

Parasitaarinfektsioonid raseduse ajal – diagnoosimine, ravi ja ohud lootele.

I osa

Marika Masso

Tartu Ülikooli arstiteaduskond,
biomeditsiini instituut

Viimastel aastakümnetel on hakatud rääkima „unarusse jäetud” või seni haruldaste parasitaarhaiguste sageduse tõusust, seda ka meil, parasvöötmes. See võib olla tingitud immuunsüsteemi talitluse häiretega inimeste hulga pidevast suurenemisest, mille põhjusteks on omakorda elukeskkonna saastatus, ebatervislikud eluviisid, erinevad haigusseisundid ja inimeste reisimisharjumuste muutumine (reisitakse rohkem ja kaugemale).

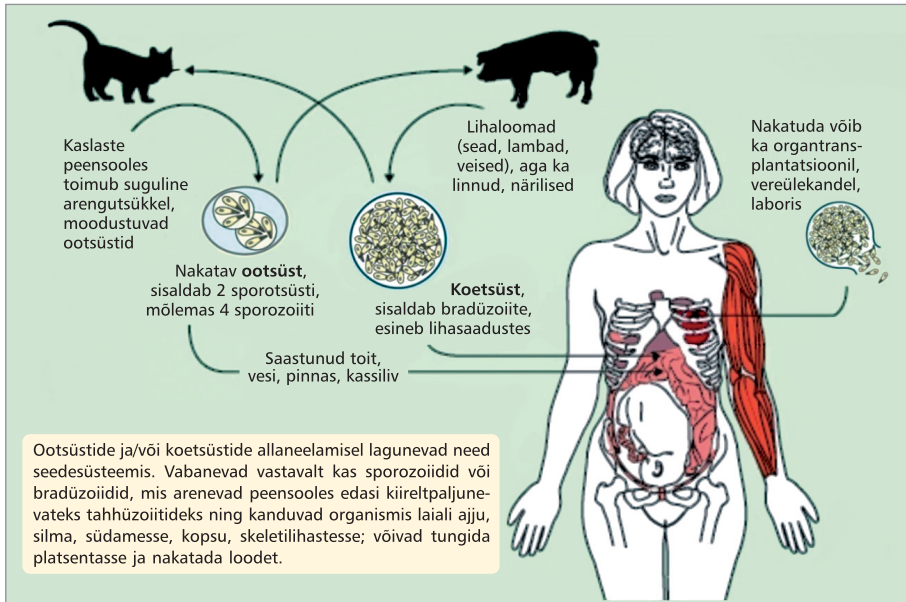
Raseduse ajal väheneb oluliselt organismi võime infektsioone tõrjuda, nõrgeneb immuunvastus nakkustele ning seetõttu võib loode nakatuda ja kujuneda kongenitaalne infektsioon. Selles kaheosalises ülevaates käsitletakse Eestis levinumaid ja rasedatele olulisemaid parasiit- haigusi ning nendega kaasnevaid probleeme. Tutvustame haigustekitajaid, nakatumis- ja levikuteid, võimalusi nakatumise ärahoidmiseks, aga ka diagnoosimis- ja ravivõimalusi.

Artikli esimeses osas on vaatluse all kõige olulisem **kongenitaalse parasiitinfektsiooni põhjustaja – *Toxoplasma gondii***. Kuigi toksoplasmoos on harvaesinev haigus, võib naise raseduseaegne nakatumine viia spontaanse aborti või enneaegse sünnituseeni. Kuna *Toxoplasma gondii* on võimeline tungima läbi hemato-platsentaarse, hemato-entsefaalse ja hemato-okulaarse barjääri, võib antud parasitaar-nakkus põhjustada vastsündinul raskeid silma- ja närvikahjustusi (1).

Toxoplasma gondii

Kosmopoliitse levikuga tippeosloomade (*Phylum: Apicomplexa*) hulka kuuluv *Toxoplasma gondii* on u 5 µm suurune sərbikujuline raku-siseselt paljunev parasiit, mis võib nakatada kõiki soojaverelisi loomi, sh ka linde. Ainult põhi- ehk lõpp-peremehes (kassis) saab toimuda parasiidi täielik elutsükkel (mittesuguline + suguline paljunemine), mille tulemusena moodustuvad ja kanduvad kassi fekaalidega väliskeskkonda ootsüstid (joonis 1). Seejärel toimub mõne päeva jooksul ootsüsti nakatamisvõimeliseks aremine ehk sporuleerumine. **Nakatamisvõimeline ootsüst** on kaetud paksu kestaga, sisaldab 8 sporozoiti ning selle **infektsioosus võib säilida väliskeskkonnas kuni 1 aasta**. Toksoplasmoosi nakatunud kass väljutab oma fekaalide jt eritistega ootsüste alates nakatumise 3. päevast, eritamine vältab umbes 20 päeva ja **iga päev kandub väliskeskkonda kuni 10 miljonit ootsüsti**.

