



## Gebelik ve Toksoplazma Enfeksiyonu Pregnancy and Toxoplasma Infection

Cihan Çetin<sup>1</sup>, Mehmet Özsürmeli<sup>1</sup>, Mete Sucu<sup>1</sup>, Ceren Çetin<sup>2</sup>, Cüneyt Evrûke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,, <sup>2</sup>Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Toxoplasmosis is an infectious disease caused by a protozoa named *Toxoplasma gondii*. It is a very important disease because it is related to fetal anomalies and poor perinatal outcomes like abortus and stillbirth. It spreads via uncooked meat and contaminated food. Timely and appropriate treatment and management of this infection prenatally reduces the risk of serious neurological sequelae. Therefore it is crucial that clinician who takes care of pregnant women know this infection deeply. In this review we aimed to summarize the prenatal diagnosis, complications and treatment of toxoplasma infection.

**Key words:** Pregnancy, toxoplasma, congenital toxoplasmosis.

### ÖZ

Toksoplazma *gondii* isimli bir protozoanın sebep olduğu toksoplazmozis enfeksiyonu gebelikte fetal anomalilere ve düşük-ölü doğum gibi olumsuz perinatal sonuçlara yol açabildiği için oldukça önemlidir. Özellikle çiğ et, kontamine yiyeceklerle bulaşan bu enfeksiyonun prenatal dönemde uygun zamanda, doğru tanı ve yönetimi ile ciddi nörolojik sekel riski azaltılabilmektedir. Dolayısıyla gebe takibi yapan klinisyenlerin bu enfeksiyonu derinlemesine bilmesi önem arz etmektedir. Bu amaçla makalemizde, toksoplazma enfeksiyonunun prenatal dönemde tanısı, komplikasyonları ve tedavisini özetlemeyi amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, toksoplazma, doğumsal toksoplazmozis.

### Giriş

Toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii* isimli bir intrasellüler protozoanın sebep olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu enfeksiyon açısından özellikle immünsüpressif tedavi alanlar,



immün yetmezlikli kişiler ve gebeler risk altındadır. Gebelikte geçirilen toksoplazma enfeksiyonu, konjenital anomaliler, düşükler gibi olumsuz perinatal sonuçlara sebep olabilmektedir. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada, doğurganlık çağındaki kadınların önemli bölümünün toksoplazma enfeksiyonuna karşı bağışıklığının olmadığı tespit edilmiştir<sup>1,2</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) de benzer şekilde üreme çağındaki kadınlarda seroprevalansın sadece %11 olduğu tespit edilmiştir<sup>3</sup>.

Gebelikte geçirilecek primer enfeksiyonun yaratabileceği komplikasyonlar düşünüldüğünde bu enfeksiyonun uygun gebelerde doğru bir şekilde taranması ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG) rutin olarak tüm gebelerin toksoplazma açısından taranmasını önermemektedir<sup>4</sup>. Bunun sebepleri arasında, düşük seroprevalans, akut enfeksiyonun göreceli olarak düşük insidansı, serolojik testlerin referans laboratuvarlar haricinde yeterince standardize olmaması ve maliyet sayılabilir. ABD'de rutin tarama sadece HIV pozitif ve/veya immünsüpre hastalara önerilmektedir<sup>4</sup>. Bu yazıda gebelik döneminde oldukça riskli olabilecek toksoplazma enfeksiyonunun mikrobiyolojisini, tarama ve tanı testlerini, tedavisini ve önlenmesi için alınabilecek tedbirleri güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Mikrobiyoloji

Toxoplasma Gondii, doğada çeşitli formlarda bulunur, bunlar takizoit(veya trofozoit), ookist(sporozoitleri içerir), doku kistleri (bradizoitleri içerir) ve seksüel formlardır(mikrogametler ve makrogametler). Takizoitler, akut enfeksiyonda veya latent enfeksiyonda reaktivasyon esnasında klinik bulgulardan sorumlu hızlı çoğalabilen formdur. Ookistler ise yavaş metabolizmaya sahip kronik enfeksiyonlardan ve bulaştan sorumlu olan formdur. Ookistler doğada 18 ay boyunca canlı olarak kalabilmekte iken doku kistleri ise konak ömrü boyunca yaşayabilen ve ilaçlarla eradike edilemeyen formdur. Merkezi sinir sistemi, göz, düz kas ve kalp kası doku kistlerinin en sık yerleştiği dokulardır.

