

# Gebelik ve Toksoplazmoz

Pregnancy and Toxoplasmosis

Elif M. Sarıcaoğlu<sup>1</sup>, K. Osman Memikoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

*Toxoplasma gondii* major zoonotik paraziter enfeksiyonlardan biri olup insanda genellikle asemptomatik olarak seyretmektedir, fakat konjenital enfekte olan yenidoğanlarda ciddi klinik tablolara neden olabilir. Enfeksiyonun konsepsiyon öncesinde ya da sonrasında edinilmiş olmasının belirlenmesi oldukça önemlidir. Nadir olmasına rağmen konjenital toksoplazmoz ciddi nörolojik ya da oküler hastalıklara, aynı zamanda kardiyak ve serebral anomalilere neden olabilmektedir. Gebelik döneminde kazanılan *T. gondii* enfeksiyonlarının fetüse geçiş riski gestasyonel yaş ve tedaviye göre değişkenlik göstermektedir. Gebelerin toksoplazma enfeksiyonunun önlenmesi konusunda bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Bu derlemede gebelik sırasında kazanılan toksoplazma enfeksiyonlarının tanısı, tedavisi ve yönetimi ile ilgili güncel bilgiler sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler: Gebelik, Toksoplazmoz, Konjenital enfeksiyon**

*Toxoplasma gondii* is one of the major zoonotic parasitic infections that usually causes asymptomatic infections in humans but can cause significant disease in congenitally infected infants. Special care is taken to determine whether the infection was acquired before or after conception. Although rare, congenital toxoplasmosis can cause severe neurological or ocular disease, as well as cardiac and cerebral anomalies. The risk of fetal transmission of *T. gondii* infection which is acquired during gestation is effected by gestational age and treatment. Education of pregnant women about prevention of toxoplasmosis is very important. The purpose of this review is to provide an update on the diagnosis, treatment and management of toxoplasmosis during pregnancy

**Key Words: Pregnancy, Toxoplasmosis, Congenital infection**

İntrauterin enfeksiyon yapan ve konjenital anomalilere neden olan önemli etkenler TORCH enfeksiyonları adı altında toplanmıştır. Bunlar; *Toxoplasma gondii*, *Rubella*, Sitomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Virus (HSV) ve diğer (HIV, VZV vb...) etkenlerden oluşmaktadır (1). Toksoplazmoz tanısı 4 grup için oldukça önemlidir. Bunlar; gebelik sırasında enfekte olan kadınlar, konjenital enfekte olan fetüs ve yenidoğan, immüno-kompromize hastalar ve koryoretiniti olan hastalardır (2,3). Konjenital toksoplazmozun önlenmesi için, maaliyet etkinliği de göz önünde bulundurularak; gebelerde bir tarama ve tanı algoritmasının oluşturulması farklı rehberlerde önerilmektedir (4).

## Epidemiyoloji

Tüm dünya nüfusunun üçte birinin toksoplazmoz açısından seropozitif olduğu düşünülmektedir (5). 2013 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre global konjenital toksoplazma enfeksiyonu insidansı yıllık 190.000 vakadır (6). Toksoplazmoz prevalansı popülasyon grupları, coğrafik lokalizasyon, yaşam tarzı, alışkanlıklar ve genlere göre farklılık gösterir. Türkiye'den yapılan çalışmalara göre ise doğurganlık çağı kadınlarda ve gebelerde seropozitiflik %28,3 ile 69,6 arasında değişmektedir (7-14). Yaş, çiğ et-sebze yeme, akarsu suyu tüketimi, el yıkama alışkanlığı, kedilerle temas, düşük sosyoekonomik düzey önemli risk faktörleridir (5,14) Fakültatif heterojen bir yaşam döngüsüne sahip olan *T. gondii*'nin ana konağı kediler ara konağı

