seyri hakkında bilgi verilebilmesi gibi önemli avantajları vardır(Lange2018).

Nöronların yapısal veya fonksiyonel olarak ilerleyici kaybı nörodejenerasyon olarak tanımlanmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar nöronlardaki ilerleyici kayba bağlı olarak sinir sistemi fonksiyonlarının yitimine neden olan bir grup hastalıktır. Ayrıca, nöron kaybının yanısıra nöron hücreleri içinde ipliksi yapılar ile karakterizedirler. Hirano,Lewy, Pickcisimcikleri ve nörofibriler yumaklar (neurofibrillary tangles:NFT) gibi bir dizi hücre-içi birikimler nöropatologlar tarafından tanımlanmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar genetik faktörlerin, çevresel tetikleyici faktörlerin, eksitotoksisitenin, oksidatif stresin ve yaşlanmanın etkisiyle

olduğu gibi, doğum sırasında oluşan bir hasara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının 40 yaş altında nadir görülmesi yaşlanmanın bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Multiple skleroz (MS) ise erken yaşta ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıktır (Tomruk ve ark 2018).

Nörodejeneratif hastaklıklar, rölatif olarak sık görülmekte, hem sosyal hem de sağlık açısından önemli sorunlar yaratmaktadırlar. Günümüzde bu hastalıkların tedavisi sadece semptomatik tedavi ile sınırlıdır. MS ve Parkinson hastalıklarının semptomtik tedavisi rölatif olarak başarılıdır. Ancak mevcut tedaviler Alzheimer hastalarında etkinlik açısından son derece sınırlıdır.

Bu araştırmada; Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayıyla (18.04.2018; 2018/63 kararı ile)Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nin Nöroloji polikliniğindemultiple skleroz, parkinson ve alzheimer tanısı almış hastalarda ve nörodejeneratif rahatsızlığı olmayan sağlıklı gönüllürden alınan kan örneklerinde ECL yöntemiyle *T.gondii* varlığı araştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna gerekli bilgilendirmeler yapıldıktan sonra, çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onamları alınarak çalışmayadahil edilmişlerdir. Çalışmanın işleyişi sırasında hem hastalara hemde kontrol grubundaki kişilere, kediile temas, çiğ/az pişmiş et tüketimi, hijyen(temizlik) alışkanlıkları ve diğer sosyodemografik özellikleri içeren bir sorgulama formu uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, parkinson, alzheimer ve multiple sklerozile *T.gondii* arasındaki olası ilişkinin, sosyodemografik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

### 1.1. Tarihçe

Fırsatçı bir patojen olarak tanımlanan *Toxoplasma gondii* ilk kez Laveran tarafından 1900 yılında Java serçesinin (*Padda oryivora*) dalak ve kemik iliğinde görülmüş ancak *Haemamoeba danilevskyi*'nin üreyen formu zannedilmiştir. Nicolle ve Monceaux tarafından,ilk dafa 1908 yılında Tunus'tayabani bir kemirici olan *Ctenodactilus gondii*'den (dalak, kan ve karaciğer) izole edilmiştir(Buuchbinder ve ark 2003,Costa ve ark 2000). İlk kez tanımlandığı kemiricinin tür adını dikkate alınması ve parazitin yay(toxon) şeklinde olmasından dolayı*Toxoplasma gondii* adı verilmiştir (Ustaçelebi 1999).

*T. gondii*'nin insanda ilk kez 1916 yılında Seylan'da, sonra Rusya'da saptandığı bildirilmiştir. Türkiye'de ise Akçay, Pamukçu ve Baran tarafından,1950 yılında bir köpekte bulunmuştur. Ülkemizde insanda ilk olgu ise Unat ve arkadaşları tarafından 1953 yılında histopatolojik gözlemler sonuçu bildirilmiştir (Ustaçelebi 1999). 1973 yılında Ekmen ve Altıntaş tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalın'dapatojenin ilk izolasyonu bir köpekten yapılmıştır (Aktaş2013).

### 1.1.1. Taksonomi(Sınıflandırılma)

Parazitin protozoonlar sınıfllamasındaki yeri yıllarca kesinlik kazanmamıştır(Unat1995). 1960'lı yıllarda protozoonun hayat döngüsüne tam olarak açıklık getirilmiştir (Liesenfeld ve Montoya 2004). Günümüzde kullanılan sınıflandırılması Levine ve arkadaşları tarafından 1980'de yapılmışdır. Güncel sınıflandırmaya göre:

Subregnum :Protozoa

Phylum : Apicomplexa

Subclass : Coccidia

Ordo : Eucoccidia

Subordo : Eimerina

Family : Sarcoystidae

Genus : Toxoplasma

Species : Toxoplasma gondii

### 1.1.2. Morfoloji

Hücre organellerinin, takizoitlerde yapılan ince çalışmalarda çok iyi geliştiği görülmektedir.Sporozoitler biyokimyasal yapısında temel yüzey proteinin Glycosylphosphatidylinositol (GPI) bağlantılı olduğu bilinmektedir. Ayrıca,sporozoitlerdeki Circumsporozoit Protein(CSP) ve ookinet yüzey proteinlerinin de GPI bağlantısı primer sekansla ilgilidir (Mandell ve ark 2000).

*T.gondii*'nin konak hücrenin içine girmesi,parazitin apikal kompleksinin konak hücresine girmesi ile başlamaktadır.Parazitin konak hücre içine girişiyle beraber konak hücre plazmalemması ile devam eden bir membran paraziti çevreleyerek daha sonra parazitin etrafında bir parazitofor vakuol oluşturmaktadır(Melhorn 2001).

Parazitin doğada enfektif olan 3 formu vardır:

1.Takizoit veya Trofozoit

2.Doku kisti; immün yanıtdan kaçmak için trofozoitleri kendi içinde bulunduran brodiziot adı verilen doku kistlerine dönüşümü.

3.Ookist;Kedigillerin bağırsağındaki epitelyum hücrelerinde bulunur ve dışkıyla atılır.

### 1.1.3. Takizoit veya Trofozoit

Takizoitler, parazitin 2-4 x 4-7 sm boyunda,hafif hilal veya muz şeklinde,ön ucu sivri,arka ucu daha yuvarlak yapıdaaseksüel döngüde görülmekte olan formudur. Yaşamak ve çoğalmak için hücre içi yerleşimi tercih eden bir patojenik formdur.Çoğalması ikiye bölünmekle ve konak hücresi içinde tekrarlayan endodyogeni (yununaca endo-iç,genesis-doğum) vasıtasıyla gerçekleşmektedir.Bu dönemdeki parazit önceleri trofozoit olarak adlandırılsada, Hoare tarafından endozoit olarak tanımlanmış,daha sonra ise Frenkel çoğalmadaki yüksek hızından dolayı 1973 yılında takizoit tanımlanmasını önermiştir. Yapılan araştırmalarda kist duvarının gerçek kistlerdeki gibi parazit kökenli olmayıp hem konak hem de parazit kökenli olması nedeniyle, takizoitlerin bir araya gelmesiyle oluşan kümeye,pseudokist denmesi uygun görülmüştür. Bu takizoitler hastalığın akut döneminde görülür SFDT,IHA ve IFAT gibi serolojik testler tanı amaçlı kullanılmaktadır (Benenson ve ark 1982).

Enfekte insanın tükürük, seminal sıvı,burun akıntısı,gözyaşı ve vajinal salgısından takizoitlerin izole edilebildiği ve hastalığın bulaşmasında bu çıkartıların rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Takizoitlerin gözyaşında 4 gün,idrarda 7 gün,sütte 6 gün ve tükürükte 5 gün canlı kalabildikleri bilinmektedir. Mukoza yoluyla vücuda girebilen 10 takizoitin hastalık oluşması için yeterli olabileceği

yayınlanmıştır.Konak vücuduna girdikten sonra kana karışan takizoitler,salgıladıkları enzim yapısındaki penetrasyon-kolaylaştırıcı faktör ile konak hücre membranında değişikliklere yol açarak hücre içine girmektedir. Konak hücrede bir vakuol içinde,vakuol duvarına temas etmeden yaşamını sürdürdüğü bildirilmektedir(Remington ve ark 1992).

Takizoit konak vücudunda hemen her tip çekirdekli hücreye aktif penetrasyonla invaze olur ve orada hayatını sürdürebilir. İmmün sistem hücrelerinden;monosit,makrofaj ve dentritik hücrelere giren takizoitler "Trojan atı" gibi davranıp immün sistemden kaçarak bütün vücuda yayılır.Özellikle kan-beyin bariyerini ve kan-plesanta bariyerini geçerek beyin ve fetusa ulaşırlar (Dubremetz ve Lebrun 2012 ).

Takizoitler çok haraketli olup kan ve lenf yoluyla santral sinir sistemi,göz,iskelet ve kalp kasları gibi birçok doku ve organa ulaşır. İntestinal duvar,kan-beyin bariyeri ve plesanta gibi biyolojik bariyerleri geçer. Bu nedenle hücre ölümü,komşu hücrelere invazyon ve bütün vücutta enfeksiyon oluşturabilir (Torrey ve Yolken 2013).

### 1.1.4.Doku Kisti veya Bradizoitler

Takizoitler konağın immün sisteminin devreye girmesi ile immün yanıttan kaçmak ve metobolik ihtiyaçlarını en aza indirmek için bradizoitlere veya kistozoitlere, yani kist içinde yavaş çoğalan formlara dönüşmektedirler.Doku kistlerinin bazen birkaç bradizoit,bazen de binlerce bradizoit içerip,takizoitler gibi konak hücre vakuolünde yerleşerek 200 µm çapa ulaşabildiği görülmüştür. Kistler periyodik asid-schiff, wright ve giemsa ile iyi boyanmasına rağmen argyrofillik duvarları bu boyalarla iyi boyanmamaktadır (Corvaisier ve ark 2004).

Kistler tüm dokulara yerleşir, özellikle beyin,iskelet ve kalp kasını daha sık tutmaktadır. Beyinde yerleşim gösteren kistler daha yuvarlak,kas liflerindekilerin ise lifin yapısına uygun morfoloji gösterdiği bilinmektedir. Araştırmalar bradizoitlerin kist duvarının peptik ve triptik etki sonucu bozulması ile serbestleşerek pepsin-HCL içinde 2 saat, tripsin içinde de yaklaşık 6 saat canlı kalabildiğini, sindirim periyodunun mide ve duodenum bölümünü hasarsız geçtiği göstermiştir. Kistler

dondurma, çözme +66 C° üzerindeki ve -12 C° altındaki ısılarda ölmekte, +4 C° de ise 2 ay canlı kalabilmektedirler (Remington ve ark 1992).

### 1.1.5. Ookist

*T.gondii*'nin kedigillerin bağırsağındaki enteroepitelial döngünün sonunda oluşan formuna ookist adı verilmiştir.Ookistler oval 11-14 x 9-11 mikron büyüklüğünde olup iki tabakalı çeperleri bulunmaktadır. Kedi dışkısıyla dışarı atıldıktan sonra ookistlerin enfekte edici hale gelmeleri için uygun koşullarda olgunlaşmaları gerekmektedir.Sporulasyon adı verilen bu olgunlaşmanın süresi ortamın ısı ve oksijenine göre değişmektedir.Sporulasyon +4 C° altında ve 37 C° üstü sıcaklıkta oluşmamaktadır. Sporulasyon sonucunda ookistler içinde her birinde dört sporozoit bulunan iki adet sporokist oluşturmaktadır.Nemli topraklarda ve uygun sıcakta olgunlaşmış ookistler bir yıl ve daha fazla canlı kalabilmektedirler (Ho-Yen ve Joss 1992).

Enfeksiyonun 5-8. günlerinde ookist atımı pik noktaya ulaşarak yaklaşık 20 gün sürmektedir. Bir günde atılan ookist sayısının 10 milyonu bulduğu saptanmıştır. Ookist haline dönüşen zigot içinde önce iki sporoblast oluştuktan sonra, her sporoblast etrafında bir çeper oluşarak sporokist (8.5 x6 cm) haline dönüşmektedir. İki bölünme daha geçiren her bir sporokistte dörder olmak üzere bir ookist içinde toplam 8 sporozoitin meydana gelmesiyle (8 x 2 cm) sporulasyon son bulmaktadır. Bu şekilde ookist enfektif hale gelmektedir (Remington ve ark 1992).

### 1.1.6. *ToxoplasmaGondii*'nin Evrimi

*T. gondii*'nin etkeni olan parazitin olduğu hastalığı daha iyi anlayabilmek için, bu parazitin karmaşık gibi görülen evriminin iyi bilinmesi gerekmektedir.*T.gondii*'nin eşeyli çoğalması,kedilerin parazitin enfektif şekillerinden birisini almasıyla başlamaktadır. Takizoit veya ookistlerle enfekte olan kedilerde prepatent süre denilen kuluçka zamanı, kedinin doku kistlerini içeren et yemesiyle enfekte olmasından çok daha uzun olmaktadır.Takizoit veya sporozoit formunun alınmasından sonra parazit, kedilerin ince bağırsak epitel hücreleri içinde ilk önce şizogoni ile eşeysiz olarak çoğalmaktadır (Overdulve 1978, Dubey 1979).Birkaç tekrar eden çoğalmadan sonra, parazitin bradizoit şekilleri oluşmaktadır. İnce bağırsak epitel hücreleri içinde bradizoit şekiller yine gametosit şekline dönüşmekte

ve gametositlerden de makro ve mikro gametler meydana gelmektedir. İnce uzun iğ şeklinde olan mikrogametlerin iki kamçısı bulunmaktadır (Hutchison ve ark 1971, Dubey ve Frenkel 1972).

İnce bağırsaktaenfeksiyonun 3-15.günlerinde gametosit oluştukdan sonra olgun mikrogametin epitel hücresini terk edip bağırsak lümenine geçtikten sonra, yüzerek bir epitel hücresi içindeki makrogameti dölleyerek zigot oluşturmaktadır. Zigotun etrafının sağlam bir duvarla çevrilerek ookiste dönüşmesi ile bağırsaktaki döngü sonlanmaktadır. Ookist dışkı ile atılmadan önce bir süre epitel hücresi içinde kaldıktan sonra,ookistler bağırsak lümeninden dışkıyla dışarı atılmaktadır.Dışkıyla atılan ookistler uygun ısı ve nemde dış ortamda olgunlaşarak (sporule olarak) enfektif hale gelmektedirler. Olgun ookistler içinde iki adet sporokist ve her bir sporokist içinde de dört adet sporozoit yerleşmektedir (Guiterrez 2000).

Parazitin eşeyli olmayan çoğalma şekli kedigillerle sınırlı olmayıp,bütün sıcakkanlı hayvanlarda ve kuşlarda da görülmektedir. *T. gondii*'nin enfeksiyonu oluşturan üç gelişme evresinden ikincisi takizoitler olarak bilinmektedirler.Hastalığın bulaşmasında kanda ve sütte bulunabilen trofozoitler önemli rol oynadıkları,bu nedenle kan transfüzyonlarında çok dikkatli olunması ve pastörize süt içilmesi önerilmektedir (Siegel ve ark 1971).

Takizoitler konak hücreleri içinde çoğalarak muhtemelen immün sistemin baskısı veya henüz bilinmeyen bir nedenle bradizoit şekline dönüşmekte ve doku kistlerini oluşturmaktadır. Bradizoitlerin ve doku kistlerinin yeni doğanlarda görülmesi,immün sistemin rolünü tartışmalı hale getirmektedir. Konak vücudunda daha çok beyin, iskelet ve kalp kasları içinde doku kistleri oval veya yuvarlak şekilde görülmektedirler.İnsanlarda ve hayvanlarda enfeksiyonun latent veya kronik hale gelmesini doku kistleri içinde bulunan bradizoitlersağlamaktadır ve enfeksiyon uzun yıllar devam etmektedir. Doku kistlerini içeren sıcakkanlı hayvan ve kuş etlerini çiğ olarak yiyen insanların veya diğer hayvanların ince bağırsaklarında kist duvarının hazmedilmesiyle parazitler serbest kalmaktadır. Serbest kalan bu parazitler,bağırsak epitel hücreleri içine girerek veya kana karışarak konak vücuduna dağılmakta ve çoğalarak hastalık oluşturmaktadırlar (Linday ve ark 1991).

*T. gondii* genomu, kedilerdeki seksüel bölünme dışında habloid olup yaklaşık $8x10^7$baz çiftinden oluşmaktadır. Çalışmalara göre virulans ve epidemiyolojik açıdan *T. gondii*'nin 3 tipi vardır. Hayvanlardan elde edilen izolatların çoğu genotip II olduğu halde, AIDS'li hastalardan elde edilen izolatların çoğu tip III'dir.*T.gondi*'nin konjenital toxoplasmosisli hastalardan izole edilen izolatlarında ise tip I ve tip II tespit edilmiştir (Can ve ark 2014).

### 1.1.7. Epidemiyoloji

Zoonotik bir parazitoz olan toksoplasmosis, kozmopolit bir dağılma sahiptir. Kedi bulunmayan bölgelerde de parazitoz yaygındır. Enfekte olmuş kedinin dışkısı ile en az 7-21 gün boyunca milyonlarca ookist attığı saptanmıştır. Kedilerde dışkılama alışkınlıkları da ookistlerin direkt güneş ışığına maruz kalarakkurumasını önlediğinden, patojenin neslinin doğada devamına katkıda bulunmaktadır (Robert-Gangneux ve Darde 2016).

Hamam böcekleri,karasinek gibi artropodlar da, kedi dışkısında bulunan ookistlerin çevreye yayılmasını sağlar (Robert-Gangneux ve Darde 2016).

İnsan toksoplazmozu için kaynaklar şunlardır:

1.Kedilerin dışkısı ile atılan ookistler

2. Parazitin takizoit ve bradizoitlerini içeren doku kistli etler (sığır, koyun, keçi, domuz, tavuk, hindi, at, geyik etleri,kanatlılar ve kemiriciler)

3.Enfekte kedi dışkısıyla(ookist içeren) kontamine sebze,meyve, su ve toprak

4.Pastörize edilmemiş süt;

5.Vücudunda paraziti taşıyan anne;

6.Enfekte(Toksoplazmozisli) kişilerden nakledilen kan ve doku;

7.Diyaliz;

8.Vücut sıvıları (semen,gözyaşı vb.).

İnsan Toksoplazmozise hayatının iki döneminde yakalanabilir:1.Konjenital olarak (doğumdan önce); 2.Edinsel(postnatal,doğumdan sonra).

Kadınlarda görülme oranı,özellikle yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Bunun da nedeni kadınların, hem kedi dışkısıyla, hem de bulaşlı etlerle temas ihtimalinin daha yüksek oluşudur. Etlerin iyi pişirilmemesi,çiğ köfte ve bat (Sivas yöresine özel etli sarma) gibi yiyecekler görülme oranlarının yükselmesine sebep olmaktadır. Toksoplazmozis seksüel olarak da bulaşabilen bir hastalıktır. Hayvanlarda cinsel birleşme sırasında kontamine semenden geçtiği gösterilmiştir (Torgerson ve Mastroiacovo 2013).

Toksoplazmozisinsoğuk ülkelerde seroprevalansı düşük iken sıcak bölgelerde daha yüksektir.Hastalığın seroprevalansı ülkeler arasında ve aynı ülkenin farklı bölgelerindeki insanlarda büyük farklılıklar göstermektedir.Meksika'da %6.6 iken Brezilya'da %77.5'e, Madagaskar'da %83.5'e ulaşmaktadır. Avrupada; İsviçre'de %8.2, Romanya'da %57.6 olarak bildirilmiştir. Toksoplazmozis seropravalansındaki azalmanın dünyada en belirgin olduğu ülke Fransa'dır: 1965'de %83, 1995'de %54, 2003'de %44 ve 2010'de %37 olmuştur. Hastalık seroprevalansındaki farklılıklara parazit genotipi, coğrafi lokalizasyon, iklim faktörleri, kültürel alışkınlıklar ve etnik yapı etki etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) üveitisli olguların %17'sinden, posterior üveitisli olguların ise %25'inden oküler toxoplasmosisin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Sepulveda-Arias ve ark 2014).

### 1.1.8. Patogenez, Hastalığın Yerleştiği Organlar,Konak-Parazit İlişkisi

Vücuda giriş yerinde *T.gondii* hemen intraselüler olarak çoğalmaya başlamaktadır. Doku kistlerinden salınan bradizoitler veya ookistden çıkan sporozoitlerin doğal enfeksiyonlarda giriş yeri gastrointestinal sistem olup,bağırsak epitel hücrelerine aktif olarak veya fagosite edilerek girdikden sonra intraselüler olarak çoğalmaya başlamaktadır. Konak hücreyi parçaladıkdan sonra komşu hücreler içine giren parazitler, ilk önce mezenterik lenf bezlerine yönelmektedir. Buradan lenf veya kan yoluyla diğer organlara ulaşmaktadırlar. Yapılan bir çalışmada parazitin aktif bir şekilde tüm çekirdekli hücreleri,hatta elektron mikroskopunda eritrositleri bile istila ettiği görülmüştür (Araujo ve ark 1997).

İnterferon gamma ile aktive edilen makrofajların, parasitofor vakuolu içinde bulunan parazitleri öldürebildiği de gösterilmiştir (Deckert ve ark 1996). Hastalığın ilk haftalarında hastalarda pek çok doku ve organda doku kistleri oluşumu görülmektedir. Doku kistlerinin görülmeye başlaması, hastalığın uyuyan veya latent fazda olduğunu göstermektedir. Kronik toksoplazmozisli veya seropozitif olan fakat klinik belirti göstermeyen hastalarda otopsiden sonra; beyin dokusunda,iskelet kaslarında, kalp kasında ve gözde *T.gondii* izolasyonun %10 oranında olabildiği bildirilmektedir (Araujo ve ark 1997).

Toksoplazmoza ait patolojik veriler daha çok otopsi ve biyopsi materyelinden elde edilmektedir. Hastalık etkilemekte olduğu organların incelenmesiyle daha iyi anlaşılabilmektedir (Dayangaç ve Korkmaz M2003).

### 1.1.9. İmmünoloji

Toksoplazmoza karşı insanlarda iki temel bağışıklık oluşmaktadır:

1.Doğal bağışıklık

2. Kazanılmış bağışıklık.

#### 1.1.9.1. Doğal bağışıklık

*T. gondii*'ye karşı dirençde yaş önemli bir faktördür. İnsan fetüsü parazite karşı çok dayanıksızdır, buna göre de enfeksiyon çoğunlukla ölümcül seyretmektedir. Enfeksiyon çoçuklarda ve yetişkinlerde sessiz kalır veya kendiliğinden iyileşir. Toxoplasmaların İndirekt İmmün Floresan Antikor (İIF) deneyinde ön kutbunun boyanmasına yol açan ve normal insan serumunda bulunan ısıya dirençli, ancak görevi bilinmeyen bir faktör ortaya çıkmaktadır. Bu faktör 6 aylıktan küçük çoçuklarda yoktur, iki yaşından sonra her insanın serumunda vardır (Topçu ve ark 2008).