Kedi ailesinin üyeleri kesin konaktır. Kediler genellikle enfekte hayvanları(örn: fare) yiyerek, evlerdeki iyi pişmemiş etler ile beslenerek ya da kendi ookistleri ile kontamine su ve yiyecekleri tüketerek enfeksiyon kazanırlar. Kedigillerin barsağında ookistler seksüel olarak çoğalırlar. Kediler ilk enfeksiyondan 3-30 gün sonra dışkılarında milyonlarca ookist atmaya başlar ve 7-14 gün boyunca ookistleri yayabilirler. Ookistlerin atıldıktan sonra, ağız yolu ile enfekte edebilecek hale gelebilmesi için ılık hava koşullarında 24-48 saat süren bir

olgunlaşma evresine(sporulasyon) girmesi gerekir<sup>5</sup>. Sporulasyon evresini geçiren ookist birçok çevre koşulunda uzun süre canlı kalabilmektedir, örneğin nemli toprakta aylar, hatta yıllarca yaşamını sürdürebilmektedir<sup>5</sup>. Ara konakların (koyun, sığır, domuz) beyin, miyokard, iskelet kası ve diğer organlarında doku kistleri oluşabilir. Bu kistler konağın dokularında yaşam boyu canlı kalırlar.

Doku kistlerinin (örneğin kontamine et ürünleri) ve ookistlerin(örneğin kontamine toprak, su, besin maddeleri) oral alımını takiben bunların enfeksiyöz formlarının duvarı sindirim sisteminin enzimleri ile açığa çıkmaktadır. Bunlardan ortaya çıkan bradizoitler (doku kistlerinden) ve sporozoitler (ookistlerden), takizoit haline dönüşmektedir. Takizoitler ise hematogen veya lenfatik yollarla çeşitli organları enfekte ederler. İmmün yetmezlikli bireylerde takizoitler, bradizoitlere ve doku kistlerine dönüşmekte ve yerleştikleri dokularda kronik enfeksiyona dönüşüp yıllarca kalabilmektedirler. Bu kişilerde enfeksiyon reaktivasyonlarla seyredilmektedir.

Hayvan ve insanlarda enfeksiyone sebep olan 3 genotipi mevcuttur: Tip 1,2,3<sup>5</sup>. Bu tiplerin patojeniteleri ve Dünya üzerindeki prevalansı farklıdır. Tip 3 hayvan enfeksiyonlarında daha sık tespit edilirken, insanlarda daha seyrek tespit edilir. İnsan konjenital toksoplazmozis enfeksiyonlarından ise genellikle tip 1 ve 2 izole edilmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık tip 2 izole edilir<sup>6</sup>. Ayrıca, tip 2 reaktivasyonla seyreden enfeksiyonlarda daha sık izole edilmektedir.

## **Gebelikte Toksoplazma Enfeksiyonu**

Gebelikte toksoplazma enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. İnsidansı en yüksek Fransa'dan bildirilmekle birlikte 1000 duyarlı gebede 1-8 arasında rapor edilmektedir<sup>7</sup>. En sık bulgusu lokal lenfadenopatidir; nonspesifik semptomlar arasında ise ateş, baş ağrısı, halsizlik ve myalji sayılabilir. Bazen, hastalarda maküler döküntü ve hepatosplenomegalinin eşlik ettiği mononükleoz benzeri hastalık gelişebilmektedir. Klinik seyir genellikle benign ve kendini sınırlayıcıdır. Miyokardit, miyozit, hepatit, perikardit, pnömoni ve cilt lezyonları ABD ve Avrupa'da nadiren görülen komplikasyonlardır. Ancak bu komplikasyonlar ve beyin apsesi gibi hayatı tehdit eden sendromlar ve ölüm gibi daha ciddi durumlar Güney Amerika'da bağışıklığı sağlam kişilerde bile görülebilmektedir<sup>5</sup>. Bu durum farklı genotipler ile açıklanmaktadır.