Geliş Tarihi: 09.08.2018 • Kabul Tarihi: 25.02.2018

İletişim

Dr. Elif M. Sarıcaoğlu

E-posta: elifmozturk@gmail.com

Tel: 0 312 508 27 15

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı M 01 Blok Samanpazarı/ANKARA

ise sıcak kanlı hayvanlar ve insanlardır (5,15). İnsana bulaş yolları; kedi dışkısı ile kontamine olan sebze-meyvelerin iyi yıkanmadan yenmesi, suların içilmesi, kontamine eşyalar ile temas, enfekte hayvan etlerinin iyi pişirilmeden yenmesi, transplental yolla anneden bebeğe geçiş, kan transfüzyonu ve organ nakli ile bulaş şeklindedir. Konjenital geçiş ise asıl olarak gebelikte kazanılan enfeksiyonlar ile olup, nadir de olsa gebelikten 2-3 ay önce geçirilen akut enfeksiyon ile bulaş, immunsuprese gebede reaktivasyon ve seropozitif gebenin ikinci daha agresif bir suşla enfekte olması şeklinde olgu bildirileri de mevcuttur (16).

## Mikrobiyoloji

Toksoplazmoz etkeni zorunlu hücre içi paraziti olan *T. gondii*'dir. 3 klonal tipi (tip I, II ve III) mevcuttur, tip I ve II insan konjenital toksoplazmoz ile ilişkili bulunmuştur (17). Üç farklı formu vardır; ookist, bradizoit ve takizoit. Ookistler intestinal epitel hücrelerini rüptüre ederek lümene çıkar ve dışkı ile atılırlar. Yedi ila yirmi gün boyunca atılımı devam etmektedir ve günlük yaklaşık 1 milyon ookist atılımı olmaktadır. Kedi dışkısında bulunan form olan ookistin enfeksiyöz olabilmesi için olgunlaşması (sporülasyon) gerekmektedir. Uygun ısı ve nemli toprakta yaklaşık 18 ay canlı kalabilmektedir. Bu nedenle önemli bir çevresel rezervuara sahiptir. Hızlı çoğalan ve asıl aktif enfeksiyondan sorumlu olan invazif formu takizoittir. Takizoitlerin hedef organa ulaştıklarında aldığı form ise bradizoittir (doku kisti). Her organda özellikle de beyin, göz, iskelet ve kalp kasında yerleşmektedir. Konağın hayatı boyunca canlılığını sürdürür (16,17).

## Patogenez

İnsanda toksoplazmoz enfeksiyonunun seyrini; inokulum büyüklüğü, organizmanın virülansı, genetik özellikler, cinsiyet ve immunolojik durum etkilemektedir. Sadece 10 takizoitin mukozal girişi enfeksiyon gelişimi için yeterli

olup, çoğalıp yaşaması için intraselüler yerleşmesi gerekmektedir. Parazit gastrointestinal yol ile alındıktan sonra doku kistlerinden bradizoitler ya da ookistlerden sporozoitlerden salınır, bunlar intestinal epitel hücrelerine penetre olur ve burada aktif takizoit forma dönüşürler. Takizoit form güçlü inflamatuvar yanıtın oluşmasına, doku yıkımı ve klinik yakınmaların ortaya çıkmasına neden olur (17). Takizoitler parazitofor vakuol aracılığı ile lizozom-fagozom birleşimini önler, bu sayede makrofajların öldürücü etkisinden kurtulur (1). İntraselüler olarak çoğalan organizma ilk olarak mezenterik lef nodlarına sonra kan ve lenfatikler yolu ile uzak organlara yayılır (1,16). *T. gondii* enfeksiyonu; proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin 12 (IL-12), interferon (IFN) ve tümör nekrozis faktör (TNF) vb...) üretimi ile karakterize güçlü ve kalıcı yardımcı T hücre (Th1) yanıtına neden olmaktadır (17). Toksoplazmoz kontrolünde makrofajlar, T hücreler, tip 1 sitokinler (IFN-gama, IL-12), IL-2 önemli rol oynamaktadır (16). TNF-alfa ise, makrofajların IFN-gama aracılı toksoplazmosidal aktivitesinin ve makrofajlardan *T. gondii*'nin çoğalmasını önleyen nitrik oksit salınımının başlaması için gereklidir (16).