*T.gondii*'nin vücuda girişini,invazyonunu ve yayılımını doğuştan kazanılan immün sistemin yapı ve elemanlarıyla engellemeye çalışmaktadır. Bunun için vücudun fizyolojik, mekanik ve biyolojik bariyerlerinin yanı sıra dentritik hücrelerden, makrofajlara ve natural killer hücrelere kadar pek çok hücre görevlidir (Walker ve ark 2014).

Toksoplazma enfeksiyonun kronik formunda ise Th1 tipi cevap ön plandadır. CD8+ T hücreleri ve IFN-gamma parazitle mücadelede daha çok rol oynamaktadır. *T.gondii* fırsatçı bir patojen olarak kabul edilir. Sessiz seyirli bradizotiler, immün sistem bozukluğu veya zayıflığı gibi durumlarda aktif takizoitlere dönüşerek reaktif enfeksiyon oluştururlar (Wang ve Yin 2014).

#### 1.1.9.2. Kazanılmış bağışıklık

Bulaştan bir kaç gün sonra toksoplazmaya karşı IgM tipinde antikorlar oluşur. ToksoplazmaIgM antikorlarının titresi 2-3 ayda en üst seviyeye ulaşır; sonra titre düşmeye başlar. Bu nedenle, yeni başlayan Toksoplazmozda tanısal değeri vardır.Toksoplazmaya karşı oluşan IgG antikorları geç oluşur, yavaş yükselir, sonra seviyesi yavaş yavaş düşer. Ancak yaşam boyu düşük bir titre olsa bile (örneğin 1/64 titrede) pozitif olarak kalır (Taşcı 1995).

Toksoplazmoziste görülen hücresel bağışıklık geç tip aşırı duyarlılıktır (Akdaş 2013).

### 1.1.10.Toksoplazmoz

İmmün sistemi normal olan kişilerde asemptomatik olabilen veya enfeksiyöz mononükleozise benzeyen sistemik sporozoan bir enfeksiyondur. Ancak immün sistem yetersiz kaldığı durumlarda veya immün süpresiflerde ölüme varan ciddi hastalığa neden olabilmektedir. Enfeksiyon klasik olarak MSS'yi, gözleri (koriyoretinit), akciğerleri, kasları ve kalbi tutabilir. Serebral Toksoplazmoz AIDS hastalarında yaygındır. Toksoplazmoz, erken hamilelik esnasında fetusun ölümüne veya ciddi doğum defektlerine (örneğin beyin hasarı) neden olan fetal enfeksiyonlara yol açabilir (Engelkirik ve ark 2017).Parazitin roptri, mikronem ve dens granül gibi organellerinden salgılanan proteinler ve konak proteinleriyle parazit etrafında parazitofor vakuol gelişmektedir. Bu gelişen parazitofor paraziti lizozomal füsyon ve parçalanmadan korur. Bu şekilde kronik enfeksiyon gelişir (White ve ark 2014).

### 1.1.11. Klinik Belirtiler

#### 1.1.11.1. İmmün Sistemi Sağlam Olanlarda Kazanılmış Toksoplazmoz

Enfeksiyon çoğunlukla selim seyirlidir. Asemptomatik bilateral servikal lenfadenopati (LAP) vardır. Kulak arkasında, kasık ve koltukaltında lenfadenopati

oluşmaktadır.Semptomlardan; ateş, kırgınlık, gece terlemesi, makülopapüler raş, hepatosplenomegali, kas ağrıları, başağrısı ve atipik lenfositoz da görülebilir. Genellikle bir kaç ayda semptomlar kaypolur. Göz olgularının büyük çoğunluğu, immün sistemi sağlam olan kişilerde konjenital enfeksiyonun ileri yaşlarda ortaya çıkmasının sonucudur. Hayatın ikinci ve üçüncü on yılında semptomatik bulgular en yüksek insidanstadır. Karakteristik lezyon fokal nekrotizan retinittir. Akut enfeksiyonda unilateral koryoretinit görülebilir (Durdu 2005, Hökelek 2006).

Toksoplazmoz en çok Hodgkin hastalığı ve lenfomalarla karışmaktadır. Ayırıcı tanıda serolojik testler ve biyopsi örneklerinin histolojik incelenmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır (Montoya ve Remington 2000).

### 1.1.11.2. İmmün Süpresif Kişilerde Kazanılmış ve Reaktivasyona Bağlı Gelişen Toksoplazmoz

Toksoplazmoz, immün sistem baskılanmış kişilerde ölümcül nitelik taşımaktadır. İS'i baskılayan nedenleri, AIDS ve AIDS dışı diye 2 başlık altında gruplamak,toksoplazmoz için doğru bir yaklaşım olacaktır. AIDS dışı sebeplerin içinde hemotolojik malignensiler kollajen vasküler bozukluğu olanlar, Hodgkinli hastalar, organ transplantasyonu yapılanlar, uyuşturucu bağımlıları, immün sistemi baskılayan ilaç kullananlar ve tedavi görenler, homoseksüeller başlıca risk gruplarıdır. Bu hastaların%76'sında santral sinir sistemi (SSS), %38'inde miyokardial, %23'ünde pulmoner toksoplazmoz ön plana çıkmaktır. Tedavi edilmezse olguların %99'u ölümle sonuçlanmaktadır. Kalp ve böbrek transplantasyonu olan hastalarda, seropozitif donöre ait organın seronegatif hastaya nakledilmesi sonucunda *Toxoplasma* ensefaliti veya dissemine Toksoplazmozoluşmaktadır (Durdu 2005).

Toksoplazmozun geliştiği AIDS'li hastalarda en sık görülen form Toksoplazmoz Ensefaliti (TE) olup, AIDS hastalarında saptanan tüm fokal SSS lezyonları arasında birinci sıradadır. TE'lilerde zeka durumunda değişiklik, kas güçsüzlüğü, felç, kranial sinir tutuluşu bulguları, duyu kusurları, serebellar bulgular, meningismus, hareket bozuklukları, nöropsikiatrik bozukluklar rastlanan semptomlar arasındadır (Canessa ve ark 1992).

Yapılan çalışmalara göre ABD'de AIDS'li hastaların %5-10'unda, Batı Avrupadaki AIDS hastalarının %25'inde Toksoplazmoz ensefaliti gelişmektedir. Serolojik çalışma sonuçlarına göre TE'in kronik latent enfeksiyonun aktivasyonuna bağlı olduğu saptanmıştır.Genellikle, AIDS dışında başka sebepten dolayı kaynaklanan immünsüpresif hastalarda da TE latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucunda meydana gelmektedir (Hökelek 2006).

### 1.1.11.3. Oküler Toksoplazmozda Klinik Belirtiler

Hem konjenital hem de postnatal enfeksiyonun reaktivasyonu veya akut enfeksiyonunda oküler tutulum görülebilir. Funduskopik muayenede korioretinit, retinada bulunan santral nekrotik alanlı maküler pigmente lezyonla karakterizedir (Wang ve Yin 2014).

Toksoplazma korioretinitinin İS'i sağlam kişilerde subklinik seyrettiği, az veya tam görme kaybına ve glokoma neden olmaktadır. İnflamasyonun geçmesi ile görmenin düzeldiği, ancak görme düzeyinin tam olarak geri dönmediği belirtilmiştir.Viral enflamasyon ve beyaz fokal lezyonlar gibi tipik görünümün oluştuğubildirilmektedir (Nussenblatt ve Belfort 1994).

### 1.1.11.4. Doğumdan Önce Bulaş: Konjenital Toksoplazmoz

Genellikle asemptomatik seyirlidir.Konjenital Toksoplazmoza annenin gebelik öncesi 6-8 hafta içinde enfekte olması da neden olabilmektedir. Fetüste enfeksiyon gelişme riski ve şiddeti, enfeksiyonun geliştiği trimestre bağlıdır. İlk trimestrde geçirilen Toksoplazmozun fetüse geçme oranı %10-25 iken, 2. trimestrde 30-54% ve 3. trimestrde 60-65% civarındadır. Fetüsde konjenital enfeksiyon riskinin, gebelik ilerledikçe artmasına karşın, oluşan patolojilerin şiddeti azalmaktadır. Konjenital enfeksiyon gelişme riski, annenin tedavi edilmesi durumunda % 60 oranında azalmaktadır. Erken tedavi edilmeyen vakaların %85'inde gelişme geriliği ve ileri yaşlarda koryoretinit gelişmektedir (Montoya ve ark 2000).

Toksoplazmozlu fetus veya bebeklerde hastalığın şiddetine göre ensefalit, hidrosefali,mikrosefali, göz bozuklukları, deride kırmızı lekeler,sarılık ve hepatomegali gelişmektedir. Doğumdan sonra ölüm riski yüksektir. Zeka geriliği ve daha sonra göz bozuklukları sık görülmektedir (Soulsby1986).

Doğumdan önce bulaşta *T.gondii*'nin takizoit formu ile bulaş önem kazanmaktadır. Konjenital bulaş zamanı annenin plasentasına yerleşmiş olan doku kistleri çeşitli fizyolojik, travmatik ya da sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak parçalanır ve içinde bulunan bradizoitler serbest kalmaktadır. Serbest kalan bradizoitler takizoit formaya dönüşerek fetüsü enfekte etmektedir (Altıntaş 2002).

### 1.1.12. Tanı

Tanı aşamasında karşılaşan her klinik tablo ayırıcı tanı ile birlikte değerlendirilmelidir. Direkt ve indirekt olmak üzre tanı yöntemleri iki ana başlık altında incelenmektedir (Avcı 2005).

#### 1.1.12.1. Direkt Tanı Yöntemleri ( Etkene Yönelik Tanı)

Tanı parazitinfarklı hayat dönemlerinden birinin,beyin omurilik sıvısı(BOS), lenf bezi, deri lezyonlarından alınan materyal, kemik iliği veya otopsi materyali gibi örneklerde görülmesiyle konmaktadır. Şüpheli örnekten yayma ya da sürüntü preparatlar hazırlanır, boyanır ve daha sonra bu preparatlar değerlendirilir.Hazırlanan preparatlar Giemsa ile boyanmaktadır. Mikroskopide *T.gondii* çoğu kez hücre içinde, bazen de hücre dışında serbest olarak görülmektedir. İncelenen preparatlarda parazitin görünmesi kesin tanı konulmasına karşın, görülmemesi hiçbir zaman Toksoplazmoz şübhesini ortadan kaldırmaz. Histopatolojik tanı için de şüpheli dokulardan kesitler yapılıp incelenir (De Jong ve ark 2013).

*T.gondii*'nin kan veya diğer vücut sıvılarında saptanması akut enfeksiyon tanısı koydurur. BOS'dan, lenf bezlerinden, kandan, derideki lezyondan, beynin ve kemik iliğinin ponksiyonu ile parazit saptanmaktadır. Akut veya konjenital enfeksiyondaCD4/CD8 oranın belirlenmesi de tanıya yardımcı olmaktadır. *T.gondii'*nin bir hastada kan veya damar dışı sıvılardan izole edilmesi, büyük bir ihtimal hastalığın akut dönemde olduğunu gösterir.Buna karşın *T.gondii*'nin kas,akciğer, beyin ve göz gibi dokulardan biyopsi veya otopsi sonrası izolasyonu, bu dokularda parazitin doku kistlerinin mevcut olması anlamına gelmektedir. Bu da hastalığın kronik dönemde olduğuna işaret eder (Durmaz ve ark 1995).

#### 1.1.12.1.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR veya PCR)

PZR; oküler, serebral, dissemine ve konjenital toxoplasmosis tanısında kullanılan sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir yöntemdir. Tanı için kullanılan diğer bir yöntem olan Real-Time PCR daha hassas ve kapalı bir sistemdir. Bu testlerde B1 geni, AF146527 geni ve Rep-529 geni sık olarak kullanılmaktadır. Toksoplazmoztanısında son zamanlarda, Real-Time PCR'de kullanılacak kitler de üretilmektedir (Wei ve ark 2013).

#### 1.1.12.1.2. Histolojik Yöntemler

Doku kesitlerindeki bradizoitlerin gösterilmesi veya vücut sıvılarından yapılan yayma preparatlarında takizoitlerin tespiti için histopatolojik inceleme yapılmaktadır. Bu yöntemle akut enfeksiyonun tanısı koyulmaktadır. Dokuların histopatolojik kesitlerinde ve yangısal nekrotik lezyonların çevresinde çok sayıda kistler görülmesi ile kesin tanı konulmaktadır (Montoyo ve ark 2000).

### 1.1.12.2. İndirekt Tanı Yöntemleri

#### 1.1.12.2.1. Antikor Aranması

##### 1.1.12.2.1.1. Sabin-Feldman Boya Testi (Dye-Test, SFDT)

Bu tanı yöntemi, 1948 yılında Sabin ve Feldman tarafından tanımlanmıştır. Toksoplazmoz tanısında referans yöntem olarak kabul edilmiştir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle, SFDT halen altın standart olarak kullanılmaktadır. Canlı parazitlerle çalışma ve yardımcı faktörlere ihtiyac duyulduğundan her laboratuvarda uygulanamaz (Pifer ve Yarovinsky 2011).

SFDT deneyi için, genellikle Balb/c fareleri kullanılmaktadır. Parazit şüphesi olan materyaller, farelere intraperitonal veya intrakranial şekilde enjekte edilir. Belirli bir süre hayvanlar üzerinde dikkatlice gözlem yapılır. Beyin dokularında ya da periton sıvılarında patojenin üreyip üremediği araştırılır(Pifer ve Yarovinsky 2011).

Bu yöntem antikor içeren serum ile yapıldığında: canlı takizoitler ve kompleman ile hasta serumuna muamele edilmektedir. Daha sonra inkübasyon başlatılır ve belirli bir süreden sonra metilen mavisi (MM) eklenir. Hasta serumunda özgül antikor varlığında, takizoitlere bağlanan bu antikorlar,komplemanı aktive

ederek paraziti lizise uğratmaktadır. MM boyama sonucuna göre ortamda canlı parazitin olup olmadığı belirlenir. Parçalanan parazitler boyanmazken, canlı parazitler MM ile boyanır ve mikroskopta mavi olarak görülürler (Dürdal 2016).

#### 1.1.12.2.1.2. İndirekt İmmünofloresan Antikor (IFA) Testi

İncelenen örneklerde bulunan *T.gondii* antijenlerine karşı oluşmuş antikor varlığını, floresan bileşikleri ile işaretli antikorlar kullanılan immunositokimyasal bir yöntem ile araştırılmaktadır. Parazitin takizoitlerinden hazırlanmış preparatlar antijen olarak kullanılarak ölçülen antikor titrelerinin Sabin Feldman boya testi ile aynı olduğu gösterilmiştir (Korkmaz ve ark 2010).

#### 1.1.12.2.1.3. İndirekt Hemaglutinasyon Testi (IHAT)

Kimyasal maddelerin yardımı ile antijen proteinlerinin alyuvar yüzeyine yapıştırılmasına ve antikorlar ile reaksiyona sokulması esasına dayanır. Şüpheli hastalardan alınmış alyuvarların tannik asit ile muamelesi sonrasında üzerlerine *T. gondii'*nin eriyebilen antijenleri yapıştırılır.Antijen-antikor reaksiyonlarına dayanarak, *T.gondii* antikoru içeren serum ile muamele olunması ile alyuvarların çökmesine dayanan önemli bir yöntemdir (Altıntaş 2002).

#### 1.1.12.2.1.4. Kompleman Fiksasyon Testi

*T.gondii*'nin eriyen antijenleri serum antikorlarıyla birleştiği zaman ortamda bulunan komplemanı kullanmasına dayanmaktadır. Reaksiyon sonucunun kolay görülebilmesi için özel indikatör sisteminden (% 3 koyun eritrosit süspansiyonu) yararlanılmaktadır (Kuman ve Altıntaş 2002).

#### 1.1.12.2.1.5. Presipitasyon

Agar jelde serum veya gözyaşı kullanılarak çift yönlü yayılım yapılır. Özellikle, oküler toksoplazmozda ve immün süpresif durumlarda (ilaç kullanımı) değerli olabilir (Taşan 2008).

#### 1.1.12.2.1.6. Direkt Aglütinasyon Yöntemi (DA)

DA testinin uygulanmasının çok basit ve sonucunun da güvenilir olduğu bildirilmektedir. Ayrıca IgM aranmasında kullanılması tavsiye edilmekdedir (Gürüz ve Korkmaz 1997).

#### 1.1.12.2.1.7.IgM Immunosorbent Aglütinasyon Yöntemi ( ISAGA -IgM )

Şüpheli hasta serumunda olabilecek özgül anti-toksoplazma IgM antikorlarının, aglutinasyon plakları içine (dipleri U şeklinde olan) kaplanmış anti-insan IgM- Mka (monoklon antikorları) tarafından immünolojik olarak yakalanması esasına dayanmaktadır. 1981 yılında geliştirilen bu test, çıplak gözle trofozoitlerin aglütinasyonu değerlendirebilmektedir. ISAGA-IgM, IgM aranmasında kullanıldığı gibi, *T. gondii*'ye karşı oluşan IgE ve IgA antikorlarının aranmasında da kullanılmaktadır (NPHS Wales *Toxoplasma* referans laboratuvarı Standart Operating Procedures SOP Swansea ).

#### 1.1.12.2.1.8. Lateks Aglütinasyon Testi (LAT)

Lateks partiküller; toksoplazma membran ve sitoplasma antijenleri solüsyonu ile duyarlı hale getirilerek kaplanmışdır. Test edilecek şüpheli kan serumu ile lateks partikülleri belirli sulandırma derecelerinde karıştırılır. Sonra oda ısısında 12 saat inkübe edilmektedir. İnkübasyon bittikden sonra U şeklindeki test plakları dibinde aglutinasyon ortaya çıkarsa sonuç pozitif olarak değerlendirilir. Eğer plak çukuru içinde büyük nokta şeklinde bir görüntü oluşursa sonuç negatif olarak değerlendirilir (Gürüz ve Korkmaz 1997).

#### 1.1.12.2.1.9. Enzim Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Bu yöntemle peroksidaz veya alkalen fosfataz gibi bir enzimle konjuge edilmiş anti-insan antikorlarıyla immün kompleksler (antijen-antikor) görünür hale gelmektedir. Bundan başka IgG, IgM ve IgE antikorlarının saptanmasında en sık kullanılan yöntemdir (Remington ve ark2004).

Pozitif ELISA sonucunda titre ne olursa olsun bu sonuca göre hastalığın değerlendirilmesi yapılmamalıdır. Şüpheli serumlarda romatoid faktör veya anti-nükleer antikorların varlığında, IgM-ELISA yöntemi veya ticari kitleri yanlış pozitif sonuç vermektedir. Yapılması gereken kitin değiştirilerek testin tekrar edilmesi veya bir başka yöntemle IgM antikorunun titrasyonunun araştırılması gerekmektedir. Alınacak sonuçlara göre hastalık hakkında daha doğru yorum yapılabileceği gösterilmektedir (Ak1997, Wilson ve ark 1997).

#### 1.1.12.2.1.10. ELISA IgG Avidite

IgG avidite testi, özgül IgG' nin multivalan toksoplazma antijenine bağlanma gücünü esas almaktadır. Hastalığın ilk dönemlerinde bu bağlanmanın gücü düşük olup daha sonra artmaktadır. Enfeksiyonun tanısında avidite testi, anti-toksoplazma IgM tanı testleri ile birlikte uygun bir şekilde kullanılması gerektiği bildirilmektedir (Bahar ve ark 2005,Gürüz ve ark 2002, Montay 2002, Yazar ve ark 2005).

#### 1.1.12.2.1.11. Enyzme Linked Floresans Assay (ELFA)

ELFA yönteminde enzimle işaretli antikorlar kullanılarak immünofiltrasyon ile antikorlar izotiplerinin belirlenmesi ve mikropor membran kullanarak immünopresipitasyon ile antikor özgünlüğü saptanmaktadır. Ayrıca olası maternal ve neonatal antikorlarının ayırımı da yapılmaktadır. Hatta bu yöntemle konjenital vakalarının %85'inin hayatın ilk günlerinde bile tespit edelebileceği iddiaedilmektedir (Aycan ve ark 2005).

#### 1.1.12.2.1.12. Western Blot

Maternal antikorların olası pasif geçişi düşünülerse, 10 gün sonra şüpheli kişinin, periferal kanından doğrulama yapılmaktadır. Bu yöntemle pasif taşınan antikorlar, anne serumu ile karşılaştırılarak elimine edilebilmekte ve sadece bebekte oluşan özgül antikor bantları gözlenebilmektedir (Montoya ve ark 2000).

### 1.1.12.3.Toksoplazma Deri Testi

Toksoplazmoz alerjisi geç reaksiyon veren bir alerji olduğundan reaksiyon antijenin deri içine verilmesinden 24 veya 48 saat sonra incelenir. Test deri içine iki yere 0.1 ml antijen (Toxoplasmin ve kontrol antijen) uygulanarak yapılmaktadır. Kontrol antijenin verildiği yerde reaksiyon olmadığı halde toksoplazmalı antijenin uygulandığı deride 48 saat sonraki muayenede, sertlikle beraber eritemin 10 mm ve daha büyük olarak bulunması pozitif sonucu gösterir (Durdu 2005, Özcel 2007).

### 1.1.12.4. Antijene Özgül Lenfosit Transformasyonu ve Lenfosit Tiplendirilmesi

Lenfosit transformasyonunun toksoplazma antijenlerinin saptanmasında, yetişkinlerdeki geçirilmiş toksoplasmozis tanısında etkin ve spesifik bir testtir. Aynı zamanda konjenital toksoplasmozisde iki aydan büyük bebeklerde tanıda da kullanıla bilmektedir (Horatio ve ark 1996).

### 1.1.13. Tedavi

Toksoplazmozda uygulanacak tedavi şekli hastanın kliniğine ve immün sistem yeterliliğine göre belirlenmektedir. İmmun durumu normal ve immün süpresif kişilerde, enfeksiyonun tedavisi ve takibi farklılık göstermektedir (Montoya ve Remington2008).

#### 1.1.13.1. İmmün Durumu Normal Kişilerde Tedavi

İmmün sağlıklı olan yetişkin ve çocuklarda görülen lenfadenopati eğer ciddi bir semptom yoksa ve kalıcı değilse tedavi gerektirmez. Tedavi gereken durumlarda, 2-4 haftalık tedavi sonrası hasta değerlendirilir. Hastalığın tedavisinde 4-6 hafta pyrimethamine, sulfadizine ve folinik asit kombinasyonu kullanılır. Kan transfüzyonu veya laboraruvar kazası sonucu bulaşan enfeksiyonihtimaline karşı aynı tedavi uygulanır (Walker ve ark 2014).