Gebelikte geçirilen toksoplazma enfeksiyonu ile ilgili esas çekince fetusa bulaş riskidir. Fetusa bulaş ve anomali yapma olasılığı gebelik haftasına göre değişkenlik göstermektedir. Fetal enfeksiyon riski gebelik haftası arttıkça artmaktadır, fetal-neonatal sekel oranı ise gebelik haftası arttıkça azalmaktadır<sup>8</sup>. Yapılan bir meta-analizde ilk trimesterde gerçekleşen bir serokonversiyonda fetal bulaş riski %15, ikinci trimesterde %44, üçüncü trimesterde %71 olarak bildirilmiştir<sup>9</sup>. Fetusa bulaş esas olarak gebelikte geçirilen yeni enfeksiyonlar ile mümkündür, gebelikte kronik(latent) enfeksiyonun reaktivasyonu (örneğin HIV ve toxoplasma ile ko-enfekte olan gebeler) ise nadirdir<sup>10</sup>. HIV ile koenfekte hastalarda toksoplazmanın vertikal geçiş riski artmaktadır, fakat bu durum özellikle gebe ciddi immünsüpresyon altında ise(CD4<sup>+</sup> <200 hücre/mm<sup>3</sup>) daha belirgindir<sup>11</sup>. Literatürde, ko-enfekte vaka sayıları az olduğu için ve HIV enfeksiyonunda yüksek etkinlikte antiretroviral tedavinin(HAART) kullanımı ile birlikte vertikal geçiş oranları azaldığı için bu hastalarda toksoplazmanın vertikal geçiş oranı ile ilgili farklı oranlar verilmektedir.

Gebelikte akut toksoplazma enfeksiyonu tanısı için serolojik testler kullanılmaktadır. Toksoplazmozis için serolojik testler yeteri kadar standardize edilmemiştir ve yüksek yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarına sahiptir<sup>4</sup>. Akut enfeksiyonda immünglobulin(Ig) G ve Ig M 1-2 hafta içinde genellikle artmaktadır. Ig\_G pozitifliği geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterirken, Ig M pozitifliği akut enfeksiyon sonrası 1 yıl boyunca pozitif kalabilmektedir. ACOG'a göre yanlış pozitiflik olasılığından ötürü, pozitif saptanan sonuçlar Sabin-Feldman boya testi veya indirekt floresan antikor testi gibi spesifik doğrulama testleri yapabilen referans laboratuvarlarda doğrulanmalıdır<sup>4</sup>. Enfeksiyon serolojik olarak doğrulandıktan sonra, zamanlaması konusunda arada kalınan durumlarda Ig G avidite testi faydalı olabilir. Düşük avidite enfeksiyonun son 3-5 ay içinde geçirilmiş olduğunu gösterecektir<sup>4</sup>. Tüm gebelerin rutin olarak taranması önerilmemektedir. Sadece prevalansın yüksek olduğu yerlerde yaşayanlar gibi yüksek riskli gruplar ve ultrasonda toksoplazmayı düşündürecek fetal anomaliler tespit edilen olgularda tarama önerilmektedir. Fetal Ig üretimi 22. haftadan itibaren olduğu için fetal veya amniotik sıvıda serolojik testlerin sensitivitesi düşüktür, bundan dolayı fetal enfeksiyon tanısı için günümüzde amniotik sıvıda PCR testi ile toksoplazma DNA tespiti yapılmaktadır<sup>12</sup>. Amniosentez, tercihen maternal maruziyetten 4-5 hafta sonra yapılmalıdır. ACOG, yanlış negatifliği azaltmak için amniosentezin 18 haftadan sonra yapılmasını önermektedir<sup>4</sup>. Amniotik sıvı PCR testinin sensitivitesi ve negatif prediktif değeri sırası ile %92.2 ve %98.1 iken spesifisite ve pozitif prediktif değeri ise %100'dür<sup>13</sup>.

Toksoplazmozis ile ilgili prenatal ultrason bulguları Tablo 1’de özetlenmiştir. Prenatal ultrason bulguları arasında toksoplazmayı düşündürecek klasik bulgular ventrikülomegali, intrakranyal kalsifikasyonlar ve bilateral oftalmik kalsifikasyonlardır<sup>14</sup>. Toksoplazma, fetal anomali haricinde, düşükler, ölü doğumlar ve prematürite ile de ilişkilendirilmiştir, fakat bunların sıklığı hakkında kesin bir bilgi yoktur. Beyaz cevher nekrozuna bağlı gelişen ventrikülomegali en sık bulgulardan biridir ve oldukça kötü prognozludur<sup>15</sup>. Bundan ötürü bu hastalara bazı merkezlerde terminasyon seçeneği de sunulmaktadır. Merkezi sinir sistemi harabiyeti ilgili ultrason bulgusu olmayan fetuslar için ise prognozun çoğu zaman iyi olduğu düşünülmektedir<sup>16-18</sup>.