## Klinik

Gebelerde toksoplazmoz sıklıkla asemptomatik olarak izlenmektedir (18). Anedeki enfeksiyonun semptomatik ya da asemptomatik seyretmesi fetüse geçiş riskini değiştirmez (17). Erken gebelik döneminde konjenital enfeksiyon riski düşük iken gebelik haftasının ilerlemesi ile geçiş riski de 13. haftada %6, 26. haftada %40 ve 36. haftada %72 olmak üzere progresif olarak artış göstermektedir. Konjenital toksoplazmozda hastalık gelişim riski maternal IgM serokonversiyonunun olduğu gebelik haftasına göre değişiklik gösterir; 13. haftada %61, 26. haftada %25, 36. haftada ise %9'dur (19). Görüldüğü üzere anneden bebeğe geçiş sıklığı ile konjenital hastalığın ciddiyeti ters orantılıdır (17).

## Tanı Yöntemleri

### 1. Direkt Tanı Yöntemleri

Kan ya da hücre sıvılarının fare ya da doku kültür hücrelerine inoküle edilmesi ile parazitin izole edilmesi enfeksiyonun göstergesidir. Lenf nodu, göz, ve santal sinir sistemi gibi dokulardan histopatolojik incelemeler yapılabilir (20). Kan, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), amniyon sıvısı, oküler sıvı ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinden polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testi çalışılabilmektedir. Laboratuvar, gen hedefleri, primerler, örnek hazırlama şekli testin performansını etkileyebilmektedir. Konjenital toksoplazmozun tanısı için amniyon sıvısından (AS) 18. haftadan itibaren PZR testi yapılması önerilmektedir (18,21,22). 18. haftadan itibaren ve maternal tanıdan en az 4 hafta sonra yapılan AS PZR testinin pozitif prediktif değeri %100, spesifitesi %100 ve 17-21. haftalar arasında yapıldığında ise sensitivitesi oldukça yüksektir (21). Tekrarlayan amniyosentez işlemlerinin sonuca katkısı gösterilmemiştir (23).

### 2. İndirekt Tanı Yöntemleri

Canlı mikroorganizma kullanılarak yapılan Sabin-Feldman dye testi referans testtir. Basit, ucuz ve fazla sayıda serum örneği için kullanımı pratik olan indirekt hemaglutinasyon testi ise daha çok epidemiyolojik çalışmalarda yardımcıdır. Direkt aglutinasyon, latex aglutinasyon, ayırt edici (diferansiyel) aglutinasyon, IgM immunsorbent aglutinasyon testi ve indirekt floresan antikor testleri de indirekt tanı yöntemlerinden olup günlük pratikte ise en sık ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) testleri kullanılmaktadır (20). Toksoplazma enfeksiyonu sırasında IgM; ilk ortaya çıkan antiktordur. IgM pozitifliği saptandığında 3 olasılık akla gelmelidir; gerçek pozitiflik, uzamış pozitiflik ( $\geq 1$  yıl) ve yanlış pozitiflik. Bu nedenle pozitif IgM sonucu her zaman yeni geçirilmiş enfeksiyonu göstermemektedir. IgG; enfeksiyonun 2.