Nakatunud inimeses ja ka muus vaheperemehes (nt sead, veised, lambad, kitsed, närilised, linnud) toimub parasiidi mittesuguline paljunemine ning vere ja/või lümfiga laialikandumine üle kogu organismi. **Haiguse ägedas staadiumis** moodustuvad kiirelt paljunevaid vorme (tahhüzoite) sisaldavad parasiitide raku-sisesed kogumikud, nn **pseudotsüstid**. Neid võib leiduda kõigis organites ja kudedes, kuid sagedamini kopsus, peaaigus, südames ja emakas, kus nad põhjustavad põletikku. Enamasti kulgeb see haiguse faas immuunkompetentsetel isikutel sümptomiteta (tabel 1). Immuunvastuse arenedes, alates nakatumise 8. päevast, kattuvad



Joonis 1. *Toxoplasma gondii* elutsüklil ja nakatumisteed (2, modifitseeritud).

ootsüst (kr *oon* – muna + *kystis* – põis) – tugevakestaline väliskeskkonnas säiliv vorm, tekib põhiperemehes;

sporozoiit (kr *sporos* – seeme + *zoon* – loom) ehk ka sporosoid – nakatamisvõimeline ootsüsti sisene vorm;

tahhüzoit (kr *tachos* – kiire + *zoon* – loom) ehk ka tahhüsoid – kiirelt ja mittesuguliselt paljunev vorm;

bradüzoit (kr *bradys* – aeglane + *zoon* – loom) ehk ka bradüsoid – aeglaselt ja mittesuguliselt paljunev vorm.

parasiitide kogumikud tiheda kestaga ning moodustuvad tõelised ehk nn **koetsüstid** (diameetriga 7-70 µm, harva kuni 200 µm). Aja jooksul ladestuvad koetsüsti kestadesse kaltsiumisoolad, mis põhjustavad **kaltsifikaatide teket**. Koetsüstid sisaldavad kümneid tuhandeid inaktiivses olekus parasiite (bradüzoite) ja võivad säilida organites ja kudedes elu lõpuni. Immuunsüsteemi nõrgenedes (nt pärast rasket haigust, immuunpuudulikkuse kujunemisel jne) võivad parasiidid aktiveeruda ja hakata taas paljunema – koetsüstid lõhkevad, parasiidid vabanevad ja nakatavad uusi rakke ehk **latentne infektsioon aktiveerub**. Immuunpuudulikkusega isikutel, nt AIDS-i haigetel, võib kujuneda raskesti diagnoositav ja raskesti ravitav **oportunistlik toksoplasmoos** (peamiselt toksoplasma-entsefaliit). Toksoplasmoosil võib esineda 6 – 7 retsidiivi. Eeltoodud mehhanismid on ka kroonilise haiguskulu põhjuseks (3).

EPIDEMIOLOOGIA

Toksoplasmoosi nakatatakse peamiselt kahel teel: süües sisse *T. gondii* koetsüste sisaldavaid vähetöödeldud või tooreid lihasaaduseid või neelates alla ootsüste, mida leidub kassi väljaheidetega saastunud pinnases, toidus (sh puu- ja juurviljad ning saastunud lihasaadused) või vees. Võimalik on nakatuda ka vereülekandega ja organtransplantatsioonil (juhul kui doonor põdes ägedat toksoplasmoosi) ning kongenitaalselt.

Hinnanguliselt on vähemalt 1/3 inimkonnast omanud kokkupuudet *Toxoplasma gondii*'ga, st nad on seroposiitvused ehk omavad veres *T. gondii* vastaseid antikehi. Vanuse kasvades suureneb võimalus kokkupuutuda toksoplasmoositekitajaga, samuti on rohkem seroposiitvuseid maaelanike ja põllumajandusega tegelevate inimeste hulgas.

| | |
|---|--|
| Omandatud ehk äge toksoplasmoos | 80 – 90% juhtumitest sümptomiteta; u 10% esineb lümfoadenopaatia, palavik, peavalu, lihavalu, väsimus; mõnikord areneb korioretiniit, harilikult vaid ühes silmas; väga harva kujuneb hepatiit, müokardiit, pneumoonia, entsefaliit. |
| Oportunistlik toksoplasmoos ehk latentse toksoplasmoosi reaktioneerumine | Kesk närvisüsteem kahjustub ~ 50% patsientidest; korioretiniit areneb tavaliselt mõlemas silmas, kahjustub ka nägemisnärv; sagedased on pneumoniit ja müokardiit; kahjustuda võivad ka seedeelundkond (diarröa, hepatiit), neerud ja põrn; immuunpuudulikkusega isikutel tihti fataalse lõpuga. |
| Kaasasündinud ehk kongenitaalne toksoplasmoos | Enamik nakkust kandvatest vastasündinutest on asümptomaatilised, alles hilisema elu jooksul võivad areneda retiniit, vaimne alaareng, vahel ka epilepsia; esimesel trimestril nakatumine viib enamasti raseduse katkemiseni; teisel trimestril nakatumine : 10% juhtudest loode sureb, on enneaegne või väärarenguga, nt krooniline korioretiniit, hüdrotsefaalia, mikrotsefaalia, kaltsifikatsioonid ajukoes, aga ka müokardiit, nefriit, pneumoonia, hepatiit; vahetult enne sünnitust nakatunud naiste lapsed on vastasündinuna reeglina sümptomiteta, kuid aju- ja/või silma-, harvem ka muude organite kahjustus võib välja kujuneda hilisemas lapseas. |