**Tablo 1. Toksoplazmozis ile ilgili prenatal ultrason bulguları<sup>37</sup>**

Ventrikülomegali
Periventriküler kalsifikasyonlar
Intraserebral kalsifikasyonlar
Mikrosefali
Mikrooftalmi
Katarakt
Anemi
Non-immün hidrops fetalis(asit, plevral, perikardiyal effüzyon)
Myokardial kalsifikasyonlar
Plasentomegali
Hepatik kalsifikasyonlar/Hepatomegali

Konjenital toksoplazmozis ile doğan yenidoğanların çoğu asemptomatiktir<sup>19</sup>. Klasik triadı olan koryoretinit, hidrosefali ve intrakranyal kalsifikasyonlar vakaların sadece %10’unda izlenebilir<sup>20</sup>. Bu fetuslarda ciddi nörolojik ve oküler problemler beklenebilir. Subklinik enfeksiyonla doğan yenidoğanlar tedavisiz bırakıldıkları takdirde çoğunda körlüğe ilerleyebilen koryoretinit ve konvülsiyonlar gibi oküler-nörolojik bulgular ortaya çıkmaktadır<sup>21</sup>. Dolayısıyla tüm bu yenidoğanlar tedavi almalıdır. Konjenital toksoplazmozis ile doğanlarda, yenidoğan döneminde beklenebilecek diğer bulgular arasında anemi, trombositopeni, sarılık, hepatosplenomegali sayılabilir<sup>22</sup>. Prenatal ve erken postnatal tedavi uygulanması özellikle ciddi nörolojik sekel riskini azaltmaktadır<sup>23</sup>. Güney Amerika’da yaygın olan, tip 2-haricindeki(non-tip 2) genotipler ile gerçekleşen enfeksiyonlarda tedavisiz bırakıldıkları takdirde sekel oranı(özellikle oküler bulgular) belirgin olarak daha yüksektir<sup>24</sup>.

## Tedavi

Prenatal tedavinin, ciddi nörolojik sekel oranını azalttığı hakkında kanıtlar olsa da oküler hastalık, görme yeteneği ve enfeksiyonun vertikal geçişini azalttığına yönelik kesin kanıtlar hala yoktur<sup>25</sup>. Buna rağmen günümüzde, pek çok klinik, gebelikte serokonversiyonun gösterildiği veya fetal enfeksiyonun kanıtlandığı vakalara antibiyoterapi uygulamaktadır. Fetal enfeksiyonun amniotik sıvıda PCR ile gösterildiği vakalar için sıklıkla kullanılan ilaçlar spiramisin ve/veya primetamin+sülfadiazin olmaktadır. ACOG, fetal enfeksiyonun gösterildiği vakalarda kombinasyon tedavisini önermektedir<sup>4</sup>. Fetal enfeksiyonun kanıtlanmadığı vakalar için ise primetamin+sülfadiazinin olası yan etkilerinden ötürü spiramisin tek başına tercih edilmektedir. Amniotik sıvı PCR ile fetal enfeksiyonun gösterilmediği vakalarda bile gebelik sonuna kadar spiramisin kullanımı önerilmektedir. Bunun nedeni, gebeliğin erken haftalarında enfekte olmuş bir plasentadan, ilerleyen haftalarda fetusa bulaş riskinin devam etmesidir<sup>26</sup>.

Spiramisin, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Plasentada birikmektedir, fakat plasentayı geçişi iyi değildir<sup>27</sup>. Tedavide amaç, plasental enfeksiyonu tedavi ederek vertikal geçişi azaltmaktır<sup>4</sup>. Önerilen doz, sekiz saat ara ile 1gr oral tablet şeklindedir.

Primetamin bir folik asit antagonistidir ve doz bağımlı olarak kemik iliği süpresyonu yapabilir. Sülfadiazin de bir folik asit antagonistidir ve primetamin ile birlikte kullanıldığında toksoplazma enfeksiyonuna karşı sinerjistik etki gösterir. Benzer şekilde kemik iliği süpresyonu yapabilirken, geri dönüşümlü akut böbrek yetmezliğine de sebep olabilir. Potansiyel toksisitelerinden ötürü bu ilaçlar fetal enfeksiyonun ispat edildiği vakalarda kullanılmalıdır. Ayrıca, primetamin sülfadiazin kombinasyonunun etkinliğinin sadece spiramisin'e göre daha yüksek olduğu da gösterilmemiştir<sup>9,28</sup>.