haftasından itibaren ortaya çıkar, bir yıldan sonra düşmeye başlar ancak ömür boyu pozitif saptanır (18,24,25). IgG avidite testi ise toksoplazma spesifik IgG antikorlarının antijene olan fonksiyonel afinitesini göstermektedir. Yeni kazanılmış ve geçirilmiş enfeksiyon ayırımında yardımcıdır ancak tek başına tanısal olmayıp doğrulama amacıyla kullanılmaktadır (3). Yüksek avidite enfeksiyondan en erken 12-16 hafta sonra pozitifleşmektedir. Test yöntemine bağlı değişiklikler göstermekle birlikte avidite testi sonucu  $\geq 60\%$  ise yüksek avidite olarak değerlendirilir ve son 4 ay içinde geçirilmiş bir enfeksiyonu dışlar. Düşük avidite/ara değer avidite ise primer enfeksiyondan sonra aylarca-yıllarca persistan kalabilir (3,26). Bu nedenle düşük/ara değer avidite her zaman yeni geçirilmiş enfeksiyonu göstermez. Uygun karar verebilmek için diğer serolojik testler ile kombine edilmelidir (3).

Akut enfeksiyon tanısı koyabilmek için 3 hafta ara ile alınan serum örneklerinde eş zamanlı *Toxoplasma* spesifik IgM+IgG çalışılması ve seri alınan örneklerde titre artışının gösterilmesi önerilmektedir (negatif--->pozitif /düşük titre--->yüksek titre). Fakat gebelik süresince sistematik tarama yapmayan ülkelerde serokonversiyonu göstermek oldukça zordur (17, 27, 28).

## Gebelikte Toksoplazmoz Yönetimi

Gebelik döneminde toksoplazmoz tanısı için serolojik testler ve PZR kullanılmaktadır (18). Fetüse geçişin, sıklıkla gebelik döneminde geçirilmiş hastalık ya da pişmemiş et/kedi teması hikayesi olmayan kadınlarda olduğu gösterilmiştir (29). Bu nedenle gebelik sırasında *T. gondii* serolojik testlerinin yapılmasına yalnızca klinik (örneğin semptomların olup olmaması) ya da epidemiyolojik bilgiler (örneğin kedi ya da çiğ et teması) doğrultusunda karar verilmemelidir. Toksoplazma enfeksiyonu maternal tarama programlarının asıl amacı; toksoplazmoz insidansı yüksek olan bölgelerde, vertikal geçişi ve konjenital enfeksiyonların şiddetini

azaltmak, gebelik sırasında geçirilen akut enfeksiyonların mümkün olan en kısa sürede tanınmasını sağlamaktır (17,30,31). *T.gondii* IgM ve IgG antikorlarının sistematik serolojik taramanın tüm gebelerde; gebeliğin mümkün olan en erken döneminde (ideal olarak 1. trimesterin erken döneminde) yapılması ve seronegatif kadınların her ay ya da her trimesterde takibine devam edilmesi önerilmektedir (18). Maternal serolojik tarama programlarına yaklaşım ülkeler arası da farklılıklar göstermektedir. Örneğin Fransa'da aylık, Avusturya'da ise 8 haftada bir (gebeliğin 8-16-24-32. haftalarda) zorunlu tarama programı uygulanmakta iken Kanada'da rutin tarama önerilmemektedir (32-34). Ülkemizde ise 2014 yılında düzenlenen doğum öncesi bakım yönetimi rehberinde gebelikte TORCH enfeksiyonlarının rutin taranması önerilmemektedir (2). Başlangıç serolojik testler; toxoplazma spesifik IgM ve IgG antikorlarıdır. Şekil 1'de gebelikte *T. gondii* serolojik test sonuçlarının nasıl yorumlanacağı ayrıntılı olarak belirtilmiştir (18,24,28).