Toksoplazmoza bağlı korioretinit tedavisinde en yaygın olarak; pyrimethamine,sulfadiazine ve prednisolone kullanılmaktadır. İmmün sağlıklı normal kişilerde korioretinit kendiliğinden iyileşmektedir. Bu nedenden birçok klinisyen küçük periferal retinal lezyonları tedavi etmemeyi tercih etmektedir (Kaye 2011).

#### 1.1.13.2. İmmün Süpresif Kişilerde Tedavi

İmmün süpresiflerde ensefalit ve yaygın hastalık durumunda tek başına bir ilaç kullanımı tedavide etkin değildir. Kombine tedavide; pyrimethamine (oral 200 mg yükleme dozu sonrası 50-75 mg/gün) /sulfadiazine (oral 1-1.5 gr) ve folinik asit kombinasyonu kullanılmaktadır. Hastada sulfonamidlere karşı intoleransı varsa klindamisin kullanılır. Bütün semptom ve bulgular kaybolduktan 4-6 hafta sonrasına kadar tedavinin devam edilmesi önerilmektedir. AIDS'li hastalarda; trimethoprim/ sulfamethoxazole yerine, pyrimethamine/sulfadiazine kullanılır. Akut toxoplasmik ensefalit tedavisinde pyrimethamine veya sulfadiazine yerine atovaquone da kullanılabilmektedir (Oz 2014).

#### 1.1.13.3. Konjenital (Hamilelik) Döneminde Toksoplazmoz Tedavisi

Toksoplazmoz tanısı veya şüphesi hamilelik sırasında konulan kadınlar için bu hastalık büyük sorun yaratmaktadır. Toksoplazmozlu olduğu prenatal tanı

yöntemleri ile ispatlanmış fetusları hamileliğin sonuna kadar taşıma kararı veren annelere, ilaç tedavisinin hastalığın fetusa bulaşını engelleyebilmektedir (Aslan ve ark 2003). Ancak bebekte oluşmuş patolojileri değiştirmeyeceğini anlatılması gerekmektedir. Gebeliğin 24 haftayı geçtiği ve hastalığın belirginleştiği durumlarda, üç hafta pyrimethamine-sulphonamide,üç hafta spiramisin dönüşümlü tedavi uygulanması önerilmektedir. Yapılan çalışmaların tümü fetusta ve yenidoğanda pyrimethamine-sulphonamide kombinasyonunun en etkili tedavi protokolü olduğunu ispatlamıştır. İkinci trimesterde enfekte olan hamilelerin, bebekleri ağır hasar riski altında olduğundan,mutlaka tedavi edilmelidir (Bahar ve ark 2005). Özellikle kesinleşmiş fetal enfeksiyon tanısına rağmen annenin bebeği doğurmak istediği durumlarda veya medikal küretajın kanunlarla yasaklandığı durumlarda, pyrimethamine+sulphonamide kombinasyonun iyi bir seçim olacağı önerilmektedir (McLeod ve ark 1995).

### 1.1.14. Korunma

Toksoplazmozdan korunmak için yapılması gerekenler:

1. Kedi dışkısı ile teması olabilecek tüm materyalden kaçınmalı; ev kedisinin dışkı kumu ve kaplarını temizlerken muhakkak eldiven giyilmelidir.

2. Etler iyi pişirilmelidir. Taze pastırma ve sucuk pişirilmeden yenmemelidir. Toksoplazmozun bulaşma olasılığı nedeniyle etli çiğ köfte kesinlikle yenmemelidir.

3. Meyve ve sebzeler iyice yıkandıktan sonra yenmelidir.

4. Hamilelikten önce ve sonra kadınlar mutlaka toksoplazmoz açısından serolojik tanı yöntemleriyle kontrol edilmelidir. Tüm hamile kadınlara en geç 10-12 gebelik haftasına kadar serolojik testler uygulanmalıdır.Hamileliğin 20-22. haftalarında testler tekrar edilmelidir (Mumcu 1999).

5.Toksoplazmoz laboratuvar yöntemleri sonuçlarının yorumlanması tartışma konusudur. ABD, İngiltere ve Fransa'da seronegatif olan hamilelerin her ay kontrol edilmeleri tavsiye edilmektedir.

6. Gebeliğin birinci üç aylık döneminde IgG herhangi bir titrdede pozitif, ancak IgM negatifse, akut toksoplazmoz olasığı düşüktür. Herhangi bir tedavi uygulanması önerilmemesine rağmen, hastanın takip edilmesi gerekmektedir.

7. Hamileleğin 6. ve 9. aylarında IgG pozitif, IgM negatifse, hamile kadının daha önce yapılan serolojik test sonuçları yardımcı olmaktadır. Hastalığın gebeliğin ilk aylarından bulaşmış olabileceği ve daha sonra latent enfeksiyon haline geçtiği düşünülerse, hamile kadının spiramisin ile tedavi edilmesi önerilmektedir (Desmonts ve Couvreur 1979, Forestier 1991).

8. Sinek ve hamamböceği gibi atropatların da bulaşda rol oynayabileceği düşünülerek bunlarla da temasdan korunmalıdır (Unat 1995).

9. Toksoplazma seropozitif kişiler organ transplantasyonlarında dönor olarak kabul edilmemelidir (Remington ve Desmond 1990).

2000 yılında Türkiye Milli Zoonoz Komitesi'nin almış olduğu kararların bir kısmı şöyledir: sokak kedilerinin, çoçuk park ve bahçelerindeki kum havuzlarına girmeleri engellenmeli; kedi dışkısının hayvan yem ve sularına karışması engellenmeli; çiğ et ve sakatat grupları et yiyen hayvanlara yedirilmemelidir. AB ülkelerinin birçoğunda olduğu gibi, evlilik öncesi çiftlerin toksoplazma testinin yaptırılmasının daha sağlıklı nesiller için önemlidir. Bu nedenle nikah işlemleri esnasında toksoplazma testi yaptırılması önerilmeli ve aşı konusunda çalışmalar desteklenmelidir (Nalbantoğlu ve ark 2004).

Toksoplazmoz, insanların sağlığını kötü etkilemesinin yanında, konjenital bulaşma yoluyla, mental retardasyona, sekellere,körlüğe neden olmakta, muazzam ekonomik kayıplara yol açmakta ve gelecek nesillerin sağlığını da tehlikeye atmaktadır (Saygı 2002).

## 2.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Nöronların yapısal veya fonksiyonel olarak ilerleyici kaybı nörodejenerasyon olarak tanımlanmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar, nöronlardaki ilerleyici kayba bağlı olarak sinir sistemi fonksiyonlarının yitimine neden olan bir grup hastalıklar olup bunun yanısıra nöron hücreleri içinde ipliksi yapılardaki bozukluklar ile karakterizedirler. Hirano,Lewy, Pickcisimcikleri ve nörofibriler yumaklar

(neurofibrillary tangles:NFT) gibi bir dizi hücre-içi birikimler nöropatologlar tarafından tanımlanmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar genetik faktörlerin, çevresel tetikleyici faktörlerin, eksitotoksisitenin, oksidatif stresin ve yaşlanmanın etkisiyle olduğu gibi, doğum sırasında oluşan bir hasarlanmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Alzheimer ve parkinson hastalıklarının 40 yaş altında nadir görülmesi yaşlanmanın bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Multiple skleroz ise erken yaşta ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıktır (Tomruk ve ark 2018).

## 2.1. Parkinson Hastalığı

İlk kez 1817 yılında James Parkinson'un "The Shaking Palsy" adlı monografında tanımlanmıştır. Günümüzde de hastalık yazarın adıyla anılmakta ve parkinsonizm sendromunun en sık görülen formunu oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle genetik formların ve patojenik mutasyonların PH etyopatogeneziyle ilişkili olduğu belirlendikden sonra hastalık hakkında bilgilerde artış gözlemlendi. Epidemiyolojik çalışmalar PH sıklığını göstermenin yanında analitik yöntemlerin aracılığıyla belli risk faktörlerini belirleyebilmiştir.

### 2.1.1. Epidemiyoloji

PH insidansının en önemli belirleyicisi yaştır. Yapılan çalışmaların hemen hemen tümünde 50 yaş altında PH oldukça nadir olduğu saptanmıştır. Hastalığın insidansı 6. 8. dekatlar arasında kararlı bir şekilde artış gösterir. İleri yaşlarda insidansın azaldığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu durum bir biyolojik zedelenebilirlik penceresi bahsetmek ile açıklanabilir (Bower ve ark 2000).

Çoğu toplumda PH insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Kaliforniya'da yapılmış geniş bir çalışmada insidans erkeklerde daha yüksek (19/100 000 erkeklerde; 9.9/100 000 kadınlarda) bulunmuştur (Van Den Eden ve ark 2003).

Irklar ve etnik gruplar arasında PH insidansının farklılığını araştıran bir kaç çalışma vardır. Kaliforniya'da yapılan çalışmada PH insidansı hispaniklerde (13.2/ 100 000) hispanik olmayan beyazlara göre (13.2/ 100 000) ve Asyalılara göre (11.3/ 100 000) daha yüksek bulunmuştur. Siyahilerde ise en düşük (10.2/ 100 000) PH insidansı saptanmıştır (Van Den Eden ve ark 2003).

### 2.1.2. Risk Faktörleri

#### 2.1.2.1. Genetik Faktörler

PH olan bireylerle kontrol bireyler kıyaslandığında, pozitif aile öyküsü PH olan hastalarda daha sık bildirilmektedir. Bu bulgu genetik faktörlerin tek başına PH etyolojisinde bir rolü olduğunu akla getirmektedir. PH'ya yol açan genlerin bulunması da genetik faktörlerin etyolojideki rolüne destek olmuştur. Hastalığın 50 yaş altında başladığı monozigot ikizlerde konkordans oranı dizogotiklere göre anlamlı yüksektir. Bu nedenle genetik faktörlerin erken başlangıçlı olgularda rol oynadığını ancak tipik PH'da belirleyici olmadığını düşündürmektedir (Duvoisin ve ark 1981,Tanner ve ark 1999, Wirdefeldt ve ark 2004).

#### 2.1.2.2. Esensiyel Tremor

PH"ı ile Esensiyel Tremor arasında ilişki klinik gözlem ve deneyimlerin ötesine geçmiştir. ET hastalarında zamanla Parkinsonizm gelişebildiği gözlemlenmiştir (Shaded ve Jankovic 2007). Yakın tarihte yapılmış bir çalışma sonuçlarına göre epidemiyolojik olarak ET PH riskini dört kata kadar artırdığı saptanmıştır (Benito-Leon ve ark 2008). Bu nedenle PH için ET bir nozolojik anite olarak risk faktörüdür. Ancak hangi hastaların hangi mekanizmalarla PH'ya dönüştüğü bilinmemektedir.

#### 2.1.2.3. Çevresel Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalar, PH için kırsal yaşamın, tarımla uğraşın ve kuyu suyu kullanmanın risk faktörü olduğunu göstermiştir. Pestisidlere maruziyyetle ilişkili yapılan bir meta analize göre olasılıklar oranı 1.94 olarak belirlenmiştir (Priyadarshi ve ark2000). Yapılan çalışmalarda herbisidler, insektisidler, alkil fosfatlar organoklorinler, ahşap koruyucular, dieldrin ve parakuat risk faktörü olarak belirlenmiştir (Firestone ve ark 2005, Korell ve Tanner 2005).

### 2.1.3. Koruyucu Faktörler

#### 2.1.3.1. Sigara

PH'nın sigara kullananlarda daha az görüldüğü 30 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Yapılmış bir meta-analize göre PH riskini, sigara %40 azaltmaktadır (Hernan ve ark 2002). Bir çalışmada sigara içenlerle içmeyenlerde hastalık başlangıç

yaşına bakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sigara içenlerde içmeyenlere göre başlangıç yaşının daha yüksek olduğunu saptanmıştır (Kuopio ve ark 2005). İlginç bir şekilde sigara içen PH'a olgularında sağkalım, içmeyenlere göre daha iyi bulunmuştur (Elbaz ve ark 2003).

#### 2.1.3.2. Kahve ve Kafein

PH'ı ile kahve ve kafein tüketimi arasında ters ilişki varlığının, hatta bu ilişkinin doza bağımlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Fall ve ark 1999, Ross ve ark 2000). Adeozin A2reseptörü üzerine kafein antagonistik etki göstermektedir. Bilindiği gibi de Adenozin A2 antagonistleri PH tedavisinde çalışılmaktadır (Chen ve ark 2002, Xu ve ark 2005).

### 2.1.4. Klinik Belirtiler

Hastalık, özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği belirgin yanıt ile karakteristikdir. Yapılan çalışmalarda hastalığın, Substantia Nigra dışı bölgelerden olasılıkla otonom sinir sistemi ve olfaktor alanlardan başladığı yolunda klinik ve patolojik kanıtlar bildirilmektedir. Fakat özgün klinik tablo istirahat tremoru ile birlikte asimetrik parkinsonizm şeklinde özetlenebilir.

Hastalıkta belirtiler sinsi bir şekilde başlar ve yıllar içinde tablo giderek ağırlaşır. Hastalığın prodrom döneminde; çabuk yorulma, halsizlik veya kişilik bozuklukları gözlenebilmektedir. Motor bulgular da bu dönemde belirli belirsiz yakınmalar şeklinde (güçsüzlük hissi, ılımlı inkoordinasyon, yazma zorluğu gibi) olabilir. En sık başvuru kol salınımında azalma, omuz ağrısı ve eldeki istirahat tremoru ile olur. Bu şekilde başlangıçdan itibaren üç temel tipden söz edilebilir: tremor dominant tip, bradikinezi, postüral instabilite ve yürüyüş bozukluğunun baskın olduğu akinetrik rijid tip veya miskit tip (Jankovic2003).

### 2.1.5. Ayırıcı Tanı

Nörolojik muayene PH tanısında halen altın standarttır. Diğer bir nörolojik tutuluma ait belirti olmaksızın PH, izole parkinsonien bulguların varlığı ile karakterizedir. PH'nın başka parkinsonizm tablolarından klinik olarak ayırt edilmesine yardımcı olan diğer özellikler: belirgin istirahat tremoru, parkinsonien bulguların asimetrisi, hastalığın erken evresinde denge problemlerinin az ya da hiç

olmaması, levodopa ile klinik olarak anlamlı yanıtın varlığıdır. Özetle PH'nın tanısı, öykü ve klinik bulgulara dayanarak ve diğer olası tanılar dışlanarak konulur(Tan ve Jankovic 2006).

Hastalığın diğer parkinsonizm tablolarından ayırt edilmesinde en önemli kriterlerden birisi de tedaviye belirgin yanıtın saptanmasıdır. Bu nedenle PH tanısını koymada kararsız kalındığı durumlarda tedaviye yanıtın saptanması da yol gösterici olabilir. Bu nedenden bazen yükleme testi veya apomorfin testi yapılabilir. PH'nın belirtilerinde belirgin düzelmenin olması PHtanısını destekleyecektir.

### 2.2.Alzheimer Hastalığı

İlk kez 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Alzheimer 51 yaşındaki " Auguste D" adlı hastayı klinik olarak takip ederek, hastalığın klinik özelliklerini tanımlamıştır. Ardından da hastanın beyninde oluşan makroskopik ve mikroskopik değişiklikleri detaylı olarak tarif etmiştir. Emil Kraepelin önerisiyle, klinik-patolojik özellikleri ile ayrıntılı olarak tanımlanan bu tabloya Alzheimer'in adı verilmiştir (Albert ve ark 2011).

#### 2.2.1. Epidemiyoloji

Dünyanın farklı ülkelerinde yapılmış epidemiyolojik çalışma sonuçları, hastalığın ilerleyen yaşla sıkı ilişkisini ortaya koymuştur. AH 65 yaş altı popülasyonda nadir görülsede, 65 yaş üstü popülasyonda orta hesapla % 5-10 sıklıkla görülmektedir. 65-70 arasında bu sıklık % 5 iken her beş yıllık dilimde ikiye katlanarak 85 yaş üzerinde yaklaşık % 35 sıklığa ulaşır. Toplumdaki herhangi bir insanın yaşamboyu AH'ya yakalanma riski %10dur (Borroni ve ark 2010).

İklim, değişik bölge ve etnik gruplarda hastalığın prevelansı birbirine benzemektedir. Türkiye'de AH prevelansını saptamak için yapılmış kapsamlı çalışma sonucları prevelansın, 70 yaş üzerinde yaklaşık%10 olarak tanımlamıştır. Bu oranlar Türkiye'de demografik yapısına uygulandığında ülkemizde 300-350. 000 bin civarında AH olduğunugöstermiştir (Gurvit ve ark 2008).

Kadınlarda prevalansı biraz daha yüksek olmasına rağmen AH'nın yıllık insidansı her iki cinsiyette benzerdir. Bu ayrışmanın kadınların hastalığa yakalandıktan sonra daha uzun yaşamalarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

### 2.2.2. Risk Faktörleri

#### 2.2.2.1. Genetik Özellikler

Hastalığın genetik özellikleri " Ailevi yatkınlık" ve " Mendelien geçişli monogenik AH" olarak iki başlık altında incelemek mümkündür. Ailevi yatkınlık; birinci derece akrabalarında AH bulunan bireylerin hastalık riski 2-3 kat artırmaktadır. Bu nedenle ailevi yatkınlığı olan insanlarda, yaşam boyu AH yakalanma riskinin %20'ye çıkması anlamına gelmektedir (Bertram ve ark 2010).

Günümüzde AH'ya sebep olduğu bilinen üç farklı gen mutasyonu saptanmıştır. Bunlar 21. kromozom üzerindeki APP geni, 1. kromozom üzerindeki Presenilin 2 geni ve 14. kromozom üzerindeki P resenilin 1 genidir. Otozomal dominant geçiş göstermekle beraber bu genler, penetrans ve ekspresyonları farklılıklar gösterir.

AH riski APOE4 alleli taşıyan bireylerde iki kat artmaktadır. APOE4 popülasyon riski açısından AH'ı için en önemli risk faktörünü oluşturur. TOMM geni, benzer bir yatkınlık geni olarak mitokondrial bir proteini kodlamaktadır. Son zamanlarda yapılmış tüm-genom popülasyon genetiği çalışmaları APOE4 genotipinin geç başlangıçlı AH'ı için en güçlü risk faktörü olduğunu tekrar kanıtlanmıştır (Bertram ve ark 2010).

#### 2.2.2.2. Diğer Risk Faktörleri

Hastalık için en önemli risk faktörü ileri yaştır, fakat AH'nın ileri yaşın kaçınılmaz bir sonucu olmadığını da bilmek gereklidir. İnsanların sağlıklı yaşlanmasına rağmen, AH'ya yakalanmaya bilirler. AH'nınpopülasyonunda geçirilmiş ciddi kafa travması sıklığının daha yüksek olması dışında saptanabilen tutarlı bir çevresel faktör yoktur. AH riskini yüksek kolesterol ve hipertansiyonun orta yaşlarda arttırdığı düşünülmektedir. Düzenli zihinsel ve fiziksel aktivite, evli olma veya düzenli bir partnerle yaşamanın ve Akdeniz usulü beslenme gibi faktörlerin hastalığın riskini azaltığı saptanmıştır (Dolan ve ark 2010).

### 2.2.3. Klinik Özellikler

Hastalığın klinik özelliklerini didaktik açıdan kognitif belirtiler, davranışsal belirtiler ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma belirtileri olarak üç grupta toplamak mümkündür.

AH, için tipik olan sinsi başlayan ve yavaş yavaş ilerleyen bir unutkanlık; amnezi gibi kognitif belirtilerle karakterizedir. Bu amnezinin en büyük özelliği yeni bilgilerin kaydedilmesinde ortaya çıkan güçlüktür. Alzheimer hastaları çok yakın zamandaki; birkaç dakika veya birkaç saat önce olan olayları, söylenenleri hatırlayamazlar. Bellekde geriye doğru tipik olan bir yıkım vardır: mental gelişimin ilk öğrenilen bilgiler en son unutulur, en son öğrenilen bilgiler, olaylar, yetenekler ilk önce kaybedilir (Erkinjuntti ve ark 2002).

Davranışsal belirtiler (Kişilik bozuklukları) AH'nın çok büyük kısmında kognitif tutulumun yanında ortaya çıkmaktadır. Çalınma hezeyanı, eşlerinin kendilerini aldattığı hezeyanı, ailenin hastanın mallarına elkoymak istediği hezeyanı,komşuların kendisine rahatsızlık vermek istediği hezeyanı sık görülmektedir (Braak ve ark 1987).

"İmposter" veya Caapgras sendromu hastalarda görülen özel bir algı kusurudur. Böyle hastalar örneğin eşlerinin gerçek eşleri olmadığını, fiziksel olarak ona benzeyen ancak onun yerine geçmiş bir başka şahıs olduğunu iddia ederler. Özellikle de hastaların çoğunda bu tip belirtiler, "burası benim evim değil, annem-babam bekliyor, evime gitmeliyim" şeklindeki söylemler akşama doğru artarmaktadır. Bu "Güneş Batması" (sun-downing) fenomeniolarak tanımlanmaktadır (Dubois ve ark 2010).

Günlük yaşam işlevlerinde kompleks olan işlevler ilk olarak bozulmaya başlar.Başlangıçda hastalar temel ihtiyaçlarını hatırlatma ile kendileri yapabilmektedir. Hastalık ilerledikçe daha fazla yönlendirme ve yardıma ihtiyaç duyarlar,ileri dönemlerde ise tam bakıma muhtaç hale gelirler (Grace ve ark 2000).

### 2.2.4. Tanı

Hastalığın tanısı temel olarak klinik bir tanıdır. Tanı için en önemli unsurlar hasta yakınlarından alınmış bir anamnez ve hastanın sosyal durumuna ve eğitimine uygun bir mental muayenedir(Frisoni ve ark 2010).

Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) mental muayene için en sık kullanılan tarama testidir. MMS'de 30 puan tam puan, 27 üstünün normal, 24 puanın altının ise patolojik olduğu kabul edilir.

Tarama amaçlı MMSE yanında en hassas testlerden biri de " Saat Çizme Testi" dir. Testi uygulanmasında A4kağıt üzerine büyük bir yuvarlak çizilir. Sonra hastadan ortası ve üstü işaretlenniş kağıda saatin rakamlarını yerlerine yerleştirmesi, sonra da saatin kollarını " 11:10" göstermek üzere çizmesi istenir.