Bu kombinasyon ile ilgili çeşitli tedavi rejimleri vardır, bunlar arasında:

1. 3 hafta primetamin (50mg/gün tek doz oral)+ sülfadiazin (3gr/gün oral 2-3 doz halinde) takiben 3 hafta spiramisin alterne şekilde;
2. Doğuma kadar sürekli primetamin (25mg/gün oral tek doz)+ sülfadiazin(4gr/gün oral 2-4doz) sayılabilir<sup>16,29</sup>.

Kemik iliği süpresyonunu önleyebilmek için bu kombinasyonu kullanan hastalara ayrıca 10-25 mg/gün folinik asit verilmektedir. Bu hastalar haftalık tam kan sayımı ile takip edilmelidir. HIV

ile ko-enfekte olan ve CD4<sup>+</sup> hücre sayısı <100 olan ve toksoplazma Ig G pozitif olan vakalarda günde tek doz 400mg trimetoprim- 80mg sülfametaksazol(TMP-SMX) ile baskılayıcı tedavi önerilmektedir<sup>30</sup>. Bu tedavi ilk trimesterde teratojen olabileceği için aileye bilgi verilmelidir. İlk trimesterde bu ilacı kullanmak istemeyen hastalarda bu dönem de oral atovakuon, takiben ikinci ve üçüncü trimesterlerde ise TMP-SMX kullanılabilir<sup>31</sup>. Henüz tedavide etkinliği kanıtlanmamış olan, fakat bu ilaçları tolere edemeyen hastalar için kullanılmak üzere, üzerinde çalışmalar yapılan ilaçlar arasında ise azitromisin, klaritromisin ve klindamisin sayılabilir<sup>32-34</sup>.

**Tablo 2. Toksoplazma enfeksiyonuna karşı alınması gereken önlemler<sup>38,39</sup>**

Kedi dışkı ile kontamine olmuş olabilecek maddelerden uzak durmak, eğer maruziyet şartsa mutlaka eldiven kullanmak
Çiğ etleri ellememek, ellendi ise elleri iyi yıkamak.
Çiğ eti -20 derecede 48 saat dondurmak veya 66 derecede, ortasında hiç pembelik kalmayınca kadar pişirmek
Kurutulmuş, tütsülenmiş veya çiğ et tüketmemek
Meyve ve sebzeleri tüketmeden önce iyice yıkamak
Temizliğinden emin olunmayan suları içmemek
Pastörize edilmemiş keçi sütü içmemek
Pişmemiş midye ve ıstırdye tüketmemek.

## Önleme

Toksoplazma enfeksiyonunu önleme stratejileri özellikle seronegatif veya immünyetmezlikli gebeler için çok önemlidir. Bu hastalar için sağlık çalışanlarının hastaları eğitmesi gereken noktalar Tablo 2'de özetlenmiştir. Ülkemizde ve dünyanın çeşitli bölgelerindeki bazı beslenme şekilleri bu enfeksiyonun geçirilme riskini arttırdığından bu bölgelerde önleme stratejilerine daha fazla dikkat edilmelidir<sup>2</sup>. Hayvanlara uygulanan canlı toksoplazma aşısı çalışmaları mevcuttur<sup>35</sup>. Kedi aşılamaları ile ookist atılımının azaldığı gösterilmiştir<sup>36</sup>. Bu yöntemle insana bulaş azaltılabilir. İnsanlara uygulanabilecek parazitin çeşitli antijenlerini içeren aşısı çalışmaları ise hala devam etmektedir.

## Sonuç

Gebelikte geçirilen primer toksoplazma enfeksiyonu maternal seroloji ile taranmakta, serolojide akut enfeksiyon düşünülen vakalara kesin tanı için amniotik sıvıda toksoplazma PCR