## Tedavi

Maternal ve fetal enfeksiyona yaklaşım ülkeler hatta merkezler arasında bile farklılıklar göstermektedir. Gebelik sırasında annenin tedavi alması geçiş sıklığını ve hastalığın şiddetini azaltır (17). Şekil 2'de gebelik sırasında saptanan *T. gondii* enfeksiyonlarının tedavisi yer almaktadır (18). 18. haftadan önce *T. gondii* enfeksiyonu tanısı alan gebeye spiramisin (3x1 gr / 3x3 milyon ünite) başlanarak aylık fetal USG ile takip edilmesi ve 18. haftadan itibaren AS PZR testi yapılması önerilmektedir. AS PZR sonucu pozitif gelmesi ve/veya USG'de patolojik bulgu tespit edilmesi halinde tedavinin primetamin (2x50 mg-ilk 2 gün, 1x50 mg -diğer günler) + sulfadiazin (1x75 mg/kg yükleme, 2x50 mg/kg idame-max 4 gr/gün) + folinik asit (10-20 mg/gün-tedavi süresince ve primetamin kesildikten sonra 1 hafta daha) şeklinde değiştirilmesi gerekmektedir. 18 hafta sı-

nırı ülkeler arası değişiklik göstermektedir, örneğin Avusturya ve Almanya'da bu sınırı 16. haftadır (33,35). Şüpheli/doğrulanmış *T. gondii* enfeksiyonu gebeliğin 18. hafta ve üzerinde saptanırsa fetüse geçiş riski yüksek olduğundan öncelikle tedaviye primetamin + sulfadiazin + folinik asit ile başlanmalıdır. Fetal USG ile izlenerek en erken dönemde AS PZR yapılması, sonuç negatif olması halinde ise spiramisin tedavisine geçiş açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (18).

Geçirilmiş *T. gondii* enfeksiyonu olan kadınların ne zaman güvenle gebe kalabileceği konusunda yeterli ve kesin veri bulunmamaktadır. Akut enfeksiyonun tanısının koyulduğu/dökümente edildiği tarihten sonra gebelik planlaması için 6 ay beklemesi önerilebilir. Fakat her vaka ayrı değerlendirilmelidir (18).