Hastalığın tanımında klasik yaklaşım önce demans tanısının konulması, sonra da demansın ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Kısacası, AH'nın olası diğer demans sebeplerinden ayrılmasıdır. Bu nedenle tanı kriterleri içinde en sık kullanılan yöntem, DSM-IV ve NINCDS -ADRD tarafından önerilenlerdir. Bu amaçla tavsiye edilen yeni tanı kriterleri; sinsi başlayıp yavaş seyreden bir epizodik bellek bozukluğunun ana belirtisi olarak kabul edilmesi; bunun yanında yapısal görüntülemede hippokampal/ entorinal kortekste atrofi, PET ile yapılan moleküler görüntülemede amilod birikimi; BOS'ta amiloid beta miktarının azalması,tau proteininin yükselmesi bulgularından en az birinin varlığının saptanmadır (Dubois ve ark 2007, Dubois ve ark2010).

## 2.3. Multiple Skleroz

Merkezi Sinir Sisteminin dejeneratif ve inflamatuar demiyelinizan hastalığıdır. Yapılan çalışmalar coğrafi bölgelerine göre MS'in sıklığının değiştiğini göstermektedir. Bu sonuçlara göre dünyada 2-2.5 milyon MS'li birey yaşadığı düşünülür. Tüm dünyada MS genç erişkinlerde (20-40 yaş) travmadan sonra en önemli bedensel engellilik nedenidir (Compson ve ark 2005, Lublin ve Miller 2008).

### 2.3.1. Risk Faktörleri

#### 2.3.1.1. Genetik

MS'te ikiz çalışmaları, ailesel olgular ve epidemiyolojik veriler multijenik bir yatkınlık olduğunu desteklemektedir. Ailesel olgularda MS sıklığının, %3 ile %23 arasında değiştiği bildirilmektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde en az bir akrabada MS olduğu gözlenmiştir. MS'in kardeşlerde ortaya çıkma olasılığı aynı toplumdaki oranların 30-50 katına ulaşmaktadır (Eraksoy ve ark 1998, Hensiek ve ark 2007,Willer ve ark 2003).

MS'e yatkınlık genlerini araştıran asosiyasyon çalışmaları, sınıf II doku grubu kompleksi allelleri DR15 ve DQ6 (DRB1$^{*}$ 1501 ve DQB2$^{*}$ 0602) ve aynı bağlantı grubu içerisinde TNF-alfayı kodlayan gen arasında bir assosiyasyonu saptamıştır (Compston ve ark 2005). Türk MS popülasyonunda DRB1$^{*}$ 1501 DQB1$^{*}$ 0602 ve Akdeniz ülkeleri MS popülasyonunda karşılaşan DRB1$^{*}$ 04 DQA1$^{*}$03 DQB1$^{*}$ 0302 haplotipleriyle, istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmıştır (Saruhan-Direskeneli ve ark 1997).

#### 2.3.1.2. Enfeksiyonlar

MS ile Epstein Barr Virusu (EBV), İnsan Herpes Virüs 6 (HHV-6) ve kızamık virusu başta olmakta bazı virüslerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Ascherio ve Munger 2007).*Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Chlamydia pneumonia* gibi bakterilerin de hastalığın etyopatogenizinde rolü vardır (Hughes ve ark 2003, Marrie 2004).

#### 2.3.1.3. Güneş Işınları ve Ultraviyole

Güneş ışığı ve ultraviyoleye (UV) maruz kalma oranı ile MS'in coğrafi dağılımı güçlü bir şekilde ilişkilidir (Lucchinetti ve ark 2000). MS insidansını; belirli yaş dönemlerinde açık veya kapalı ortamda çalışılması, güneşte harcanan süre ve UV ışınlarına maruz kalınması etkilemektedir (Ascherio ve Munger 2007).

#### 2.3.1.4. Vitamin D

MS'in patogenezinde D vitaminin rolü ile ilgili geniş çaplı çalışmalar vardır. MS'in gelişim riski ile vitamin D alımı arasında ters bir ilişki vardır. Vitamin D'nin MS riski açısından koruyucu etkisini, yeterli güneş ışığı alma ve bu vitaminle zengin

olan deniz ürünlerinin tüketilmesiyle artırmak mümkündür. Vitamin D'nin muhtemel etki mekanizmaları; enflamatuar sitokin inhibisyonu, anti-enflamatuar sitokin üretiminde artış,makrofaj aktivasyonu, periferik kanda IL-12 mRNA düzeyinde azalma ve immünolojik self-toleransta artırmaktadır (Smolders ve ark 2009).

### 2.3.2. Klinik Belirtiler ve Bulgular

MS için çok odaklı santral sinir sistemi tutulması, akut kötüleşmeler ve iyileşmeler veya nörolojik bulguların yavaş ilerlenmesi tipiktir. Hastalık SSS'nin birçok bölgesini etkilediğinden çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır (Hill ve ark 2004).

Hastalıkta görülen bulgu ve belirtiler üç gruba ayrılabilir. Birincil belirtiler demiyelinizasyona bağlı duysal bozukluklar, parezi, nöropatik ağrı, spastisite, mesane-barsak sorunları, yorgunluk, dengesizlik, bilişsel işlev ve cinsel işlev bozukluklarını içerir. İkincil belirtiler birincil belirtilerin komplikasyonları olup megakolon, idrar yolu enfeksiyonu, bası yaraları, kontraktürler, kas atrofileri ve azalmış kemik kalsifikasyonudur. Üçüncül belirtiler ise kronik bir hastalığa eşlik eden psikolojik, mesleki ve sosyal sorunlardır (Lebrun ve ark 2009).

MS'te belirtiler saatler veya günler içinde artarak ortaya çıkmaktadır. Ataklar 2-4 hafta sürer ve sonra düzelmeye başlar. Düzelme sıklıkla tamdır.Hastanın atak geçirdiğini anlamak için belirtilerin 24 saatten uzun sürmesi, ateş, enfeksiyon vb sahte atak (psödoatak) yapabilecek nedenlerin dışlanması gerekir. Fakat bu atakların %40'ı kalıcı sekeller bırakabilir. Hastalığın belirtileri dalgalanabilir. Bulguların %80'i aynı bölgeden yineler. Bunlardan en tipiği UHtoff fenomenidir (Racke ve ark 2009).

### 2.3.3. Tanı

MS'in tanısı klinik bulgularla konur ve kesin bir tanı yöntemi yoktur. Kesin klinik MS tanı yöntemleri: iki veya daha fazla belgelenmiş atak, tek bir anatomik yerleşim ile açıklanamayan nörolojik muayene bulguları ve bu bulguların başka bir sebeple açıklanamamasını gerektirir. Zamanla SSS içerisinde lezyon dağılımı; nörolojik muayene, MRG ve uyarılmış potansiyeller (UP) gibi paraklinik yöntemlerle hastalık ortaya çıkarılabilir. Yavaş ilerleyici tablo gösteren hastalarda (altı ay veya daha uzun süre atak geçirmeyen) tanıyı desteklemek için intratekal IgG

sentezi (IgG indeksi, oligoklonal band oluşumu) ve görsel uyarılmış potansiyellerin test edilmesi gerekmektedir (Mcdonald ve ark 2001, Polman ve ark 2005).

# 3. GEREÇVE YÖNTEM

## 3.1. Çalışma Grubu

Bu tez çalışmasına, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine Haziran 2018- Haziran 2019 tarihleri arasında başvuru yapan parkinson, alzheimer ve multiple skleroz tanısı almış 100'er hasta (toplam 300) ve nörodejeneratif hastalık öyküsü bulunmayan, sağlıklı 100 gönüllü kontrol grubu dahil edilmiştir. Nörodejeneratifhastalık tanı kritirlerini karşılayan hastalara çalışmanın amacı, tanımı ve ayrıntıları hakkında bilgi verilmiştir. Bilgilendirme sonucunda hastalara Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formuimzalatılıp, sorgulama formu doldurtulduktan sonra rutin tetkiklerden artan serumlar çalışmaya dahiledilmiştir. Hedeflenen 300 hasta sayısına erişildikten sonra, hastaların yaş ortalamasına göre nörodejeneratif hastalık tanısı olmayan kontrol grubundan rutin tedavi için alınmış kan örnekleri çalışılmaya dahil edilmiştir.

## 3.2. Örneklerin Hazırlanması

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarındaçalışılacak kan örnekleri 10 dakika, 4000 r.p.m. santifürüj edilmiş,serumlar ayrılarak -80C°'lik derin dondurucuda biriktirilmiştir.

## 3.3. Çalışmada Kullanılacak Ölçekler

### 3.3.1. Sorgulama Formu

Nörodejeneratif hastalıkların *T.gondii* ile olası ilişkinin ortaya çıkarılmasına yardımcı olması amacıyla hazırlanan bu form: hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, tanı aldığı nörodejeneratif hastalık, ilk tanının konulduğu zaman, daha önceden saptanmış Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği, Toksoplazmozgeçirilmişse aldıgı tedavi, evinde kedi besleyip beslemediği, yaşadığı yer(şehir,ilçe,kasaba,köy), et ürünlerinin nasıl tükettiği(az pişmiş (kebap) veya çok pişmiş) ve kişisel hijyen alışkanlıkları sorgulanmıştır. Alzheimer hastalarının mental durumları gözönünde bulundurularak, form hastaların yakınları ve akrabaları tarafından doldurulmuştur.

### 3.3.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Bu form, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ve Nöroloji Anabilim Dalı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı bünyesinde yapılmış olan "*Toxoplasma gondii*'le ile nörodejenaratifhastalıklar arasında olası ilişki" isimliçalışma hakkında hastalarabilgi vermeyi amaçlayan bir formdur.Hastalara bu form vasıtasıyla: bu çalışma ile hastalara yapılması planlanan takip ve tedaviler sırasında alınan rutin laboratuvar testlere ilaveten kalan serumlardan Toksoplazma antikor analizlerinin yapılacağı, yapılacak bu ölçümle, hastaların patolojik durumunun*T.gondii* ile ilişkisinin araştırılmasının planlandığı, yapılacak testler hiçbir yan etkisi olmayacağı, sağlıkları için bir risk oluşturmadığı gibi, ileride ortaya çıkacak bir rahatsızlıkda önceden tahmin etme imkânını sağlayacağı, rutin testlere ilaveten katılımcılara her hangi bir girişimsel işlem veya ilave kan örneği kesinlikle alınmayacağı yazılı bir şekilde beyan edilmiştir.

### 3.4. Çalışma Yöntemi

İlk olarak 1888 yılında Eilhardt Weidemann " Chemiluminescense"'ı icat etmiştir.CLIA-kimyasal reaksiyonun ürettiği ışığın ölçümünü değerlendirilmektedir. Diğer bir adıyla kimyasal ışıldama, madde içinde gerçekleşen kimyasal reaksiyon sonucu çok az miktarda ışıl ışıma veya ışık ışıması durumudur. Reaksiyon türüne bağlı olarak kimyasal madde emisyonu, bir kaç saniyeden bir kaç saate kadar sürebilmektedir. CLIAemisyon fotokimyasal reaksiyonlar tarafından oluşturulur ve doğrudan reaktiflerin konsantrasyonu ile ilişkilidir.CLIA'nın emisyonunu artırmak için, fenil grubu hatta inorganik iyonlara dayalı ek kimyasal birleşikler kullanılmaktadır. Luminol ve acridan en çok kullanılan boyalardır.

Kromojenik substratlara göre, kemilüminesan substratlarla tespit çeşitli avantajlara sahiptir. CLIA ELISA'ya göre duyarlılığı 10-100 kat daha fazladır ve hesaplıdır. Geniş bir dinamik aralıkta ışık yayılımının nicelleştirilmesi mümkündür.

Tanıda, Elektrokemilüminesans (ECL) yöntemine dayanan Roche firması tarafından üretilen Toxo IgM ve Toxo IgG kitleri kullanılmıştır.

### 3.5. Kit Prosedürüne Göre Testlerin Çalışılması

1. -80 C°'den çıkartırılan örnekler, +4 C°'de bir gün tutularak çalışılma ısısına getirilmiştir. Daha sonra buzu çözdürülen numuneler santrifüje tabi tutulmuştur.

2. Roche cobas e 601 Toxo IgM/Toxo IgG Reaktif kitleri (M, R1, R2), reaktifleri yaklaşık 20 dereceye getirilmiş ve analizörün reaktif diskine yerleştitilmiştir. Reaktifleri yerleşdirirken köpük oluşumundan kaçınınmıştır. Sistem reaktiflerin sıcaklığını ve şişelerin açılıp kapanmasını otomatik olarak düzenlemiştir.

3. Tüm reaktifler kontrol edilip analizörün sensörlü kapağı kapatılmıştır.

4. Kalibratörler numune alanına yerleştirilmiştir. Testin kalibre edilmesi için gereken tüm bilgiler, analizöre otomatik olarak okutulmuştur.

5. En son olarak Roche cobas e 601 analizörüne örnekler manuel olarak tanıtılarak cihaza yüklenmiştir.

6. Analizör her numunenin analit konsantrasyonunu IU/mL cinsinden otomatik olarak hesaplamıştır.

### 3.6. Tokso IgMÇalışma Yöntemi

Toplam test süresi:18 dakikadır.

1. İnkübasyon: 10 µL numune, Diluent Universal ile 1:20 oranında otomatik olarak önceden seyreltilir. Rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş *T.gondii*'ye özgü rekombinant antijen eklenir. Numunede bulunan Anti-Tokso IgM antikorları, rutenyumla işaretlenmiş *T.gondii*'ye özgü spesifik rekombinant antijen ile reaksiyona girer.

2.İnkübasyon: Biotinlenmiş monoklonal h-IgMye özgü antikorlar ve sstreptavidin kaplı mikropartiküller eklenir. Bu kompleks, biotin ile streptavidin etkileşimi aracıllığıyla katı faza bağlanmış hale gelir.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmış maddeler

ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemüliminesans emisyonunu indükler, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür.

Sonuçlar, yazılım tarafından numunenin reaksiyon ürününden elde edilen elektrokeminesans sinyali ile daha önce kalibrasyonla elde edilen eşik değerinin sinyali karşılaştırılarak otomatik olarak belirlenir.

### 3.7. Tokso IgGÇalışma Yöntemi

Sandviç prensipine dayanmaktadır. Toplam test süresi 18 dakikadır.

1.İnkübasyon: 10 µL numune, *T.gondii*'ye özgü antijen ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş *T.gondii*'ye özgü rekombinant antijen bir sandviç kompleksi oluşturur.

2. İnkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidin etkileşimi aracıllığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür.

Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyonla cihaza özgü bir şekilde oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu veya e-barkod aracılığıyla sağlanan bir ana eğri ile belirlenir.

### 3.8. Sonuçların Değerlendirilmesi

#### Tokso IgM Değerlendirilmesi

Analizör, TOXIGM Cal1 ve TOXIGM Cal2 ölçümüne dayanarak eşik değeri otomatik olarak hesaplar. Numunenin sonucu, eşik indeksi(sinyal numune/eşik) biçiminin yanı sıra reaktif veya non-reaktif şeklinde verilmişdir.

Eşik indeksi <0.8 COI olan örnekler *Toxoplasma gondii* IgM testi için non-reaktif (negatif) değerlendirildi.

Eşik indeksi ≥1.0 COI olan örnekler *Toxoplasma gondii* IgM testi için reaktif (pozitif) değerlendirildi.

Eşik indeksi ≥0.8 - < 1.0 COI olan örnekler *Toxoplasma gondii*IgM testi için belirsiz (şüpheli) olarak değerlendirildi. Test tekrarı yapıldı.

**Tokso IgG Değerlendirilmesi**

Konsantrasyonları <1 IU/mL olan numuneler Elecsys *T.gondii*'ye karşı oluşmuş IgG testinde non-reaktif(negatif) olarak değerlendirildi.

Konsantrasyonları ≥ 3 IU/mL olan numuneler, *T.gondii'*ye karşı oluşmuş IgG antikorlar için reaktif (pozitif ) olarak değerlendirildi. Akut veya latent enfeksiyona işaret eder.

Konsantrasyonları 1 IU/mL ile < 3 IU/mL arasındaki numuneler*T.gondii'*ye karşı oluşmuş IgG antikorları için belirsiz (şüpheli) olarak değerlendirildi. Test tekrar edildi.

### 3.9. Verilerin İstatiksel Analizleri

Her bir grup için *T. gondii* ile kedi besleme, et ürünlerinin tüketimi ve hijyen arasında ilişki olup olmadığını test etmek için Ki-Kare Testi ve FisherExcat testi uygulandı. Her bir hastalığın kontrol grubu için ilişkiler Odss Ratio ve güven aralığı ile test edildi. Analizler %5 anlam seviyesinde (%95 güven seviyesi) değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Haziran 2018- Haziran 2019 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde muayene olan, 100 parkinson, 100 alzheimer, 100 multiple skleroz tanısı almış hastalar ile nörodejeneratif rahatsızlığı olmayan 100 sağlıklı kontrol grupundan alınmış kan örnekleri; ECL yöntemi kullanılarak *T.gondii*IgM ve IgG açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmada hasta ve kontrol grubuna sosyal değişkenler ve *T.gondii*bulaş yollarını içeren bir anket uygulanarak, *T.gondii* varlığı ile bu değişkenler arasında ilişki araştırılmıştır.

Hasta ve kontrol grubuna ait toplam 400 örnek çalışmaya alınmış, Toksoplazma IgM ve Toksoplazma IgG'den en az birinin pozitif olması halinde Toksoplazma pozitif olarak kabul edilmişdir. Buna göre sırasıyla; 400 serumun 218'inde(%54.5) Toksoplazma IgM ve/veyaToksoplazma IgG pozitif bulunmuştur. Bu örneklerin 207'sinde (%51.75) Toksoplazma IgG pozitif olarak saptanmıştır. Hasta grubundan alınan 300 serum örneğinin 172'sinde(%57.3) Toksoplazma IgG pozitif olarak bulunmuştur. Hasta örneklerinde saptanan Toksoplazma IgG antikorlarının; 42'si(%24.4) multiple skleroz hastalarından, 60'ı(%34.9) parkinson hastalarından, 70'i(%40.7) alzheimer hastalarındanalınan örneklerde saptanmıştır. Hasta örneklerinde anti- Tokso IgM antikor varlığı 300 serumun toplam 11'inde (%3.6) pozitif olarak bulunmuştur. 9 hastada ise hem IgM hem de IgG pozitifliği saptamıştır. Kontrol grubundan alınan serumlarda anti- Tokso IgM antikor pozitifliği saptanmamıştır.

Çalışmaya 300 hasta örneği, 100 kontrol örneği dahil edilmiştir.300 hastanın 146’sı erkek 156’sı kadındır. Kontrol grubunda ise 33 erkek 67 kadın çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre değerlendirilmesinde; kontrol grubunda erkeklerde minimum yaş 21, maksimum yaş 81, kadınlarda minumum yaş 21, maksimum yaş 88’dir. Multiple skleroz hastalarında; erkeklerde minumum yaş 16, maksimum 62; kadınlarda minumum 18, maksimum 69; parkinson hastalarında; erkeklerde minimum 31, maksimum 90; kadınlarda minumum 19, maksimum 94; alzheimer hastalarında erkeklerde minumum 55, maksimum 89; kadınlarda minumum 59, maksimum 90’dır.Hasta ve kontrol grubu toplam olarak değerlenirildiğinde; kontrol grupunda minumum yaş 21, maksimum yaş 88; multiple

skleroz hastalarında minumum yaş 16,maksimum yaş 69; parkinson hastalarında minumum yaş 19, maksimum yaş 94; alzheimer hastalarında minumum yaş 55,maksimum yaş 90 olmuştur(Çizelge 4.1, Çizelge 4.2).

Çizelge 4.1.Hasta ve kontrol grupunun cinsiyet dağılımı

| Yaş | Erkek | | | | Kadın | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Min. | Maks. | Ort.±Std. Spm | n | Min. | Maks. | Ort.±Std. Spm |
| **Kontrol** | 33 | 21,0 | 81,0 | 53,4±18,5 | 67 | 21,0 | 88,0 | 50,7±18,3 |
| **Multiple Skleroz** | 33 | 16,0 | 62,0 | 38,5±12,3 | 67 | 18,0 | 69,0 | 38,6±10,6 |
| **Parkinson** | 67 | 31,0 | 31,0 | 65,5±12,6 | 33 | 19,0 | 94,0 | 64,4±13,2 |
| **Alzheimer** | 46 | 55,0 | 55,0 | 73,4±8,9 | 54 | 59,0 | 90,0 | 74,9±8,1 |

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunda yaşa göre dağılımı

| Yaş | N | Min. | Maks. | Ort.±Std. Spm |
|---|---|---|---|---|
| **Kontrol** | 100 | 21,0 | 88,0 | 51,6±18,3 |
| **Multiple Skleroz** | 100 | 16,0 | 69,0 | 38,6±11,1 |
| **Parkinson** | 100 | 19,0 | 94,0 | 65,2±12,8 |
| **Alzheimer** | 100 | 55,0 | 90,0 | 74,2±8,5 |

Parkinson hastalarında 100 serum örneğinin 60'ındaIgG, 2'sinde IgM olmak üzere toplam 62 hastada toksoplazmapozitif olarak saptanmıştır.Kontrol grubundaki pozitiflik oranları ile karşılaştırıldığında Parkinson hastalığı ile Toksoplazma pozitif olma durumu arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p=0.000) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3.Parkinson hastalarında *T.gondii* seropozitifliği

| | | | Grup | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Parkinson | Kontrol | | |
| **Toksoplazma** | **Pozitif** | **n** | 62 | 36 | 98 | 0,000 |
| | | **%** | 63,3 | 36,7 | 100 | |
| | **Negatif** | **n** | 38 | 64 | 102 | |
| | | **%** | 37,3 | 62,7 | 100 | |
| | **Toplam** | **n** | 100 | 100 | 200 | |
| **OR (% 95 OR Güven Aralığı)** | | | | 2,901 (1,633-5,151) | | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Alzheimer hastalarından toplanan 100 serum örneğinde70 hastada IgG, 2 hastada IgM pozitif bulunmuştur.Kontrol grubudaki pozitiflik oranları ile karşılaştırıldığındaAlzheimer hastalığıiletoksoplazma pozitif olma durumu arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur(p=0.000) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Alzheimer hastalarında*T.gondii* seropozitifliği

| | | | Grup | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Alzheimer | Kontrol | | |
| Toksoplazma | Pozitif | n | 72 | 36 | 108 | 0,000* |
| | | % | 66,7 | 33,3 | 100 | |
| | Negatif | n | 28 | 64 | 92 | |
| | | % | 30,4 | 69,6 | 100 | |
| | Toplam | n | 100 | 100 | 200 | |
| OR (% 95 OR Güven Aralığı) | | | | 4,571 (2,515-8,311) | | |

Multiple skleroz hastalarından toplanmış 100 serum örneğinde 40 hastada IgG ve 2 hastada IgM pozitif bulunmuştur. Kontrol grubundaki pozitiflik oranları ile karşılaştırıldığında multiple skleroz hastalığı ile toksoplazma pozitif olma durumu arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (p=0.173) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5.MS hastalarında *T.gondii* seropozitifliği

| Multiple Skleroz | | | Grup | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Multiple Skeleroz | Kontrol | | |
| Toksoplazma | Pozitif | n | 44 | 36 | 80 | 0,248 |
| | | % | 55 | 45 | 100 | |
| | Negatif | n | 56 | 64 | 44 | |
| | | % | 46,7 | 53,3 | 100 | |
| | Toplam | n | 100 | 100 | 100 | |
| OR (% 95 OR Güven Aralığı) | | | | 1,397 (0,792-2,465) | | |

Parkinson hastalarının kedi ile temas durumlarına göre yapılan değerlendirmede; 100 parkinson hastasının 41'inde kedilerle temas olmuş, 59'unda kedilerle temas olmamıştır. Toksoplazma IgG ve IgM pozitif saptanmış hastaların kediyle teması incelendiğinde; 39'nun (%62.9) kediyle teması olmamış, 23'nin

(%37.1) kediyle teması bulunmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre Parkinson hastalarında *T.gondii*seropozitifliği ile kedilerle temas arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunamadı (p=0.421) (Çizelge 4.6).