ayını önerilmektedir. Prenatal ultrasonografi ile birtakım anomaliler tespit edilebilmesine rağmen tedavi verilmeyen asemptomatik yenidoğanlarda ileriki yaşlarda bazı problemler ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte geçirilen toksoplazma enfeksiyonları spiramisin veya primetamin/sülfadiazin kombinasyonu ile tedavi edilmektedir. Seronegatif gebeler toksoplazma enfeksiyonunu önleme konusunda bilgilendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Şentürk Ş, Kağitçi M, Balık G, Şahin K, Özdemir S. Bir üniversite hastanesine başvuran gebe kadınlarda toxoplasma gondii seroprevalansı. *Ege Tıp Dergisi*. 2015;54:163-6.
2. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, Ercan Ö, Serin S, Avcı F et al. Seroprevalance of toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014;41:326-31.
3. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. Toxoplasma gondii infection in the united states, 1999 2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:405-10.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus b19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1510-25.
5. American Academy of Pediatrics. Trichomonas vaginalis infections (trichomoniasis). In Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases (Eds LK Pickering, CJ Baker, DW Kimberlin, SS Long):729-30 . Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2012.
6. Wujcicka W, Wilczynski J, Nowakowska D. Do the placental barrier, parasite genotype and toll-like receptor polymorphisms contribute to the course of primary infection with various toxoplasma gondii genotypes in pregnant women? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:703-9.
7. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen*. 2002;9:135-41.
8. Boyer KM. Diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1996;11:449-67.
9. Syrocot-study-group, Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369:115-22.
10. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:555-9.
11. Campos FA, Andrade GM, Lanna Ade P, Lage BF, Assumpcao MV, Pinto JA. Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to hiv-coinfected mothers: case series and literature review. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:609-17.



12. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med.* 1994;331:695-9.
13. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huisoud C, Peyron F, Garcia-Meric P et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for toxoplasma gondii in amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* 2010;115:727-33.
14. Bailao LA, Osborne NG, Rizzi MC, Bonilla-Musoles F, Duarte G, Bailao TC. Ultrasound markers of fetal infection, part 2: Bacterial, parasitic, and fungal infections. *Ultrasound Q.* 2006;22:137-51.
15. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J et al. Fetal toxoplasmosis: Outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr.* 1989;115:765-9.
16. Binquet C, Wallon M, Metral P, Gadreau M, Quantin C, Peyron F. Toxoplasmosis seroconversion in pregnant women. The differing attitudes in france. *Presse Med.* 2004;33:775-9.
17. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, Bloom MC, Rolland M, Sarramon MF et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet.* 1994;344:36-9.
18. Freeman K, Salt A, Prusa A, Malm G, Ferret N, Buffolano W et al. Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children. *BMC Pediatr.* 2005;5:23.
19. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1993;7:107-37.
20. Tamma P. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev.* 2007;28:470-1.
21. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics.* 1980;66:767-74.
22. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1099-1101.
23. Faucher B, Garcia-Meric P, Franck J, Minodier P, Francois P, Gonnet S et al. Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect.* 2012;64:104-9.
24. McLeod R, Boyer KM, Lee D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T et al. Prematurity and severity are associated with toxoplasma gondii alleles (ncccts, 1981-2009). *Clin Infect Dis.* 2012;54:1595-1605.
25. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7.
26. Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis: effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother.* 1988;22:193-200.
27. Montoya JG, Remington JS. Management of toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:554-66.

28. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:410-5.
29. Gilbert R, Gras L, European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of toxoplasma gondii. *BJOG.* 2003;110:112-20.
30. Gandhi RT. Toxoplasmosis in HIV-infected patients. Uptodate, 2016.
31. Hughes B, Cu-Uvin S. Prenatal evaluation and intrapartum management of the HIV-infected woman in resource-rich settings. Uptodate, 2016.
32. Derouin F, Jacqz-Aigrain E, Thulliez P, Couvreur J, Lepout C. Cotrimoxazole for prenatal treatment of congenital toxoplasmosis? *Parasitol Today.* 2000;16:254-6.
33. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. Pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with aids. *Clin Infect Dis.* 1996;22:268-75.
34. Remington JS MR, Thulliez P, Desmonts G: Toxoplasmosis. In *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant* (Eds KJ Remington, CB Wilson, CJ Baker):947. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006.
35. Cevizci S, Bakar C. Halk sağlığı bakışıyla toxoplasma gondii. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi.* 2013;11:45-58.
36. Verma R, Khanna P. Development of toxoplasma gondii vaccine: a global challenge. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9:291-3.
37. Özyüncü Ö, Beksaç S. Fetal enfeksiyonlar. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Özel Dergisi.* 2011;4:264-73.
38. Opsteegh M, Kortbeek TM, Havelaar AH, van der Giessen JW. Intervention strategies to reduce human toxoplasma gondii disease burden. *Clin Infect Dis.* 2015;60:101-7.
39. Dalgıç N. Congenital toxoplasma gondii infection. *Marmara Medical Journal.* 2008;21:89-101.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Cihan Çetin  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
Perinatoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey  
e-posta: cihancetin00@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 17.02.2016**Kabul tarihi/ Accepted:** 15.03.2016