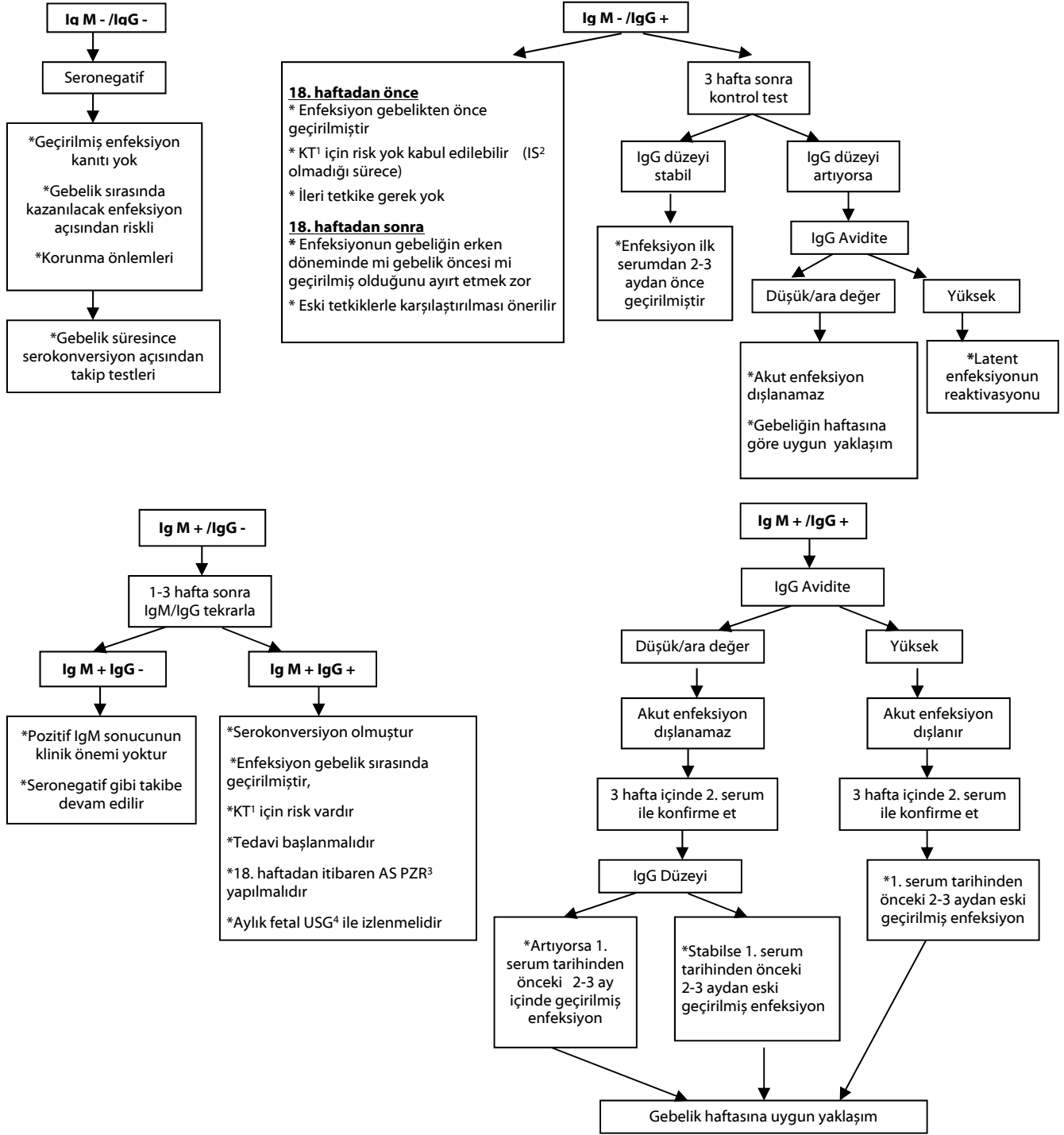
## Korunma

Gebelerin *T. gondii* enfeksiyonundan korunması ile ilgili bilgiler içeren eğitim materyallerinin serokonversiyon hızını düşürdüğü gözlemlenmiştir (36-38). Bu konuda en önemlisi gebelerin muhakkak tüm etlerin iyi pişirilerek (en düşük 67°C) hazırlanması gerektiği konusunda bilgilendirilmesidir. Çiğ et ile temastan sonra eller dikkatlice yıkanmalı, mukozal membranlara temastan kaçınılmalı, çiğ etin değdiği mutfak yüzeyleri ve eşyalar eldiven giyilerek yıkanmalı, hayvanların derilerinin yüzülmesi ve kesim işlemlerinden kaçınılmalı, kedi dışkı ile kontaminasyon potansiyeli olan materyallerle temastan kaçınılmalı (özellikle kedi kumu kapları ve bahçe işleri), bu işlemler yapılacaksa da eldiven giyilmelidir (18). Çiğ yumurta ve çiğ süt tüketiminden sakınılmalıdır. Yapılan çalışmalarda rafadan yumurta ve sahanda pişirilmiş yumurtada canlı parazit saptanmıştır (1). Meyve ve sebzelerin üzerinde ookistlerin bulunma olasılığı nedeni ile tüketilmeden önce çok iyi yıkanmalıdır (1,18). Ookistler ile kontamine olma potansiyeli olan sular içilmemelidir (16)

Sonuç olarak; gebelik döneminde toksoplazma enfeksiyonu kazanımı ve fetüse geçiş önemli derecede önlenemez bir durumdur fakat toksoplazmoz epidemiyolojisi, tanı-tedavisi ve gebelik dö-