Çizelge4.6. Parkinson hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ve kedilerle temas durumuna göre dağılımı.

| | Parkinson | | Kedi Besleme | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Evet | Hayır | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 18 | 20 | 38 | 0,421 |
| | | % | 47,4 | 52,6 | 100 | |
| | Pozitif | n | 23 | 39 | 44 | |
| | | % | 37,1 | 62,9 | 100 | |
| | Toplam | n | 41 | 59 | 100 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Alzheimer hastalarının kedi ile temas durumlarına göre yapılan değerlendirmede; 100 alzheimer hastasının 45'de kedilerle temas var, 54'ünde kedilerle temas olmamıştır. Toksoplazma IgG ve IgM pozitif saptanmış hastaların kediyle teması incelendiğinde; 45'ünün (%63.4) kediyle teması olmamış, 26'sının(%36.6 ) kediyle teması olmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre alzheimer hastalarında*T.gondii*seropozitifliği ile kedi temasıyla arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.010) (Çizelge 4.7.).

Çizelge4.7. Alzheimer hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ve kedilerle temas durumuna göre dağılımı

| | Alzheimer | | Kedi Besleme | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Evet | Hayır | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 19 | 9 | 28 | 0,010* |
| | | % | 67,9 | 32,1 | 100 | |
| | Pozitif | n | 45 | 26 | 71 | |
| | | % | 63,43 | 36,6 | 100 | |
| | Toplam | n | 45 | 35 | 99 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

MS hastalarının kedi ile temas durumlarına göre yapılan değerlendirmede; 100 MS hastasının 37'sinde kedilerle temasıolmuş, 63'ünde kedilerle temas olmamıştır. Toksoplazma IgG ve IgM pozitif saptanmış hastaların kediyle teması

incelendiğinde; 23'nin (%52.3) kediyle teması olmamış, 21'i (%47.7) kediyle teması olmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre MS hastalarında *T.gondii*seropozitifliği ile kedi temasıyla arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0.078) ( Çizelge 4.8).

Çizelge4.8. Multiple Skleroz hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ve kedilerle temas durumuna göre dağılımı

| Multiple Skleroz | | | Kedi Besleme | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Evet | Hayır | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 16 | 40 | 56 | 0,078 |
| | | % | 28,6 | 71,4 | 100 | |
| | Pozitif | n | 21 | 23 | 44 | |
| | | % | 47,7 | 52,3 | 100 | |
| | Toplam | n | 37 | 63 | 99 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Çalışmanın kontrol grubunda kedi ile temas durumuna göre yapılan değerlendirmede; 100 kontrol grubunun 42'sinde kedilerle temassaptanmış, 58'inde kedilerle temas olmamıştır. Toksoplazma IgG ve IgM pozitif saptanmış hastaların kediyle teması incelendiğinde; 17'sinin (%47.2) kediyle teması olmamış, 19'unun (%52.8 ) kediyle teması olmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre kontrol grupunun *T.gondii*seropozitifliği ile kedi temasıyla arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.154) (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. Çalışmanın kontrol grupunda *T.gondii* seropozitifliği ve kedilerle temas durumuna göre dağılımı

| Kontrol | | | Kedi Besleme | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Evet | Hayır | | |
| Toksoplazma | Negatif | N | 23 | 41 | 64 | 0,154 |
| | | % | 35,9 | 64,1 | 100 | |
| | Pozitif | N | 19 | 17 | 36 | |
| | | % | 52,8 | 47,2 | 100 | |
| | Toplam | N | 42 | 58 | 100 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Parkinson hastalarının az veya çok pişmiş et tüketimine göre yapılan değerlendirilmede; 100 hastanın 42'sinde az pişmiş, 57'sinde çok pişmiş et tüketimi

var. Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği saptanmış 44 hastanın et tüketimi incelendiğinde; 28'inde (%45.2) az pişmiş, 34'ünde (%54.8 ) çok pişmiş et tüketimi olduğu bulunmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre Parkinson hastalarında*T.gondii* seropozitifliği ile et ürünlerinin tüketimi arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0.615) (Çizelge 10).

Çizelge 4.10. Parkinson Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve az veya çok pişmiş et tüketimine göre dağılımı

| | Parkinson | | Et Ürünlerinin Tüketimi | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Az Pişmiş | Çok Pişmiş | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 14 | 23 | 37 | 0,615 |
| | | % | 37,8 | 62,2 | 100 | |
| | Pozitif | n | 28 | 34 | 62 | |
| | | % | 45,2 | 54,8 | 100 | |
| | Toplam | n | 42 | 57 | 100 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Alzheimer hastaları için az veya çok pişmiş et tüketimine göre yapılan değerlendirilmede; 100 hastanın 43'ünde az pişmiş, 57'sinde çok pişmiş et tüketimi vardır. Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği saptanmış hastaların et tüketimi incelendiğinde; 27'sinde (%37.5) az pişmiş, 45'inde (%62.5) çok pişmiş et tüketimi olduğu bulunmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre alzheimer hastalarında *T.gondii*seropozitifliğiile et ürünlerinin tüketimi arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0.120) ( Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. Alzheimer hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve az veya çok pişmiş et tüketimine göre dağılımı

| | Alzheimer | | Et Ürünlerinin Tüketimi | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Az Pişmiş | Çok Pişmiş | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 16 | 12 | 28 | 0,120 |
| | | % | 57,1 | 42,9 | 100 | |
| | Pozitif | n | 27 | 45 | 72 | |
| | | % | 37,5 | 62,5 | 100 | |
| | Toplam | n | 43 | 57 | 100 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

MS hastalarının az veya çok pişmiş et tüketimine göre yapılan değerlendirilmede; 100 hastanın 48'inde az pişmiş, 52'de çok pişmiş et tüketimi var. Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği saptanmış 44 hastanın et tüketimi incelendiğinde; 25'i (%56.8) az pişmiş, 19'u (%43.2) çok pişmiş et tüketimi olduğu bulunmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre MS hastalarının *T.gondii*seropozitifliği ile et ürünlerinin tüketimi arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > \alpha = 0,05$) (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. Multiple Skleroz Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve az veya çok pişmiş et tüketimine göre dağılımı

| Multiple Skleroz | | | Et Ürünlerinin Tüketimi | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Az Pişmiş | Çok Pişmiş | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 23 | 33 | 56 | 0,173 |
| | | % | 41,1 | 58,9 | 100 | |
| | Pozitif | n | 25 | 19 | 44 | |
| | | % | 56,8 | 43,2 | 100 | |
| | Toplam | n | 48 | 52 | 100 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Çalışmanın kontrol grubunun az veya çok pişmiş et tüketimine göre yapılan değerlendirilmede 100 gönüllünün 26'sında az pişmiş, 74'de çok pişmiş et tüketimi vardır. Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği saptanmış hastaların et tüketimi incelendiğinde; 12'si (%33.5 ) az pişmiş, 24'ü (%66.7) çok pişmiş et tüketimi olduğu bulunmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre kontrol grudunun *T.gondii*seropozitifliğiile et ürünlerinin tüketimi arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0.309) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. Çalışmanın kontrol grubunda *T. gondii* seropozitifliği ve az veya çok pişmiş et tüketimine göre dağılımı

| Kontrol | | | Et Ürünlerinin Tüketimi | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Az Pişmiş | Çok Pişmiş | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 14 | 50 | 64 | 0,309 |
| | | % | 21,9 | 78,1 | 100 | |
| | Pozitif | n | 12 | 24 | 36 | |
| | | % | 33,3 | 66,7 | 100 | |
| | Toplam | n | 26 | 74 | 100 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Parkinson hastalarının hijyen alışkanlıklarına göre yapılan değerlendirilmede; alışkanlıkların 100 hastanın 95'inde iyi-orta, 5'inde kötü düzeyde olduğunu saptanmıştır. Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği saptanmış hastaların hijyen alışkanlıkları incelendiğinde; 59'inin (%95.2) iyi-orta, 32'ünün (%4.8) kötü temizlik alışkanlıklarının olduğu bulunmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre parkinson hastalarında *T.gondii*seropozitifliği ile hijyen alışkanlıkları arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=1.00) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Parkinson Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve hijyen alışkanlıklarına göre dağılımı

| | Parkinson | | Hijyen | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | İyi-Orta | Kötü | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 36 | 2 | 38 | 1,000 Fisher Exact |
| | | % | 94,7 | 5,3 | 100 | |
| | Pozitif | n | 59 | 3 | 62 | |
| | | % | 95,2 | 4,8 | 100 | |
| | Toplam | n | 95 | 5 | 100 | |

Alzheimer hastaları içinhijyenalışkanlıklarına göre yapılan değerlendirilmede; 100 hastanın 78'inin iyi-orta, 21'inin kötü düzeyde olduğu görülmüştür. Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği saptanmış hastaların hijyen alışkanlıkları incelendiğinde; 54'ünün (%75.0) iyi-orta, 18'inin (%25.0) kötü temizlik alışkanlıklarınasahip olduğu saptanmıştır. Ki-kare testi sonucuna göre alzheimer hastalarında *T.gondii*ile hijyen alışkanlıkları arasında ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0.219) (Çizelge 4.15.).

Çizelge 4.15. Alzheimer Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve hijyen alışkanlıklarına göre dağılımı

| | Alzheimer | | Hijyen | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | İyi-Orta | Kötü | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 24 | 3 | 27 | 0,219 |
| | | % | 88,9 | 11,1 | 100 | |
| | Pozitif | n | 54 | 18 | 72 | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | % | 75,0 | 25,0 | 100 |
| | Toplam | n | 78 | 21 | 99 |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Multiple skleroz hastalarının hijyen alışkanlıklarına göre yapılan değerlendirilmede; 100 hastanın hepsi temizlik alışkanlıklarının iyi-orta düzeyde olduğunu belirtmişdir. Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği saptanmış 44 hastanın hijyen alışkanlıkları incelendiğinde; 44 hastanın temizlik alışkanlıklarının iyi-orta olduğu bulunmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre *T.gondii*ile hijyen alışkanlıkları arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Çizelge 4.16.).

Çizelge 4.16. Multiple Skleroz Hastalarında *T. gondii* seropozitifliği ve hijyen alışkanlıklarına göre dağılımı

| Multiple Skleroz | | | Hijyen | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | İyi-Orta | Kötü | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 56 | 0 | 56 | |
| | | % | 100 | 0,0 | 100 | |
| | Pozitif | n | 44 | 0 | 44 | |
| | | % | 100 | 0,0 | 100 | |
| | Toplam | n | 100 | 0 | 100 | |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

Çalışmanın kontrol grubunun hijyen(temizlik) alışkanlıklarına göre yapılan değerlendirilmede; 100 gönüllünün 98i iyi-orta, 2 i kötüdüzeyde olduğunu belirtmişdir. Toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği saptanmış hastanın hijyen alışkanlıkları incelendiğinde; 35'inin (%92.7) iyi-orta, 1'inin (%2.8 ) kötü temizlik alışkanlıklarının olduğu bulunmuştur. Ki-kare testi sonucuna göre kontrol grubu *T.gondii*seropozitifliği ile hijyen alışkanlıkları arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=1.00) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Çalışmanın kontrol grupunun *T.gondii* seropozitifliği ve hijyenalışkanlıklarına göre dağılımı

| Kontrol | | | Hijyen | | Toplam | p- değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | İyi-Orta | Kötü | | |
| Toksoplazma | Negatif | n | 63 | 1 | 64 | 1,000 Fisher Excat |
| | | % | 98,4 | 1,6 | 100 | |
| | Pozitif | n | 35 | 1 | 36 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **%** | 92,7 | 2,8 | 100 |
| **Toplam** | **n** | 98 | 2 | 100 |

*$p \leq a$ = 0,05 değişkenler arası ilişki istatistikli olarak anlamlı

## 5. TARTIŞMA

Dünyada yaygın görülen bir parazit olan *T.gondii*, zorunlu hücre içi bir protozoon olup, insan ve sıcakkanlı hayvanları enfekte etmektedir. Parazitin ookistlerinin kedilerin dışkılarıyla etrafa saçılarak sindirilmesi veya enfekte hayvanların et ve et ürünlerinin tüketilmesiyle insanlara bulaşmaktadır. Toksoplazmoz ilk dönemde akut olarak seyretsede daha sonra parazit latent döneme geçer. Kedilere temasa, beslenme alışkanlığı ve hijyen alışkanlıklarına bağlı olarak toplumun %90'ını enfekte olabilir (Garcia ve Bruckner 1997). Yapılan bazı araştırmalarda, rodentlerde latent enfeksiyonların davranış değişikliğine neden olabildiği bildirilmektedir (Flegr 2007, Gökçe ve ark2008).

Parazitin seroprevalansını belirlemek için yapılan araştırmalarda prevalans küresel olarak yüksek saptanmıştır(Shin ve ark 2009).Yapılan çalışma sonuçlarına göre *T.gondii'*nin Brezilya, Fransa, Güney Afrika ve Türkiye gibi ülkelerde prevalansı yüksektir. Ayrıca, bu ülkelerde kötü sosyoekonomik koşullarda yaşayan bireylerde hastalığın prevalansı daha yüksektir (Ajioka ve Soldanti 2007).ABD'de 12-49 yaş arası bireylerde *T.gondii*pozitifliği % 15.8'dir. Yapılan çalışmalarda Avrupanın birçok ülkesinde *T.gondii*pozitifliği %50'lerin üzerinde saptanmışdır. Türkiye'de son yıllarda yapılan çalışmalara ve Sağlık Bakanlığı'nın zoonoz hastalıklarla ilişkili rehberine göre; toksoplazma seropozitiflik oranının bölgelere göre , %30-60 olduğu ve ortalama %40 düzeyinde seyrettiği belirtilmiştir.

*T.gondii*'nin takizoit formları nöronları, astrositleri, mikroglial hücreleri içeren beyin hücrelerini ve serebellumdaki Purkinje hücrelerini istile etmektedir.Hücre içi takizoitler, immün hücre olgunlaşması ve antimikrobiyal efektör fonksiyonlarda yer alan transdüksiyon mekanizmalarının sinyal yollarını manipüle etmektedir.Torgerson R. ve ark. tarafından yapılan araştırmalar *T. gondii*'nin kistlerinin sadece lokalizeolduğu nöronları değil, konakçı hücre sitoplazması ve bazı aksonlar da etkilemesi ve böylelikle, nöronal fonksiyonlara müdahale edebileceği fikrini desteklemişdir.

İmmün sistemin güçlü bir uyarıcısı olun *T.gondii*, beyinde immün sistem medyatörlerinin; sitokinler, mikroglia hücreleri; astrositler, CD4+ ve CD8+ hücreler üretimine de direkt olarak neden olabilmektedir. Bu medyatörler T hücreleri tarafından salınmaktadır. Jung B. ve ark. sitokin ilişkili nöroinflamasyonun neden olduğu nöronal dejenerasyonun, kronik nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde anahtar rol oynadığı bildirilmişdir. Konak hücrelerinde parazitin formuna göre(takizoitler, bradizoitler) daha yoğun sitokin ilişkili inflamatuvar yanıta neden olduğu belirtilmiştir.

Prandota J.ve diğer araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda *T.gondii*'nin neden olduğu nöro-inflamasyonun, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların gelişmesinden sorumlu olan koku kaybına neden olabileceği bildirilmiştir. Mullol ve ark. tarafından parazitin hayvanlara aşılanması sonucunda koku giderici ampul de dahil olmak üzere beynin çeşitli bölgelerinde kistler ortaya çıkmıştır. Mattson MP. tarafından yapılan araştırma sonuclarına göre alzheimer, multipl skleroz ve şizofrenide bildirilen koku alma disfonksiyonu, sıklıkla serum anti-Tokso IgG seviyeleri ile yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde *T.gondii*'nin oflaktor ampulektozime neden olarak nörodejeneratif hastalıkların başlamasına ve otoimmün hastalıkların şiddetlenmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür. Doty RL. tarafindam nörolojik ve nörodejeneratif anomaliye, on yıl önceden başlamış koku kaybının (anosmi) ortaya çıkması ile başlayan bilişsel veya motor işlev bozukluğunun neden olabileceği kanıtlamışdır. Prandota J. yapdığı nöro-patolojik mekanizma araştırmalarına göre kronik *T.gondii*enfeksiyonunun, çeşitli pro ve anti-enflamatuar sitokinlerin (IL-1b) üretimini artırarak, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların tetiklenmesine ve gelişmesine neden olabilecek önemli bulaşıcı ajan olabileceğini öne sürmüştür.

Hoffman HJ. ve ark. tarafından yapılan çalışmalar hamile kadınlarda ortaya çıkan hormonol artışın hücresel ve humoral bağışıklığı etkileyerek *T.gondii* gibi kronik latent enfeksiyonların şiddetlenmesine ve fetüsteki konjenital enfeksiyonriskini artırdığını desteklemiştir. Bu nedenle, yaşamın ilk günlerinden veya haftalarından itibaren, bu nöroinflamatuar süreçler, beyinde gelişen patofizyolojik anormalliklerin ilerlemesine neden olarak nörodejeneratif hastalıklarda koku alma işlev bozukluğuna yol açdığı düşünülmektedir.

Haroon F. ve ark. faralere parazitin tip II ME49 suşunun, 60 gün aşılama sonucu toplam kist sayısını hesaplamıştır. Hesaplamalara göre parazit kistleri korteks, talamus, hipokampusta azalmış olmasına rağmen, koku ampulü, hipotalamus, serebellum ve beyin sapında hafifçe artığı saptanmıştır. Nöronal kistler ile astrosit etkileşimleri sıklıkla gözlenmiştir. Shibata H. ve ark. yaptıkları çalışmalarda CNS'deki nöronların Lipopolisakkarite (LPS) maruz kalmaları sonucu, dopaminerjik nöronlarda ve ayrıca hipokampal ve kortikal nöronlarda güçlü nörodejenerasyon oluştuğu tespit edilmiştir. Ayrıca, benzer nöronal hücre ölümü enterik sinir sisteminde de (ENS) bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar nitrik oksit sentezinin uyarılması ile nitrik oksit (NO) üretiminin arttırılmasının, LPS ile muamele edilmiş hücre kültürlerinde hücre ölümünün ana nedenlerinden biri olduğunu kanıtlanmıştır. Butcher BA. ve ark. *T.gondii*'nin farklı konakçı beyin hücrelerini etkileyerek, nevrotik biyomolekülerin; interferon (IFN), tümör nekroz faktörü (TNF) a, IL-1b, NO ve reaktif oksijen / azot türleri dahil olmak üzere, çeşitli sitokinlerin üretimine neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Zaniolo LM. ve ark., I ve III *T.gondii* genotiplerini hayvanlara oral veya peritoneal vermesi sonucu, gastrointestinal sistemin bazı bölümlerinin atrofisine veya hipoplazisine ve myenterik nöronların bir kısmının ölümüne (hipertrofisine) yol açdığını gözlemlemişlerdir. Bu nedenle kronik *T.gondii*enfeksiyonuyla ilişkili organlardaki tüm bu anormallikler, beyinde de benzer nöroinflamatuar süreçlerin başlanmasına ve bunun da giderek artan hasara yol açtığına inanılmaktadır.

Çetinkaya ve ark., Yolken ve ark., Alipour ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda *T.gondii* genomunda beyinde dopamin sentezinde kısıtlayıcı enzim olantirozin hidroksilazı kodlayan iki gen mevcut olduğunu saptanmışlardır. Çelik ve ark. yapdıkları araştırmalarda parazitin kronik fazda(bradizoit forum) bu enzimleri yüksek düzeyde eksprese etmesi sonucunda beyindeki dopamin üreten nöronların dejenerasyonuna neden olabileceği bildirilmişdir. Obeso ve ark., Olanow ve ark. depomin sentezleyen bu nöronların *T. gondii* tarafından dejenerasyonu ve proinflamatuar sitokinlerin katkısı ile oluşan bu nörodejeneratif mekanizmanın nörodejeneratif hastalıklara neden olabileceğini bildirilmiştir.

Parkinson hastalığı, kronik progresif nörodejeneratif hastalık olup temel olarak bilinmeyen multifaktöriyel etiyolojiye sahipdir. PH en sık görülen ikinci

nörodejeneratif hastalıktır. Genel olarak 40 yaş üzeri insanlarda görülmektedir. Esensiyel tremor, rijidite, bradikinezi ve yürüme disfonksiyonları PH'nın kardinal klinik bulgularıdır. PH,nigrada yavaş ve ireleyici bir dopaminerjik nöron dejenerasyonu ile karakterizedir. Nöronal kaybın yanı sıra, yapılan çok sayıda araştırmalara rağmen,PH patogenizinde nöronal kaybın sebebi ve protein inklüzyonlarının rolu tam olarak tanımlanamamıştır. Nöronal dejenerasyona; anormal protein kullanımı, oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, eksitotoksisite ve apoptotik süreçler dahil olmak üzere çeşitli moleküller ve hücreler neden olmaktadır.

Mevcut hipotezlere göre beyinde oluşan nöroinflamatuar mekanizmalar dizini nörodejenerasyona neden olmaktadır. P.L.McGeer ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre;beyinde sentezlenen zararlı proinflamatuar moleküllerin nöroinflamatuar reaksiyonlara neden olarak nörodejenerasyonun ilerlemesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

E.C.Hirsch ve S.Hunot tarafından yapılmış çalışmada,PH patogenizinde nöroinflamatuar reaksiyonların rolu tanımlanmış ve inflamasyonla ilişkili olası apeutik hedeflerin hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. A.J Hughes ve ark. yaptıkları araştırmada PH tanısı almış 54 PH'nın ve 40 sağlıklı kontrol grupu toksoplazma enfeksiyonuaçısından karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışma zamanı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanmış ve sonuçları normalbulunmuştur. PH'nın klinik seyri, primer PH'da beklenen doğal seyirden farklı değildi ve hiçbir hastada lenfadenopati saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre, nöroinflamasyonla nörodejenerasyon arasında ilişkili kurulamamıştır.