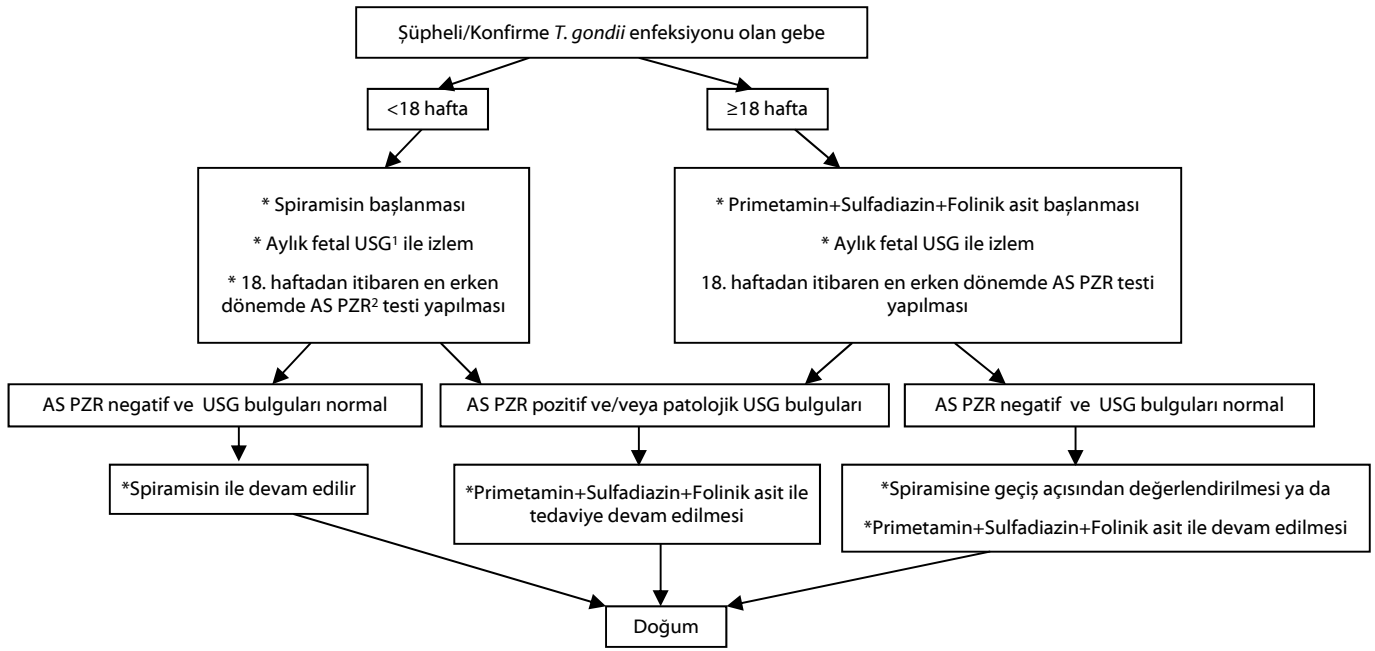
neminde tarama stratejileri ile ilgili halen çözümlenememiş bazı konular mevcuttur . Ülkemizdeki seroprevalans oranları da göz önünde bulundurulduğunda konjenital toksoplazmo-

zun önlenmesi için, fiyat-yarar etkinliği de göz önünde bulundurularak; gebelerde rutin serolojik bir tarama, tanı ve tedavi algoritmasının oluşturulması oldukça önemlidir.



Şekil 1: Gebelikte *T. gondii* enfeksiyonu serolojik testlerinin yorumlanması- Montoya 2008, Villard 2016 ve Zhang 2016'dan uyarlanmıştır) (18,24,28)

<sup>1</sup>: KT- Konjenital toksoplazmoz, <sup>2</sup>: IS-İmmünsupresyon <sup>3</sup>: AS PZR-Amniyon sıvı polimeraz zincir reaksiyonu <sup>4</sup>: USG-Ultrasonografi



**Şekil 2:** Gebelikte *T. gondii* enfeksiyonu tedavi algoritması-Montoya 2008'den uyarlanmıştır (18)

<sup>1</sup>:USG-Ultrasonografi, <sup>2</sup>:AS PZR-Amniyon sıvı polimeraz zincir reaksiyonu

## KAYNAKLAR

- Çolak H, Özgüneş İ. Gebelik, doğum ve abortusla ilgili enfeksiyonlar. Topçu AW, Söylenir G, Doğanay M editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008 (s 1528-1540)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi, 2014
- Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2004; 42(3): 941-945
- Mumcuoğlu İ, Toyran A, Çetin F ve ark. Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması. Mikrobiyol Bul. 2014; 48(2):283-291
- Negero J, Yohannes M, Woldemicheal K ve et al. Seroprevalence and potential risk factors of *T. gondii* infection in pregnant women attending antenatal care at Bonga Hospital, Southwestern Ethiopia. Int J of Infect Dis. 2017;57:44-49
- Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2013;91:501-508
- Ertug S, Okyay P, Turkmen M. ve ark. Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydın province, Turkey. BMC Public Health 2005; 5: 66.
- Tekay F, Ozbek E. The seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in women from Sanliurfa, a province with a high raw meatball consumption. Türkiye Parazitoloj Derg 2007; 31(3): 176-179.
- Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C ve ark. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. Scand J Infect Dis 2007; 39(3): 231-234.
- Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clin Invest Med 2009; 32(1): E43-47.
- Çekin Y, Kızılateş F, Gür N ve ark. Investigation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in pregnant women attending the Antalya Training and Research Hospital for the last four years. Türkiye Parazitoloj Derg 2011; 35(4): 181-184.
- Aral Akarsu G, Elhan HA, Akarsu C. Retrospective evaluation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in fertile and infertile women. Mikrobiyol Bul 2011; 45(1): 174-180.
- Doğan K, Kafkaslı A, Karaman ve ark. The rates of seropositivity and seroconversion of toxoplasma infection in pregnant women. Mikrobiyol Bul 2012; 46(2): 290-294
- Frimpong C, Makasa M, Sitali L et al. Seroprevalence and determinants of toxoplasmosis in pregnant women attending antenatal clinic at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia. BMC Infect Dis. 2017;17:10
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans Int J Parasitol. 2000; 30(12-13): 1217-1258.
- Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. *Toxoplasma gondii*. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015 (p 3122-3153)
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363(9425):1965-1976

18. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008; 47(4):554-566
19. Dunn D, Wallon M, Peyron F et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999; 353:1829–1833
20. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Clinical use and interpretation of serologic tests for *Toxoplasma gondii*. Approved guideline M36-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
21. Romand S, Wallon M, Franck J et al. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol. 2001;97(2):296-300
22. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A et al. Amniocentesis for the detection of congenital toxoplasmosis: results from the nationwide Austrian prenatal screening program. Clin Microbiol Infect 2015;21(2):191.e1-8
23. De Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L et al. Performance of polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: a systematic review and meta-Analysis. PLoS One. 2016;7:11(4)
24. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection; Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Diagnostic Microbiol and Infect Disese 2016;84:22-33
25. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP et al. Relevance of and new developments in serology for toxoplasmosis. Trends Parasitol. 2016; 32(6):492-506
26. Villard O, Breit L, Cimon B et al. Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(2)197-204
27. Sensini A. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. Clin Microbiol Infect. 2006;12(6)504-12
28. Zhang K, Lin G, Han Y et al. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. Clin Chim Acta. 2016;461:83-89
29. Boyer KM, Holfels E, Roizen N et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:564–571.
30. Pomares C, Montoya JG. Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2016;54(10)2448-2455
31. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. BMC Infect Dis. 2014;14:33
32. Wallon M, Peyron F, Cornu C et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. Clin Infect Dis. 2013;59(6):1223-31
33. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. Clin Infect Dis. 2015;60(2) :e4-e10
34. Paquet C, Yudin MH, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. J Obstet Gynecol Can. 2013;35(1):78-81
35. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012;54(11):1545-1552
36. Foulon W, Naessens A, Lauwers S et al. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. Obstet Gynecol. 1998;72:363-366
37. Baril L, Ancelle T, Goulet V et al. Risk factors for toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France, Scand J Infect Dis. 1999;31:305-309
38. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R et al. Effectiveness of health education on toxoplasma-related knowledge, behaviour and risk of seroconversion in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;136:137-145