O.M.Mahami ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 75 PH'ı ve 75 gönüllü sağlıklı kontrol grupu çalışmaya dahil edilmiştir. Bilgilendirilmiş onam ve sosyodemografik özellikler alındıktan sonra anti-Toxoplasma IgG ve IgM düzeyleri ELISA yöntemiyle incelenmiştir. Sonuçlara göre,Parkinson Hastalığı % 85'de ve kontrol grubunun % 90.3'de anti-Toxoplasma IgG antikoru pozitif olarak bulunmuştur. Yapılmış bu araştırmada, gruplar arasında yaş, cinsiyet, ikametgâh ve çiğ veya az pişmiş et kullanımı arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Ancak Parkinson ve kedi besleme ($p = 0.03$) ve az pişmiş yumurta kullanımı ($p =$

0.004) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Parkinson hastalarında geçirilmiş toksoplazma enfeksiyonunu yansıtan yüksek düzeyde anti-Toksoplazma IgG antikoru bulunmasına rağmen,*T. gondii* enfeksiyonu ile parkinson hastalığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Miman O ve ark. tarafından yapılan çalışmada PH'nın serumunda bulunan anti-Toksoplazma IgG antikorlarını değerlendirerek toksoplazma enfeksiyonu ile PH'ı arasındakı ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır. Çalışılmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu arasında sosyoekonomik fark yoktu ve hastaların manyetik rezonans görüntüleri normaldı. Serum anti-ToksoplazmaIgG seviyeleri ELISA kullanılarak ölçüldü. PHve kontrol gruplarında Toksoplazma IgG antikorları sırasıyla 52 hastada % 42.3 ve 40 kontrol grubunda % 22.5 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.006). Bu sonuçlar, toksoplazmaenfeksiyonunun PH'nın patogenetik mekanizmalarında rol oynayabileceğini göstermektedir.

Fallahi S. ve ark. tarafından yapılmış başka bir çalışmada ise serolojik ve moleküler yöntemler kullanılarak *T.gondii*'nin PH'nın patogenezinde risk faktörü olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır. Çalışılmaya 115 PH'ı ve 115 sağlıklı gönüllü kontrol grubu dahil edilmiştir. Her iki grupdan alınmış serum örnekleri Toksoplazama seropozitifliği için ELISA ve PCR yöntemiyle test edilmişdir. IgG titresine dayanan toksoplazma enfeksiyonu prevalansı PH'da % 53, kontrol grubunda %55.6 saptanması, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur. PCR testinin sonuçlarına göre, toksoplazma enfeksiyonunun prevalansı PH'da % 19.3, kontrol gruplarında% 10.4 olduğundan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(OR = 3.02;% 95 CI = 1.46–6.27; P = 0.002).Yazarlar bu sonuçların, toksoplazma enfeksiyonu ile PH'ğı arasındaki belirsiz bir ilişki hakkında yeni bilgiler sağladığını balirtmişler, ayrıca, araştırma sonuclarına göre, toksoplazma enfeksiyonunun sadece PH'ı için bir risk faktörü olamadığını, aynı zamanda PH'da enfeksiyon edinme riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.

E.A.Gaskell ve ark.,M.Novotna ve ark., A.Skallova ve ark.,H.H.Stibbs ve ark., R.H.Yolken tarafından yapılmış benzeri çalışmalarda *T.gondii'*nin insanda ve kemirgenlerde dopamini ve buna bağlı olarak nörotransmiterleri etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle, *T. gondii* tarafından dopamin üretiminin, hem PH'da hem

de şizofrenide dopamin üreten nöronların dejenerasyonuna yol açabileceği öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise parkinson hastalığı ile *T.gondii*pozitifliği arasında pozitif ilişki bulunmuştur.Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubundaki pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000) (Çizelge 4.3.). Parkinson hastalarında PH'daki*T.gondii* seropozitifliği ile kedi beslem (Çizelge 4.6.), et tüketim formu(az veya çok pişmiş)(Çizelge 4.10.) ve hijyen(Çizelge 4.14) alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Multipl skleroz,kronik ve multifokal bir demiyelinizan hastalık olup esas olarak genç erişkinleri etkileyen merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Günümüzdeki MS gibi otoimmün hastalıkların genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. (Marrie, 2004; Oksenberg ve diğerleri, 2008). Örneğin, MS patogenezinde insan sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), insan herpes virüsü 6 ve *Chlamydia pneumoniae* gibi çeşitli bulaşıcı ajanlar, potansiyel çevresel veya nedensel faktörler olduğu düşünülmektedir (Giovannoni ve ark 2006, Ascherio ve Munger2007). Öte yandan, epidemiyolojik veriler parazit enfeksiyonlarının MS gibi otoimmün hastalıkların patogenezi ile de düşük olsa da ilişkili olabileceğine dair kanıt sunmaktadır. Bu fenomen ilk kez, 1989'da Strachan tarafından, "hijyen hipotezi" ile önerilmiştir. Bu hipotezle, çocukluk döneminde bulaşıcı ajanlarla tekrar tekrar maruz kalmanın alerji ve otoimmünite gelişmesine karşı koruma sağlayabileceğini ileri sürülmüşlerdir.

Krause ve ark., Fischer ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıkların patogenizinde toksoplazmozun rolüne diğer mikrobiyol patojenler kadar odaklanılmamıştır ancak *T.gondii*'nin romatoid artrittin (RA) ve sistemik lupus eritematozun (SLE) patogenizinde koruyucu mu yoksa risk faktörü mü olduğu konusunun tartışılır olduğunu bildirmişlerdir.

Stascheit ve ark. tarafından yapılmış çalışmada yaş ve cinsiyete göre aynı özelliklere sahip olan MS hastalarıyla kontrol grubundan alınmış serum örneklerinde anti-toksoplazma antikorları(ATXab) karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre MS grupunda düşük bir anti-Toksoplazma seropozitifliği saptanmıştır(p=0.011).

Krause ve ark. tarafından yapılan çalışmada MS hastalarında orta ölçüde toksoplazma seropozitifliği saptanmıştır. Ancak bu seropozitiflik oranı serebral ve spinal pozitif Gaucher Hastalığı ve negatif Gaucher Hastalığı lezyonları olan hastalarından daha düşük bulunsada,bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca, bu çalışmada alt grup analizlerinin anlamlı olması için daha fazla MS hastasının çalışmaya dahil edilmiş olmasının gerekliliği belirtilmiştir. Çalışmanın sonuçları yaş artıkca toksoplazma seropozitiflik riskinin de arttığını doğrulamıştır.

Yapılan bu çalışmalar parazit enfeksiyonlarının otoimmün hastalıklara karşı koruyucu etkileri olabileceğini öneren hijyen hipotezini büyük oranda desteklemektedir. Fischer ve ark, Jankovic ve ark. tarafından yapılan benzer çalışmalarda fareler *T.gondii*'yle enfekte edilmiştir. Enfekte olmuş farelerde parazitin sadece T yardımcı hücrelerinde IFN-y üretimini tetiklemediğini, aynı zamanda, enfeksiyonun akut ve kronik evresinde IL-10 nun düzenleyici faaliyetler gösterdiyi tesbit edilmişdir. Bugüne kadar, MS'un patogenezinde *T. gondi"*nin rolünü anlamak için deney hayvanlarıyla yapılmış herhangi bir çalışma hakkında hiçbir veri mevcut değildir. Ayrıca*, T. gondii* ile enfekte olmuş ve enfekte olmayan hastalar arasındaki olası hümoral ve hücresel farklılıklar hakkında hiçbir bilimsel veri yoktur.

Correala ve ark. tarafından yapılmış çalışmada MS hastalarında IL-10'nun düzenleyici işlev yaparak, otoimmün reaksiyonları azaltan B hücrelerinin üretilmesine pozitif feedback etki yaptığı bildirilmiştir.

Sigara MS için önemli bir risk faktörüdür. Hernan ve ark. tarafından sigara içenlerin ve sigara içmeyenlerin anti-Toksoplazma antikor pozitifliği araştırılmış ve sigara içenlerde artan bir titre saptanmıştır. Ancak sigara içmeyle *T.gondii* seropozitifliği arasında bir ilişki yoktur. Sundqvist ve ark. tarafından yapılmış çalışma sonuclarına göre ise sigara içen MS hastalarında sigara içmeyenlere göre daha yüksek bir Toksoplazma seropozitifliği saptanmıştır. Tollerud ve ark. sigara içicilerinde artmış antikor titresinin hücresel bağışıklık sisteminin bir modifikasyonu olabileceği belirtilmişdir.

Montoya ve Liesenfeld tarafından yapılmış benzeri çalışmada, kontrollerle yapılan karşılaştırma çalışmalarında, MS hastalarında daha düşük bir toksoplazma

seropozitifliği saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre insanların eğitim durumu, yaşam tarzındaki farklılıklar toksoplazmaenfeksiyon riskini azaltmaktadır.

Bu çalışmada MS hastalarında toksoplazma seroprevalansı ile kontrol bireylerinin seropozitifliği arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.248) (Çizelge 4.5.). MS hastalarında *T.gondii* seropozitifliği ile kedi besleme (Çizelge 4.8.),et tüketim durumu (az veya çok pişmiş)(Çizelge 4.12.)ve hijyen(Çizelge 4.16.) alışkanlıkları arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Araştırmamızın sonuçlarını doğrulamak ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaları anlamak için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

MS patogenezinin nöroinflamatuar reaksiyonlarla ilişkisini anlamak için daha fazla çalışılma yapılması gerekmektedir. Bu güne kadar yapılan çalışmalar hastalığın altında yatan patomekanizmalar sorununu açıklayamamıştır. İnsanlarda *T. gondii*enfeksiyonunun beyinde neden olduğu değişikliklerin, sigara içenler ile sigara içmeyenler arasındaki olası bir farkı açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu, MS'in patogenezinin altında yatan yeni mekanizmalar hakkında fikir verir, MS ve diğer otoimmün hastalıklar için potansiyel immün modüle edici tedavilerin gelişimine yardımcı olacaktır.

Alzheimer, beynin korteksinde ve hipokampüsünde geri dönüşümsüz nöron kaybına neden olan ve tüm demans vakalarının yaklaşık üçte ikisini içeren önemli bir sinir hastalığıdır (Guttmacher ve ark 2003). Sanayileşmiş ülkelerde hastalığın sıklığı yaklaşık 65 yaş üstü bireylerin %7'sinde ve 80 yaş üzerindeki kişilerin% 40'ında ortaya çıkmaktadır(Dalimi ve Abdoli 2012). Hastalar genellikle öğrenme, hafıza, yargılama ve karar verme problemleriyle karşı karşıya kalmaktadır (Guttmacher ve ark 2003). Patolojik işaretler nöronların kaybı, peptit β-amiloid içeren hücre dışı senil plakların kaybı olarak belirlenir. Teşhis diğer demans nedenlerini dışlayan nörolojik bulgulara dayanır ve otopsi ile kesin tanı koymak mümkündür (Bruns 2009).

Epidemiyolojik çalışmalara göre, Alzheimer etiyolojisi için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (Alonso ve ark 2013). Yaygın Alzheimer formu (sporadik form) bakteriyel ve viral patojenleri de içerebilen çok faktörlü bir hastalıktır (Shima ve ark 2010). Bu ve ark. tarafından Alzheimer hastalarının beyin dokusundan birçok enfeksiyöz patojen izole edilmiştir.

*T. gondii,* Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynayan önemli bir bulaşıcı ajan olabilir. Oskouie M.M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada alzheimerin etiyolojisi ile toksoplazma arasındaki ilişkini araştırmak amaçlanmışdır. Bu vaka kontrol çalışması 75 Alzheimer hastası ve 75 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmışdır. Her iki grubtan kan örnekleri alınmış ve anti-toksoplazma IgG ve IgM ELISA yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca aynı örnekler GRA6 ve SAG2 genlerinin uygun primerler kullanılarak PCR yöntemi ile de çalışılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre Alzheimer hastalarının %61,3'ü ve sağlıklı gönüllülerin %62,6'sı anti-toksoplazmaIgG pozitif bulunmuştur ve tüm katılımcılarda anti-toksoplazma IgM için negatif saptanmıştır. Araştırma verilerine göre alzheimer hastaları ile kontrolleri arasında anti-toksoplazma IgG antikoru açısından anlamlı fark bulunmamıştır (P = 0.5). Pozitif IgM örneği yoktur ve moleküler yöntemlerin sonuçları, yani GRA6 ve SAG2 fragmanları amplifikasyonu negatif olmuştur.

Pearce ve ark., Çelik ve ark. tarafından yapılmış çalışmalarda toksoplazma enfeksiyonundan sonra salınan IFN-qamma gibi bazı enflamatuar sitokinler dopamin üreten nöronların dejenerasyonuna yol açarak, alzheimere neden olduğu öne sürülmüşdür.

Rajaii ve ark. tarafından yapılmış benzeri çalışmada, İran'da serolojik ve moleküler yöntemler kullanarak *T. gondii* enfeksiyonu ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre AH'nın % 61,3'ünün ve sağlıklı gönüllülerin % 62,6'sının anti-toksoplazmaIgGsi pozitiftir ve her iki grupda anti-toksoplazma IgM antikorları negatif saptanmıştır. İran'da toksoplazma'nın göreceli olarak yüksek prevalansı ve bazı enfeksiyonlarda bu enfeksiyonun olası etkisi göz önüne alındığında, bu çalışmada alzheimer hastalığının ilerlemesinde etiyolojik bir ajan olarak Toksoplazma arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Holmes ve Cotterell, Bu ve ark. *Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Borelli burgdorferi*, CMV ve HSV tip I gibi çeşitli enfeksiyöz ajanların alzheimer etiyolojisinde risk faktörü olduğunu ve hastalığın ilerlemesinde rol oynadığını bildirmişlerdir. Maheshwari ve Eslick tarafından yapılmış ilk meta-analiz çalışmasında alzheimer hastalığının görülme sıklığının spiroket enfeksiyonu olduğu

zaman on kat, *C. pneumonia* enfeksiyonunda ise beş kat yüksek olduğunu saptanmışdır. Little ve ark. yapdıkları çalışmada alzheimer hastalarının beyninde oluşan β-amiloid plaklarla ve *C. pneumoniae* arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmışdır.

*T. gondii*'nin bulaşıcı bir ajan olarak zihinsel veya sinir hastalıklarının patogenezi üzerindeki etkisinin araştırılması için birçok çalışma yapılmıştır. Jung ve ark. tarafındanalzheimer hastalığının murin modeli üzerinde yapılan çalışmada, *T. gondii* ile enfekte olmuş farelerin beyninde β-amiloid plak oluşumu oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Kusbeci ve ark. yaptıkları araştırmada toksoplazmosis ve alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu amaçla 34 alzheimer hastası ve 37 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan çalışmada, AH'nın % 44.1'i ve kontrollerin %24.3'ü anti-Toksoplazma IgG açısından pozitif bulunmuştur.Sonuçlara göre IgG pozitif titresi ile AH'ı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda alzheimer hastalarında toksoplazma seroprevalansı sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olaral anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0.000) (Çizelge 4.4.). Alzheimerhastalarında *T.gondii* seropozitifliği ile kedi besleme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.010) (Çizelge 4.7.).Ayrıca, alzheimer hastalarının *T.gondii* seropozitifliği ile et tüketim durumu (az veya çok pişmiş) ve hijyen(temizlik) alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.15.).

Perry ve ark. tarafından 105 alzheimer hastası ve 114 kontrol grupunda anti-Toksoplazma IgG antikor titrelerinin belirlenmesi amacıyla yakın zamanda gerçekleştirilen başka bir çalışmada, seropozitiflikte bir fark bulunamamışdır.

İmmunosupresyon, *T. gondii* ile enfekte edilmiş murin konakçılarının karakteristik bir özelliğidir. Bong-Kwang Jung ve ark. tarafından yapılmış çalışmada *T. gondii* enfeksiyonunun neden olduğu immünosüpresyonun, Tg2576 farelerinde AH'nın patogenezi ve ilerlemesi üzerindeki etkisini belirlemek amaçlamıştır. Farelere, *T. gondii'*nin kist oluşturan, enflamatuar mediatör (IFN-c ve nitrik oksit) düzeylerini, anti-enflamatuar sitokinlerini (IL-10 ve TGF-b) artıran, nöronal hasar ve bamyloid plak oluşturan bir suşla (ME49) enfekte edilmişdir. Birikme, beyin dokularında veya BV-2 mikroglial hücrelerinde incelenmiştir. Ayrıca, *T. gondii* ile

enfekte olmuş ve enfekte olmamış Tg2576 farelerinde su labirenti ve Y-labirenttestleri de dahil olmak üzere davranış testleri, gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, IFN-gamma seviyesinin değişmediği halde, anti-enflamatuar sitokin seviyelerinin, *T. gondii* ile enfekte edilmiş farelerde, enfekte olmamış farelere göre daha yüksek saptanmışdır. Ayrıca, *T. gondii* ile enfekte edilmiş farelerde, enfekte olmamış farelere göre *T. gondii* lizat antijeni ile muamele edilmiş BV-2 hücrelerinde olduğundan önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirilmişdir. Tg2576 fare beyinlerinin korteksinde ve hipokampüsünde antijen (TLA) ve b-amiloid plak birikimi, *T. gondii* ile enfekte olmuş AH'lı farelerde, enfekte olmamış kontrollerden daha düşük saptanmıştır. Bundan başka, su labirenti ve Y-labirent testi sonuçları, enfekte olmamış farelerde, enfekte olmuş farelere kıyasla gecikmiş bilişsel kapasiteleri ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular, *T. gondii*enfeksiyonu tarafından indüklenen immünosüpresyonun, Tg2576 farelerinde AH'nın patogenezi ve ilerlemesi üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir.

Hayashi S, ve ark., Rosenfeld C, ve ark., Alexander J, ve ark. tarafından yapılmış çalışma sonuçlarına göre *T. gondii* enfeksiyonu boyunca, beyin dokularında IL-10 ve TGF-b gibi anti-enflamatuar sitokinlerin seviyeleri artarken, nitrik oksit (NO) gibi enflamatuar mediatörlerin üretiminin azaldığı bildirilmiştir.

Rosenfeld C, ve ark. çalışmalarında diğerlerinin aksine *T. gondii* ile kronik enfekte olmuş farelerin beyinlerinde nöroinflamasyonun neden olduğu nöronal dejenerasyonun, yaygın bir bulgu olmadığı tanımlanmıştır. Ayrıca, toksoplazmosis enfeksiyonunda nöroinflamasyonla ilgili olan, NO üretiminin önemli bir düzenleyici ve gösterge olduğu bildirilmiştir. Rock RB ve ark. CNS'deki bulaşıcı ajanların kronik veya gizli enfeksiyonları, sinir iltihabına bağlı nörodejeneratif değişikliklerin başlamasını geciktirdiğini bildirmiştir. Örneğin, bir *T. gondii* ile enfekte olmuş bir astrosit kültürünün şartlandırılmış ortamı bir mikroglia kültürüne eklendiğinde, NO üretiminin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmişdir ki bu, da *T. gondii*enfeksiyonu tarafından tetiklenen immün yanıtların, enflamatuar yanıtı azaltabileceğini göstermiştir. Sonuçda bu mekanizm konakçı beyinde nöronal dejenerasyonuönlemektedir.

AH'nın patogenezi, sinaptik ve nöronal kayıp içeren yaygın nöronal dejenerasyon ve b-amiloid peptidleri ve intraselüler nörofibrilerde arapsaçıları içeren

hücre dışı nöritik plakların oluşumları ile karakterize edilir. Akiyama H ve ark. Brown GC, ve ark. histolojik olarak AH'nın beyin dokuları, inflamatuar uyarıcılara maruz kaldıklarında, NO sentaz formunu ekspresyonun indükleyerek (iNOS) ve dolayısıyla NO üretimini arttırarak, reaktif mikroglia'nın sayılarının arttırdığını göstermişlerdir. Ferna´ndez-Vizarra P. ve ark. bitişik nöronal hücreler NO'nun toksik etkilerine karşı son derece hassastır ve bu duyarlılık nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde merkezi bir rol oynadığını tespit etmişlerdir.

Rosenfeld C ve ark., Rock RB ve ark., Lee YJ. ve ark., Querfurth HW ve ark., Heneka MT. ve ark., yaptıkları çalışmalardainflamatuar uyarıcılara maruz kaldıklarında mikroglial hücrelerinin artması, sitokinleri, reaktif oksijen türlerini, kompleman faktörleri, nörotoksik sekreter ürünleri ve serbest radikalleri gibi çeşitli mediatörleri serbest bırakarak enflamatuar tepkileri artırdığını tanımlamışlardır. Ayrıca, bu mediatörlerin çoğunun, amiloid öncü proteini (APP) birikmesini uyardığı ve AH'da nöronal ölüme katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bundan başka bu çalışma sonuçları mikroglial hücre aktivasyonu, inflamatuar mediatör salınımı ve APP üretiminin uyarılması için kısır bir döngü oluşturabileceğini göstermiştir.

Toksoplama ile nörodejeneratif hastalıklar arasında ilişkili ile ilgili pek çok araştırma mevcuttur, araştırmalarda birbirinden farklı yorumlar da görülmektedir. Ancak çoğunlukla alzheimer ve parkinson hastalarında serepozitifliğin anlamlı şekilde yüksek olduğunu, multiple skleroz da ise böyle bir artışın görülmediği saptanmıştır. Aradaki ilişkinin gerçekliği ve mekanizmasının saptanması için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, S.Ü. Tıp Fakültesi ve N.E. Ü. Meram Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde muayene olmuş parkinson, alzheimer ve multiple skleroz tanısı almış 300 hasta ve nörodejeneratif rahatsızlığı olmayan 100 sağlıklı kontrolden alınan kan örneklerinde ECL yöntemi ile Toksoplazma IgG veya IgM pozitifliği araştırılmıştır.

Araştırmamızda hasta ve kontrol grubuna ait toplam 400 örnek çalışmaya alınmış, ECL yöntemi ile toksoplazma IgM ve toksoplazma IgG'den en az birinin pozitif olduğu halde, toksoplazmozisaçısından pozitif olarak kabul edilmiştir. Buna göre sırasıyla; 400 serumun 218'inde (%54.5) *T.gondii* IgM ve/vayaIgG seropozitifliği saptanmıştır. Bunların 207'sinde(%51.75) IgG pozitif olarak bulunmuştur. Hasta grubundan alınan 300 serum örneğinin 172'sindede(%57.3) *T.gondii*IgM ve/veyaIgG pozitifliği saptanmıştır. Pozitiflik 42(%24.4) multiple skleroz hastasında, 60(%34.9) parkinson hastasında, 70(%40.7) alzheimer hastasında saptanmıştır. IgM antikor varlığı 300 hasta serumun toplam 11'inde (%3.6) pozitif olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda 36 kişide IgG pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda IgM antikor pozitifliği saptanmamıştır.

Tezimizin sonuçlarına göre parkinson ve alzheimer hastalarında saptanmış yüksektoksoplazma seropozitifliği kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, bu hastalıklarla *T. gondii* arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Multiple skleroz hastalarında ise saptanmış toksoplazma seropozitiflik oranı kontrol grupunun sonuçlarıyla karşılaştırıldığında; hastalıkla toksoplazma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Parkinson, multiple skleroz ve kontrol grubunun *T.gondii*seropozitifliği ile kedi besleme, et tüketim durumu(az veya çok pişmiş) ve hijyen alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Alzheimer hastalarının *T.gondii*seropozitifliği et tüketimi durumu (az veya çok pişmiş) ve hijyen alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki kurulmamıştır.

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre alzheimer hastaları ile *T.gondii* pozitifliği ile kedi besleme arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına karşı, parkinson,

multiple skleroz ve kontrol grubunda *T.gondii* pozitifliği ile kedi besleme arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında, *T.gondii* pozitifliğiile et tüketim durumu(az veya çok pişmiş) ve hijyen alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yaptığımız tez çalışması ülkemizde *T. gondii* ile nörodejeneratif hastalıklar arasındakı olası ilişkini araştıran ilk geniş kapsamlı çalışmalardandır.Çalışmanın sonuçlarının güvenliğini sağlamak için hasta sayısı yüksek tutularak sağlıklı gönüllü grubu ile *T.gondii* seropozitifliği karşılaştırılmış ve toksoplazma riskini artıran faktörlerle (kedilerle temas, çiğ veya az pişmiş et tüketimi ve hijyen alışkanlıkları) ilişki araştırılmıştır.Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarını doğrulamak ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaları anlamak için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta gruplarında ECL yöntemi ile elde ettiğimiz yüksek *T.gondii*pozitifliğinin, daha gelişmiş mikrobiyolojik yöntemler (örneğin, PCR) kullanılması zamanı daha yüksek oranda saptanması düşünülmektedir. Bu önerimizi bu hipotezle ilgili yapılmış literatür çalışmalarıda desteklemektedir.

Yoğun araştırmalara rağmen, parkinson hastalığında nöronal kaybın nedeni ve bu protein kapanımlarının rolü tam olarak anlaşılmamıştır. Parkinson hastalığı ile *T.gondii* arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan çalışmalarda ortak sonuç olarak; *T.gondii* tarafından üretilen dopamin, dopamin üreten nöronların dejenerasyonuna ve nörojenik iltihabına sebep olarak parkinson hastalığının oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak*T.gondii* ile parkinson hastalığı arasındakı saptanmış ilişkiyi veya patofizyolojik mekanizmaları açıklamak için yeni ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, toksoplazmoz ile parkinson hastalığı arasındakı pozitif korelasyonun, parkinson hastalarının tedavisi için yeni yaklaşımlara yol açabileceği düşünülerek daha kapsamlı çalışılmalar yapılmalıdır.

Alzheimerin patogenezinde*T.gondii* gibi enfeksiyoz ajanlarınetkisinin araştırılması için daha büyük epedimiyolojik çalışmalar yapılmalıdır.Özellikle, alzheimir ile bulaşıcı ajanlar arasındakı olası ilişkinin deney hayvanları modeli üzerinde(murin modeli) yapılması tavsiye edilmektedir.Yapılacak in vivo çalışmalarda nörodejenarasyonun immünolojik mekanizmalarının açıklanmasının,

alzheimer gibi geridönüşü olmayan hastalıkların tedavisinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

MS ile toksoplazmosis arasındaki ilişki sonuçlarını doğrulamak ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaları anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca insanlarda *T.gondii*enfeksiyonunun nörodejeneratif mekanizmalarla ilişkisini ve sigara içenler ile sigara içmeyenler arasındaki olası bir farkı açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.Bu, MS'in patogenezinin altında yatan yeni mekanizmalar hakkında fikir vermeye, MS ve diğer otoimmün hastalıklar için potansiyel immün modüle edici tedavilerin gelişimine katkı sağlayacaktır.

Toksoplazmosisin, insanların sağlığını kötü etkilemesi, geridönüşü ve tedavisi mümkün olmayan hastalıklara zemin hazırlanması, muazzam ekonomik kayıplara ve iş gücüne yol açtığı unutulmamalıdır. Bu sebeple kedi veya köpek gibi hayvanların temizliyi uygun bir şekilde yapılmalı;sokak hayvanlarıyla temasdan kaçınılmalı;çiğ et veya az pişmiş et tüketiminden kaçınılmalı; çoçuklara başlayarak temizlik alışkanlıkları aşılanmalıdır.

*T.gondii*konjenital bulaşma yoluyla, mental retardasyona, sekellere,körlüğe neden olduğu ve gelecek nesillerin sağlığını da tehlikeye sokduğu için evlenecek kadınların nikah öncesi tetkiklerde toksoplazma pozitifliği için değerlendirilmesi gerekmektedir.

# 7. KAYNAKLAR


Ajioka JW, Soldanti D, Toxoplasma- Molecular and Cellular Biology. Horizon Bioscience, 37-58, Nolfork, UK.

Hughes A.J, Daniel S.E, Kilford L, Lees AJ,1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. JNNP,55, 181–184.

Ak M, 1997.Enzim Lynked Immunosorbant assay ( ELISA).Parazit Hastalıklarında Tanı. Özcel MA,Altıntaş N, Ed,s. 241-252,T.Paraz Dern.Yayın No15, İzmir.

Aktaş İ, 2013. Şizofreni, bipolarbozukluk ve anksiyete tanısı almış hastalarda Toxoplasma gondii prevalansının serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. Yüksek Lisans Tezi.Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstütüsü, Eskişehir.

Albert MS, DeKoaky ST, DicksonD, Dubois B, Feldman HH, Fox NC et al, 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 7, 270-279.

Alladi S, Xuereb J, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al,2007. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. Brain, 130, 2636-2645.

Alonso R, Pisa D, Marina AI, Morato E, Rabano A, 2013. Carrasco. Fungal infection in patients with Alzheimer's disease. J AlzheimerDis, 41,301–311.

Alexander J, Scharton-Kersten TM, Yap G, Roberts CW, Liew FY, et al,1997. Mechanisms of innate resistance to Toxoplasma gondii infection. Phil Trans R Soc Lond B, 352, 1355–1359.

Alipour A, Shohaee S, Mohebali M, Tehranidoost M, Masoleh FA,Keshavarz H, 2011 Toxoplasma infection in schizophrenia patients.

Altıntaş K, 2002, Tıbbi Parazitoloji, Nobel Yayınevi, Ankara.

Araujo FG, Hunter CA, Remington JS, 1997. Treatement with IL-12 in combination with Atovaquone or clyndamycine significantly increase survival of mice with acute toxoplasmosis.Antimicrob Agents Chemoter, 41, 188-190.

Aslan M, Demirci M, Sağlam GM, Kocazeybek B, Altaş K. Kadın doğum polikliniğinden başvuran gebelerde *Toxoplasma gondii* IgM ve IgG antikorlarının araştırılması. 13 Ulusal Paraz. Kong. ÖzetKitabı, S: 258,2003.

Aseherio A, Munger KL,2007. Enviromental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Ann Neurol, 61, 288-299.

Aseherio A, Munger KL, 2007. Enviromental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectios factors. Ann Neurol, 61, 504-513.

Ascherio, A, Munger, K. , 2007. Environmental risk factors formultiple sclerosis. Part I: therole of infection. Ann. Neurol, 61, 288–299.

Avcı İY, 2005, Toxoplasmoz, Toxoplasma ve Hamilelik, GATA, Dahili Bilimler İnfeksiyon Ders Notları, .

Aycan ÖM, Atambay M, Karaman Ü, Çelik T, Daldal N. Toxoplasmosis ön tanılı hastalarda anti-*Toxoplasma* antikorlarının sıklığı. 14 Ulusal Paraz. Kong. Özet Kitabı, S: 257,2005.

Bahar İH, Karaman M, Kırdar S, Yılmaz Ö, Celiloğlu M, Mutlu D, 2005. Gebelikte toxoplasmosis tanısında anti-*Toxoplasma gondii* IgM, IgG, IgA antikor ve IgG avidite testlerinin birlikteliği ve önemi. T.Parz Derg, 29(2) , 76-79.

Benito-Leon J, Louis ED, Permejo-Paraja F, 2008. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor^ a population-based study. J Neurology Neurosurgery Psychiatry.

Bertrarm L, Lill CM. Tanzi RE, 2010. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. Neuron, 68, 270-281.

Benenson MW, Takafuji E T, Lemon SM, Greenup RL, Sulzer AJ, 1982. Oocyst transmitted toxoplasmosis associated with infection of contaminated water. N Eng J Med, 307, 666-669.

Braak H, Braak E,1987. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. Neurosci Lett, 76, 124-127.

Bruns AI, 2009 Alzheimer's disease. Brit Med J, 338,464–471.

Brown GC, Bal-Price A, 2003. .Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. Mol Neurobiol, 27, 325–355.

Borroni B, Alberici A, Agosti C, Premi E, Padovani A, 2008. Education plays a different role in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry, 23, 796-800.

Borroni B, Alberici A, Grassi M, Turla M, Zanetti O, Bianchetti A, et al, 2010. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia county, Italy. J Alzheimers Dis, 19, 111-116.

Bower JH. Muktiple system atrophy. Adler CH, Ahlskog JE, 2000. Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician. Chap 17, Totowa, New Jersey, Humana Press,p.235-242.

Bu X, Yao XQ, Jiao SS, Zeng F, Liu YH, Xiang Y, Liang CR,Wang QH,Wang X, Cao HY,2015. A study on the association between infectiousburden and Alzheimer's disease. Eur J Neurol,22, 1519-1525.

Buchbinder S, Blatz R, Rodloff AC, 2003. Comparison of real time PCR detection methods forB1 and P30 genes of toxoplasma gondii. Diagn microbiol İnfect Dis, 45, 269-71.

Canessa A, Del Bono V, De leo P, 1992. Cotrimxazol therapy of*Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients. Eur J Clin Microbiol Inf. Dis, 11, 125-130.

Cakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, Yılmaz R, Akbostancı MC, 2008. Parkinson hastalığının tedavisinde kanıta dayalı yaklaşım.. Türkiye Klinikleri Nöroloji, 4, 51-59.

Can H, Döşkaya M, Özdemir HG, Caner A, İz SG, Döşkaya AD, Atalay E, Çetinkaya Ç, Ürgen S, Karaçalı S, Ün C, Darde ML, Gürüz Y, 2014. Genetic characterization of Toxoplasma gondii isolates and toxoplasmosis seroprevalence in stary cats of İzmir, Turkey. Plos One,15 (8), e104930.

Tomruk C, Şirin C, Buhur A, Kılıç DA, Çetin EÖ, Erbaş O, Uyanıkgil Y, 2018. Nörodejeneratif hastalıklarda mahşerin 4 atlısı Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz: Klinik tanımlama ve deneysel modeller. FNG & Bilim Tıp Dergisi, 4(1),37-43.

Chen H, Steyn S, Staal R, 2002. 8-(3-Chlorostyrl) caifeine may attenuate MPTP neurotoxicity through dual actions of monoamine oxidase inhibition and A2A receptor antagonism. J Biol Chem, 277(39), 36040-36044.

Cloted B, Romen J, Sierra G,1992. Serebral toxoplasmosis and prophylaxis for *Pneumocystis*carini pneumonia. Ann. Int. Med., 117, 169-171.

Corvaisier S, Charpiet B, Mounier C, Walton M, Lebaucher G, 2004. Papulation pharokinetics pyrimethamine and sulphadoxine in children treated for congenital toxoplasmosis. Antimicrob Agents Chemother, 48, 3794-3800.

Compston DAS, Confavreux C, Lassman H, McDonald WI, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekele H, 2005. Mc Alpine's Multiple Sclerosis. Fourht edition, Churchill Livingstone Elsevier, London.

Correale, J, Farez, M, Razzitte, G,2008. Helminth infections associated with multiplesclerosis induce regulatory B cells. Ann. Neurol, 64, 187–199.

Costa JM, Pautas C, Ernault P, Foulet F, Cordonnier C, Bretagne S, 2000. Real Time PCRfotdiagnosis and follow up of Toxoplasma reactivation after allogeic stem cell transplantation using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. J Clin Microbiol, 8, 2929-2932.

Çelik T, Kamisli O, Babur C, ÇevikMÖ, Öztuna D, Altinayar S, 2010. Isthere a relationship between Toxoplasma gondii infection and idiopathic Parkinson's disease? Scand J Iinfect Dis, 42,604–608.

Çetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namli MN, 2007 Anti-Toxoplasmagondii antibodies in patients with schizophrenia—preliminary findings in a Turkish sample. Schizophr Bull, 33, 789–791.

Dayangaç N, Korkmaz M. Akut toxoplasmosisin serolojik izleminde, spesifik antikor profili.Olgu sunumu. 13 Ulusal Paraz. Kong. Özet Kitabı, s: 264, 2003,Konya

Daly E, Zaitchik D, Copeland M, 2000. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardised clinical information. Arch Neurol, 57, 675-680.

Deckert SM, Rang A, Weiner D, Huangs S, Weister OD, Hoft H, Schlute, Hoft H, Schluter D, 1996. Interferon gamma receptor deficiency renders mice highly susptible to toxoplasmosis by decreased macrofage activation. Lab Invest, 75, 827-841.

Derouin F, Almadang R, Chau F, 1992. Synergistic activity of azitomycine and pyrimethamine or sulphadiazine in acute experimetal toxoplasmosis.Antimicrob.Agents Chemoter, 36, 997-1001.

Derouin F, Gluckman E, Beauvais B, 1986. *Toxoplasma*infection after human allogeneic bone marrow transplantation. Clinical and serological study of 80 patients. Bone Marrow Transplant, 1, 67-73.

Desmont SG, Remington JS, 1980. Direct agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection, a method for increasing sensitivity and specivity. J Clin Microbiol, 11, 562-568.

De Jong EP, Vossen AC, Walther FJ, Lopriore, 2013. How to use... neonatal TORCH testing. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 98(3) , 93-98.

Dolan D, Troncoso J, Resnick SM, Crain JB, Zonderman AB,2010. O'Brien RJ. Age, Alzheimer's disease and dementia in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. Brain, 133, 2225-2231.

Doty RL, 1997. Studies of human olfaction fromthe University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Chem Senses, 22(5), 565-586.

Dubey JP, Frenkel JK, 1972. Cyst induced Toxoplasmosis in cat. J Protozool, 19, 155-177.

Durmaz R, Durmaz B, Taş İ, Rafiq M, 1995. Seropozitivity of *toxoplasma*among reproduction age women in Malatya. Turkey. J Egypt Soc Parasitol, 25, 693-698.

Dubremetz JF, Lebrun M,2012. Virulence factors of Toxoplasma gondii. Microbes Infect, 14(15) , 1403-1410.

Dubois A, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al, 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol, 9, 1118-1127.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al, 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease revising the N;NCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol, 6, 734-746.

Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D, 1981. Twin study of Parkinson disease. Neurology 1981, 31, 77-80.

Durdu B,2005. Sağlıklı Gebelerde Toxoplasma Seropozitifliği, IgG Avidite Değerlerininİncelenmesi ve Seropozitifliğine Etki Eden Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. HasekiEğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

Dürdal Us,2016. Temel İmmünoloji ve Seroloji. Birinci baskı, Hipokrat Kitabevi, s.161-167.

Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA,2009. A unique dual activity amino acid hydroxylase in Toxoplasma gondii. PLoS One., 4, 4801.

Hirsch EC, Hunot S, 2009. Neuroinflammation in Parkinson’s disease: a target for neuroprotection? Lancet Neurol, 8, 382–397.

Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA, 2003. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. Arch Neurol, 60(1), 91-96.

Engelkrik PG, Engelkirik JB,2017. Burton Sağlık Bilimlerinde Mikrobiyoloji.İstanbul tıp kitabevleri, Onuncu Baskı, s.403-412.

Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV, 2002. Efficacy of galantamine in probable vascular mentia and Alzheimer's disease combined with disease: a randomised trial. Lancet,13, 359: 1283-1290.

Eraksoy M, Kurtuncu M, Akman -Demir G, Kiyat-Atamer et al,1998. The familial occurence of multiple sclerosis in Turkish population. Multiple sclerosis ,4:,2098.

Farthing C, Rendel M, Currie B, Seidling M, 1992. Azitromycine for cerebral toxoplasmosis. Lancet, 15, 437-438.

Fallahi S, Rostami A, Birjandif M, Zebardast N, Kheirandish F, Spotin A, 2017. Parkinson's disease and Toxoplasma gondii infection: Sero-molecular assess the possible link among patients.Acta Tropica, 173,97–101.

Fischer, S, Agmon-Levin, N, Shapira Y, Porat Katz, BS, Graell, E, Cervera R, StojanovichL, Gomez Puerta J.A, Sanmarti R, Shoenfeld Y, 2013. Toxoplasma gondii: bystander or cofactor in rheumatoid arthritis. Immunol. Res, 56, 287–292.

Flegr J, 2007. Effects of Toxoplasma on Human Behavior, Schizophr Bull, 33(3), 757-760.

Forestler F., 1991. Fetal diseases prenatal diagnosis and Practical measures. La Pres Med, 20, 1448-1454.

Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM., 2010. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease, Nat Rev Neurol, 6, 67-77.

Garrad LP, Lambert MR, O' Grady E, 1981. Antibiotics and chemothrapy. Ed. P181-190, Churchili, Livingstone, Edinburg, 1981.

Garcia LS, Bruckner DA Medical Parasitology. Third Edition. American Society for Microbiology Press Washington.6:132-142.

Girard PM, Landman P, Gaudebaud C, 1993. Dapson-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as a primarily prophylaxis against *Pneumocystis carini* and toxoplasmosis in HIV infection. New Eng J Med, 328, 1514-1520.

Giovannoni G, Cutter GR, Lunemann J, Martin R., Munz C, Sriram S., Steiner I, Hammerschlag MR, Gaydos CA, 2006. Infectious causes of multiple sclerosis. Lancet Neurol, 5, 887–894.

Gold M, ALderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, et al, 2010. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Dement Geriatr Cogn Disord, 30,131-46.

Gökçe C,Yazar S, Bayram F, Gündoğan K, 2008. Toxoplasma gondii Antibodies in Type 1Diabetes Mellitus. J Med Sci 28,619-622.

Grace JB, Walker MP, McKeith IG,2000. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry, 11, 1028-1033.

Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V, 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. Proc Nati Acad Sci U S A, 101, 4637-4642.

Grossman PL, Remington JS, 1979. Treatement of trimetropim and sulphamethaxazole ( TMP-SMZ) on *Toxoplasma gondii* in vitro and in vivo. Am J Trop Med Hyg, 28,445-455.

Guiterrez Y, 2000. Diagnostic Pathology of Parasitic infections.Fırst edition,Oxford GB, Oxford Univ. Press, p. 201-234.

Guttmacher AE, Collins FS, Nussbaum RL, Ellis CE, 2003. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. New Eng J Med, 348, 1356–1364.

Gürüz Y, Korkmaz M. Özellikli Tanı Yöntemleri. Parazit Hastalıklarında Tanı. Ed, Özcel MA ve Altıntaş N. Parz. Dern. Yayın No15, İzmir. s. 293-318, 1997.

Gürüz Y, Dayangaç N, Korkmaz M, 2002. Toxoplasmosis tanısında " yakalama" ELISA IgM yönteminin geliştirilmesi ve ticari kit ile karşılaştırılması. T. Parz Derg., 26(4), 342-346.

Hayashi S, Chan CC, Gazzinelli R, Roberge FG, 1996. Contribution of nitricoxide to the host parasite equilibrium in toxoplasmosis. J Immunol, 156, 1476–1481.

Haroon F, Ha¨ndel U, Angenstein F, et al, 2012. Toxoplasma gondiiactively inhibits neuronal function in chronically infected mice. PLoS One, 7(4), 35516.

Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoy M et al., 2007. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. Neurology, 68, 376-383.

Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, Kummer MP, 2010. Neuroinflammatorprocesses in Alzheimer's disease. J Neural Transm, 117, 919–947.

H.H. Stibbs, 1985. Changes in brain concentrationsof catecholaminesand indoleamines in Toxoplasma Gondii infected mice. Ann. Trop. Med. Parasitol, 79, 153-157.

Hill KE, Zollinger LV, Watt HE, CarlsonNG, Rose JW. Inducible nitric oxide synthase in chronic active multiple sclerosis plaques: distribution, cellular expression and association.

Horatio B, Fung RP, Pharm D, Kirschenbaum HL, 1996. Treatement regiments for patients with toxoplasmic encephalitis. Clin Therapy, 18, 1037-1056.

Ho-Yen DO, Joss AWL. Human Toxoplasmosis, Oxford Medical Publishing, 1992.

Holmes C, Cotterell D, 2009. Role of infection in the pathogenesis of Alzheimer's disease. CNS drugs, 23,993–1002.

Hoffman HJ, Ishill EK, Macturk RH. 1998. Age-related changes in theprevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Ann NY Acad Sci, 55(1), 716-722.

Hucthison VM, Dunachie JF, Work K, Slim JC, 1971. The life cycle of the coccidian parasite *Toxoplasma gondii* in the domestic cat. Tran Roy Soc Trop Med Hyg, 65,380-399.

Hökelek M. Toxoplasmoz, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun. 2006.

Hughes LE, Smith PA, Bonel S, Natt RS, Wilson C, Rashid T, et al, 2003. Cross reactivity between related sequences found in Acinetobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. J Neuroimmunol, 144, 105-115.

Jankovic D, Kullberg MC, Feng CG, Goldszmid RS, Collazo CM, Wilson M, Wynn TA, Kamanaka M, Flavell RA, Sher A, 2007. Conventional T-bet (+) Foxp3 (−) Th1 cells are themajor source of host-protective regulatory IL-10 during intracellular protozoan infection. J. Exp. Med, 204, 273–283.

Johanneisen JK, Christiansen I, Schimi DR, 1986. Similtaneous determination pyrimethamine sulphadiazin and N-acetyl-sulphadiazine in plasma for monitoring infants in treatement of congenital toxoplasmosis. J Pharma Biomed Anal, 36, 1093-1098.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al, 1995. Copolymer 1 reduce relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter double-blind placebo-controlled trial trial. The Copolymer Multiple Sclerosis Study Group. Neurology, 45, 126-176.

Kaye A, 2011. Toxoplasmosis: diagnosis, treatment, andprevention in congenitally exposed infants. Pediatr Health Care, 25(6), 355-364.

Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Beckmann K, 2004. Interferon beta-1b in secondary progress MS: a combined analysis of the two trials. Neurology, 63, 1779-1787.

Korkmaz M, Erdoğan DD, İz SG. Toxoplasma gondii Serolojik Tanısı ve In HouseAntijen Hazırlama. Yüzyıllık Tecrübe. Toxoplasma gondii Uluslararası Katılımlı Sempozyum ve Workshop, s: 3-9, 17-20 Mart, 2010, İzmir, Türkiye.

Krause, I., Anaya, J.M., Fraser, A., Barzilai, O., Ram, M., Abad, V., Arango, A., García, J.,Shoenfeld,2009.Anti-infectious antibodies and autoimmune-associated autoantibodiesin patients with type I diabetes mellitus and their close family members. Ann.N. Y. Acad. Sci, 1173, 633–639.

Kucers A, Bennet NMck, 1987. The use of antibiotics. 4 ed,London William Heineman.

Kusbeci OY, Miman O, Yaman M, Aktepe OC, Yazar, 2010. Could Toxoplasma gondii have any role in Alzheimer disease? Alz Dis Assoc Dis, 25, 1–3.

Kuman HA ve Altıntaş N. Protozoan Hastalıkları, Ege Üniversitesi, İzmir. 2002.

LANGE., 2018. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji . Ondördüncü Baskı,

Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, Seze J, et al, 2009. Association between clinical conversio multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, visual evoked potential: follow-up of 70 patients. Neurol, 66, 841-846.

Lee YJ, Han SB, Nam SY, Oh KW, Hong JT, 2010. Inflammation and Alzheimer's disease. Arch Pharm Res, 33, 1539–1556.

Linday DS, Dubey JP, Blagborn BL, 1991. Examination of tissue cyst formation by *Toxoplasma gondii* in cell cultures using bradizoits, tachizoits and sporozoits. J Prasitol, 77, 126-132.

Lublin F, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflam demyelinating diseases of the central nervous system

Luchinetti CF, Hohlfeld R (volume eds). Multiple Scelorsis 3 Saunders Elsevier, 2010.

Luft BJ, Hafner R, 1990. Toxoplasmic encephalitis. AIDS, 4, 593-595.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, 2000. Princeples and Practice of infectious diseases. 5 Ed. Churchill, Livingstone Inc. p: 1-47.

Marrie RA., 2004. Enviromental risk factors in multiple scelorsis etiology.Lancet Neurol, 3, 709-718.

McLeod R, Wisner J, Boyer K. Chapter, 1995 31; Toxoplasmosis, In: Infectious Diseases of Children. pp 518-550, 1995.

Mehlhorn H, 2001. Encyclopedic References of Parasitology Diseases -Treatment-Therapy. Sringer Verlag, Berlin P, 584-598.

Miman O. KusbeciYO, Aktepe OC, CetinkayaZ, 2010. The probable relation between Toxoplasma gondii and Parkinson's disease. Neuroscience Letters, 475, 129–131.

M. Novotna, J. Hanusova, J. Klose, M. Preiss, J. Havlicek, K. Roubalova, J. Flegr, 2005. Probable neuroimmunological link between Toxoplasma and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host. BMC Infect. Dis, 5, 54–64.

Montaya JG, 2002. Laboratory daignosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis, JID, 185(supply 1), 873-882.

Montoya JG, Jordan R, Lingamnenis S, 1997. Toxoplasmic myocarditis and polmiyositis in patients with acute acquired toxoplasmosis diagnosed during life. Clin Inf. Dis, 24,676-683.

Montoya JG, Remington JS. Chapter 268, *Toxoplasma gondii*, In: Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th Ed, Churchill LIvingstone, 2000.

Montoya JG, Liesenfeld O, 2004. Toxoplasmosis. Lancet, 363, 965-976.

Montoya JG, Remington JS, 2008. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infec t Dis, 47(4), 554-566.

Marrie RA. 2004. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. LancetNeurol. 3, 709–718.

Murray PR, Rosenthal. KS. Pfaller. MA. 2010 Tıbbi Mikrobiyoloji, s: 841-845.

Mumcu A. Toxoplasma gondii, Kadın Sağlığı ve Gebelik, Konjenital Hastalıklar; S: 399. 1999.

Nalbantoğlu S, Kar S, Karacaer Z, 2004. Ankara'da Toxoplasmozis'in Seroprevalansı, TürkiyeParazitol Derg, 21(4), 413-416.

NPHS Wales Toxoplasma referans laboratuvarı. Standart Operating Procedures, SOP, Swansea

Nussenblatt R, Belfort R, 1994. Ocular toxoplasmosis. JAMA, 271, 302-307.

Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temino B,Mena-Segovia J, Rodriguez M, Olanow CW, 2008. The basalganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. Ann Neurol, 64, 30–46.

Oksenberg JR, BaranziniSE, Sawcer S, Hauser SL, 2008. The genetics of multiplesclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. Nat. Rev. Genet., 9, 516–526.

Olanow CW, Stern MB, Sethi K, 2009.The scientific and clinicalbasis for the treatment of Parkinson disease. Neurology,72, 1–136.

Oster S, Hutchison F, McGabe R, 1990. Resolution of acute renal faiure in toxoplasmic encephalitis despite continence of sulphadiazine.Rev Inf Dis, 12,618-620.

Oskouei MM, Hamidi F, Talebi M, Farhoudi M, 2016. Taheraghdam AA, Kazemi T, Bazargani SH, Fallah E. The correlation between Toxoplasma gondii infection and Parkinson's disease: a case-control study. J Parasit Dis, 40(3), 872–876.

Overdulve JP, 1978. Studies on the life cycle of *Toxoplasma gondii* in germ free genotobiotic and conventional cats. Proc. K. Ned. Akad. Vet. Ser. C, 81, 19-59.

Oz HS, 2014. Maternal and congenital toxoplasmosis, currently available and novel therapies in horizon.Front Microbiol, 25,385.

Querfurth HW, LaFerla FM, 2010. Alzheimer's disease. N Engl J Med, 362,329–344..

Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al, 2002. Randomized comparative study of interferon beta-la treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology, 59, 1496-1506.

Pestehchian N, Etemadifarr M, Yousefi HA, Chiani M, Aslani N.,Nasr Z, 2014. Frequency of blood–tissue parasitic infections in patients with multiple sclerosis, as compared to their family members. Int. J. Prev. Med, 5, 1578–1581.

Pearce BD, Kruszon-Moran D, Jones JL, 2012. The relationship betweenToxoplasma gondii infection and mood disorders in the third National Health and Nutrition Survey. Biol psychiat, 72,290–295.

Perry CE, Gale SD, Erickson L, Wilson E, Nielsen B, Kauwe J, Hedges DW. Seroprevalence and serointensity of latentToxoplasma gondii in a sample of elderly adults with and without Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2015.

Pifer R, 2011. Yarovinsky F. Innate responses to Toxoplasma gondii in mice and humans. Trends Parasitol, 27(9), 388-393.

McGeer PL, McGeer EG, 2004. Inflammation and the degenerative diseases of aging Ann. N. Y. Acad. Sci, 1035, 104–116.

Polman CH, O' Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al,2006. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 354, 899-910.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al, 2005. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to theMcDonald Criteria. Ann Neurol, 258, 840-846.

Prandota J, 2010. Neuropathological changes and clinical features ofautism spectrum disorder participants are similar to that reportedin congenital and chronic cerebral toxoplasmosis in humans and mice. Res Autism Spectr Disord, 4(2), 103-118.

Racke MK, 2009. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Ann INdian Acad Neurol, 12, 215-220.

Rajaii M, Pourhassan A, Asle-rahnamaie-akbari N, Aghebati L, Xie J,Goldust M, Naghavi-behzad M,2013.Seroepidemiology of toxoplasmosisin childbearing women of Northwest Iran. Le infezioni inmedicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive, 21,194–200.

Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Chapter 5, Toxoplasmosis, In: Infectious Diseases of the Fetus Newborn Infant. 4th Ed. Remington Klein. WB Saunders Company, pp: 140-267, 1992.

Robert-Gangneux F, Darde ML, 2012, Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev, 25(2), 264-296.

Rosenfeld C, Martinez R, Seabra S, Sant'Anna C, Gonc¸alves JGR, et al,2005. Toxoplasma gondii prevents neuron degeneration by interferon-c-activatedmicroglia in a mechanism involving inhibition of inducible nitric oxide synthaseand transforming growth factor-b1 production by infected microglia. Am J Pathol,167, 1021–1031?

Rock RB, Gekker G, Hu S, Sheng WS, Cheeran M, et al, 2004. Role ofmicroglia in central nervous system infections. Clin Microbiol Rev, 17, 942–964.

Saygı G, 2002. Toxoplasma gondii ve Toxoplasmoz Temel Tıbbi Parazitoloji, Esnaf Ofset Matbaacılık, s. 71-77.

Schimi DR, Hogh B, Anderson O, Hansen SH, Dalhoff K, Peterson E. 2006. Treatement of infant with congenital toxoplasmosis tolerability and plasma cosantration of sulphadiazine and pyrimethamine. Eur J Pediatr, 165, 19-25.

Sepulveda -Arias JC, Gomez-Marin JE, Bobic B, Naranjo-Galvis, Djurkovic-Djakovic O. Toxoplasmosis as a travel risk.Travel Med Infect Dis. 2014 Nov-Dec; 12(6ptA): 592-601.

Sheffeld HG, Melton ML, 1975. Effect of pyrimethamine and sulphamezathine on the Structure and multiplication of Toxoplasma *gondii* in cell culture. J Parasittol, 61, 704-712.

Shin DW, Cha DY, Hua QJ, Cha GH, Lee YH, 2009. Seroprevalance of Toxoplasma gondii Infection and Characteristics of Seropositive Patients in General Hospitals in Daejeon. Korean J Parasitol, 47(2), 125- 130.

Shima K, Kuhlenbaumer G, Rupp J, 2010. Chlamydia pneumoniae infectionand Alzheimer's disease: a connection to remember? Med Microbiol Immunol, 199,283–289.

Siegel SE, Lunda MN, Gelderman AH, Halterman RH, Brown JA, Levine AS, 1971. Transmissions of toxoplasmosis by leucocyte transmisions. Blood, 37,388-394.

Skallova A, Kodym P, Frynta D, Flegr J, 2006. The role of dopamine inToxoplasma-induced behavioural alterations in mice: an ethological andethopharmacological study. Parasitology, 133, 525–535.

Smolders J, Peelen E, Thewissen M, et al, 2009. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. Autoimmun Rev, 8,621-626.

Strachan DP, 1989. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 299, 1259–1260.

Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK., Aloisi F, Hillert J, Kockum I.,Alfredsson L, Olsson T,2012. Lack of replication of interaction between IgG and smoking in risk for multiple sclerosis. Neurology, 79, 1363–1368.

Taşan M, 2008. Düşük Yapan Hastalarda Toxoplasma gondii Antikorlarını DağılımınınMikroelisa Tekniği ile Araştırılması.Yüksek Lisans Tezi.Harran ÜniversitesiŞ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.

Taşçı S, 1995. Düşük Yapan Hastalarda Toxoplasma Antikorları Dağılımının İndirekt Floresan Antikor Tekniği ile Araştırılması. Türkiye Parazitol Derg, 19(1), 32-38.

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I.Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 1993.Neurology, 43,655-661.

Trenque T, Simon N, Villena J, Chemia C, 2004. Papulation pharmacokinetics of pyrimethamine and sulphadoxine in children with congenital toxoplasmosis. Br J Clin Pharmacol, 57. 735-741.

Torres R, Weinberg W, Stansell J, 1997.Atovaquone for solvage treatement and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Inf Dis, 24, 422-429.

Torgerson PR, Mastroiacovo P, 2013. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ, 91(7), 501-508.

Torrey EF, Yolken RH, 2013. Toxoplasma oocysts as a public health problem.Trends Parasitol, 29(8), 380-384.

Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Tros LK,Blattner WA, Hoover RN, 1989. The effects of cigarette smoking on T cell subsets.A population-based survey of healthy Caucasians. Am. Rev. Respir. Dis, 139, 1446–1455.

Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, 2008. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Üçüncü Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. 2008.

Torgerson R, Mastroiacovo P, 2013. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ. 91(7), 501-508.

Turett G, Plerrone G, Mosci J. Nicholas P. Failure of doxycycline in the treatement of cerebral toxoplasmosis. Six Int. Conf. on AIDS. p. 479, 24 June 1990,Sanfrancisco, California

Unat. 1995. Tıp parazitolojisi.İnsan Ökaryonlu parazitleri ve bunlarla oluşan hastalıkları.Beşinci baskı, Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı yayınları, s.601-621.

Ustaçelebi Ş, 1999. Temel ve klinik mikrobiyoloji.Birinci baskı, Güneş kitapevi, s. 1231-1237.

Walker DM, Oghumu S, Gupta G, McGwire BS, Drew ME, Satoskar AR, 2014. Mechanisms of cellular invasion by intracellular parasites. Cell Mol Life Sci, 71(7), 1245-1263.

Wang Y, Yin H. Research progress on surface antigen 1(SAG1) of Toxoplasma gondii.Parasit Vectors.2014 Apr 13; 7: 180.

Wei F, Wang W, Liu Q,2013. Protein kinases of Toxoplasma gondii: functions and drug targets. Parasitol Res, 112(6), 2121-2129.

White MW, Radke JR, Radke JB, 2014. Toxoplasma development-turn the switch on or off7 Cell Microbiol. 16(4), 466-472.

Wilson M, Remington JS, Clavet C,1997. Evalution of six commertial kits for detection of human IgM Antibodies to *Toxoplasma gondii*.. J Clin Microbiol, 35, 3112-3115.

Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, 2003. Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A., 28, 12877-82.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al, 2006. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology, 66, 1485-1489.

Yazar S, Yaman O, Şahin İ. Anti-*Toxoplasma gondii* IgG antikorları, pozitif gebelerde avidite testi sonuçları. 14. Ulusal Parazitoloji Kongş Özet kitabı, s. 255, 18-25 Eylül 2005,İzmir.

Yolken R, Dickerson F, Fuller Torrey E, 2009. Toxoplasma and schizophrenia. Parasite Immunol, 31,706–715.

Zaniolo LM, da Silva AV, Sant'Ana Dde M, Arau´jo EJ, 2012. Toxoplasma gondii infection causes morphological changes in caecal myenteric neurons. Exp Parasitol, 130(2), 103-109.

# 8.EKLER

## 8.1. EK-A Etik Kurul Onayı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI**

**Toplantı Sayısı: 2018/08** **Toplantı Tarihi : 18.04.2018**

**Karar Sayısı 2018/163** S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Duygu FINDIK'ın "*Toxoplasma gondii* ile nörodejenaratif hastalıklar arasında olası ilişkinin incelenmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 16.04.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr.Duygu FINDIK'ın "*Toxoplasma gondii* ile nörodejenaratif hastalıklar arasında olası ilişkinin incelenmesi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
18/04/2018

S.Selçen ÇELİK
Sekreterya

### 8.2. EK- B Sorgulama Formu

## Sorgulama Formu

| | |
|---|---|
| **Ad Soyad:** | |
| **Yaşve Cinsiyet:** | |
| **Tanı aldığı Nörodejeneratif Hastalık:** | |
| **İlk tanı ne zaman kondu:** | |
| **Daha önce Toxoplazma(IgM veya IgG) Pozitifliği Saptandı mı?** | |
| **A) Evet** | **B) Hayır** |
| **Toxoplazma Pozitif Bulundu ise Tedavi Aldınız mı?** | |
| **A) Evet** | **B) Hayır** |
| **Evinizde hiç Kedi Beslediniz mi?** | |
| **A) Evet** | **B) Hayır** |
| **Yaşadığınız Yerin (Şehir,İlçe,Kasaba, Köy) İklimi Nasıldır?** | |
| **A) Sıcak ve Nemli** | **B) Soğuk ve Kuru** |
| **Et ürünlerini nasıltüketirsiniz?** | |
| **A) Az pişmiş (Kebap)** | **B) Çok Pişmiş** |
| **Kişisel Hijyen Alışkanlıklarınız Nasıldır?** | |
| **A) İyi** | |
| **B) Kötü** | |
| **C) Orta** | |

### 8.3. EK-C Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu




# BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Değerli katılımcı,

Bu form, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ve Nöroloji Anabilim Dalı bünyesinde yapılacak olan "*Toxoplasma gondii* ile nörodejenarati hastalıklar arasında olası ilişki" isimliçalışma hakkında bilgi vermeyi amaçlayan bir formdur. Bu çalışma bir araştırma projesidir.Bu çalışma ile size önerdiğimiz ve sizin isteğinizle yapılması planlanan takip ve tedavileriniz sırasında yapılan rutin laboratuvar testlerinize ilaveten kalan serumlardanl Tokso IgM/IgG analizleri yapılacaktır.Yapılacak bu ölçümle, sizin hastalığınızın *T. gondii* ile ilişkisinin araştırılması planlanmaktadır.Bilmenizi isteriz ki; yapılacak testlerinsize hiçbir yan etkisi yoktur. Kesinlikle sağlığınız için bir risk oluşturmadığı gibi belkide ileri ortaya çıkacak bir rahatsızlığınızıda önceden tahmin etme imkânını sağlayacaktır.Rutin testlerinize ilaveten size her hangi bir girişimsel işlem ve ilave kan örneği kesinlikle alınmayacaktır. Rutin tetkiklerden artan serum ve plazma örnekleri nörodejeneratif hastalıklarla *T.gondii*'nin ilişkisinin araştırılması için kullanılacaktır. Bu ölçümler ile önceden mevcut olan sistemik hastalıklarda kötüleşme veya hamile/emziren hastalarda bebeğe veya anneye herhangi bir yan etki oluşması beklenmemektedir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen sizin isteğinize bağlı olup çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkınız bulunmaktadır. Çalışmaya katılmayan ve çalışmadan kendi rızasıyla ayrılan hastaların tedavisinde ve takibinde herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır ve herhangi bir yaptırım veya ceza uygulanmayacaktır. Çalışmaya katılan kişilerden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve bu kişilere herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışmada yapılan ölçümlere ve orijinal tıbbi kayıtlara, çalışmanın izleyicileri, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri, doğrudan erişimde bulunabilirler. Bu bilgilerin diğer şahıslardan ve kurumlardan gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı bilinmelidir.

İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı bilinmelidir. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği, gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği taahhüt edilmektedir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

**Hastanın Adı-Soyadı** : ….…… İmzası:…….. Tarih:

**Hasta vasisi/yakının Adı Soyadı**:……..İmzası:…….. Tarih:

(Yakınlığı:……..)

Yukarıda ismi yazılı hasta/hasta yakınına tarafımdan çalışmanın amacı, beklenen riskler ve çalışmaya dair hakları tarafımca anlatılmıştır ve hastanın çalışma ile ilgili varsa soruları tarafımca cevaplanmıştır.

**Doktorun Adı Soyadı** :Dr. Gözde Ongun ……İmzası:…….. Tarih:

Dr. Duygu Fındık……İmzası

## 9.ÖZGEÇMİŞ

**Biresysel bilgiler ve Eğitim Durumu:**

Rugıyya Samadzade, Azerbaycan uyruklu 06.01.1994 doğumlu olup; doğum yeri Azerbaycandır. İlk, orta ve lise eğitimini Azerbaycan Cumhuriyeti, Goronboy ilçesinde tam teşeküllü okulda 2011 yılında tamamlamışdır. Lisans eğitimini Azerbaycan Devlet Pedogoji Üniversitesi, Kimya-Biyoloji bölümünde yapmıştır ve 2016 yılında mezun olmuştur.

**Bilimsel Etkinlikler:**

**Projeler:**

Türkiye'deki insan ve hayvan kistik ekinokokkozisi: Moleküler epidemiyolojinin belirlenmesi ve genotiplerin klinik takibe etkilerinin araştırılması.S.Ü. BAP Projesi No 18401134.

**Katılınan Kurs ve Eğitim Programları:**

"Deney Hayvanları Kullanım Sertifakası" Kursu, S. Ü. Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi, Konya, 19-28 Haziran, 2019.

" İndirekt immünfloresan tekniği, Floresan boyanma tipleri, Hep-2/karaciğer sistematik otoantikorlar,organ spesifik otoantikorlar" kursu, S.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, 25-26 nisan,2019.

" Tıbbi Mikolojiye Giriş" kursu, S.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, 12-16 Kasım, 2019.

**Poster sunumları:**

Salih Maçin, Rugıyya Samadzade,Duygu Fındık "Stajer Doktorlara Tıp Eğitimi Dikey Entegrasyonu Kapsamında Verilen Tıbbi Mikrobiyoloji Eğitiminin Değerlendirilmesi"; Ulusal Tıp Eğitimi Sempozyumu 2019, Eskişehir, 10-12 Nisan 2019.

Salih Maçin, Sümeyye Başer, Leman Musayeva, Rugıyya Samadzade, Duygu Fındık, " Hekime Yönelik Şiddetin Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencileri Üzerinde Etkisinin Araştırılması" Ulusal Tıp Eğitimi Sempozyumu 2019, Eskişehir, 10-12 Nisan 2019.

Salih Maçin, Laman Hasanli, Muhammed Alperen Yıldırım, Merve Hacer Bozkurt, Asude Demir, Rugıyya Samadzade, Duygu Fındık " Son 5 Yılda Çoçuklarda Dışkıda Helicobakter Pylorı Antijen Pozitifliğinin İmmunokromatografik Yöntem İle Değerlendirilmesi"; 7. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu "Uluslarasın Kongresi" , Antalya, 3-7 Nisan, 2019.

**Sözlü sunumlar:**

Rugıyya Samadzade, Hilmi Uygun, Salih Maçin, Hatice Türk Dağı, Duygu Fındık, "CANDIDA SPECIES ISOLATED FROM BLOOD CULTURES AND EVALUATION OF ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY TESTING", 2nd International Eurasian Mycology, Konya, 4-6 Eylül, 2019.

Ekin Eryılmaz, Rugıyya Samadzade, Salih Maçin, Duygu Fındık, " Dermatophytes in patients attending to Selcuk University hospitals in Konya/ Turkey", 2nd International Eurasian Mycology, Konya, 4-6Eylül, 2019.

Ahmed Moustapha Nsangou, Sabiha Salar Gül, Rugıyya Samadzade, Salih Maçin, Duygu Fındık, "EVALUATION OF GALACTOMANNAN ANTIGEN TEST RESULTS FOR THE DIAGNOSIS OF INVASIVE ASPERGILLOSIS", 2nd International Eurasian Mycology, Konya, 4-6 Eylül, 2019.

**İletişim adresleri:**

Cep telefonu: 05394608668

mr.rukiye@mail.ru