Tabel 1. Toksoplasmoosi vormid ja kliiniline sümptomaatika.

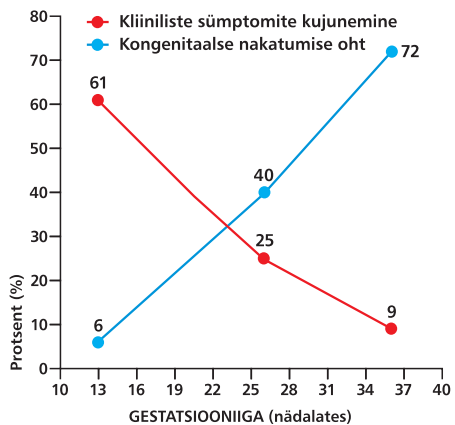
Euroopas varieerub *T. gondii* suhtes seropositiivse isikute esinemise sagedus piirkonniti suurel määral ja sõltub otseselt toitumistavadest (nt on sagedus suurim Prantsusmaal, Austrias ja väiksem Suurbritannias). Arvatakse, et Eestis on toksoplasmoosi tekitajaga kokkupuutunud umbes pool elanikkonnast, 2006. a andmetel oli Tartus seropositiivseid 54,9% (4).

KAASASÜNDINUD ehk **KONGENITAALNE TOKSOPLASMOOS**

Loote nakatumine saab toimuda juhul, kui **naine haigestub ägedasse toksoplasmoosi raseduse ajal esimest korda**. Nii risk, et *Toxoplasma gondii* kandub emalt lootele, kui ka kongenitaalse haiguse raskus sõltuvad otseselt loote vanusest ema serokonversiooni* hetkel. Kui ema haigestub raseduse esimesel trimestril, siis nakatub kuni 6% loodetest; alates 36. rasedusnädalast on loote nakatumise risk aga juba 72% (joonis 2). Lapse üsasine nakatumine võib väga harva toimuda ka siis, kui ema nakatus vahetult enne lapse eostamist. Emal juba enne rasestumist olemasolevad toksoplasma vastased antikehad kaitsevad reeglina loodet nakatumise eest. Siiski esineb väga harva juhtumeid, kus seropositiivse ema loode nakatub või on siis samal emal kahe

järjestikkuse raseduse ajal mõlemad looted nakatunud. See võib juhtuda siis, kui reinfektsioon toimub geneetiliselt erineva *T. gondii* tüvega.

Mida varasemal raseduse perioodil toimub ema nakatumine, seda väiksem on tõenäosus, et *T. gondii* kandub edasi lootele. Kui see aga siiski juhtub, siis mida väiksem on gestatsiooniiga, seda suurem on loote võimalik kahjustus.



Joonis 2. Loote gestatsiooniiga ema esmanakatamise hetkel vs. kongenitaalsesse infektsiooni nakatumise risk ja kliiniliste sümptomite arenemine järglastel (5).

* serokonversioon – seronegatiivne patsient muutub seropositiivseks ehk antud juhul *T. gondii* vastaste antikehade ilmumine vereseerumisse

Toksoplasmoosi nakatumise sagedus rasedatel kõigub Euroopas piirkonniti: alates 10% Suurbritannias ja Norras, kuni 55% Prantsusmaal ja Kreekas, samas on viimasel kolmel dekaadil näha üldist vähenemistendentsi (6). Ka kongenitaalse toksoplasmoosi juhtumeid registreeritakse eri piirkondades erineva sagedusega. Austrias, Rootsis, Norras ja USAs on näitaja väiksem kui 1 : 10 000 elussünni kohta; Taanis, Šveitsis ja Suurbritannias sagedusega 1-3 : 10 000 elussünni kohta ning Poolas, Prantsusmaal, Belgias, Itaalias ja Brasiilias sagedusega 3-10 : 10 000 elussünni kohta (7). Eestis on viimasel aastakümnel registreeritud vaid üksikuid kaasasündinud toksoplasmoosi juhte.

Hoolimata eelnevatest meeldivalt väikestest arvudest ei tohi unustada et: 1) kui hinnanguliselt umbes pool Eesti elanikkonnast on *T. gondii* suhtes seroposiitvused, siis **kuni pool reproduktiivses eas naistest on seronegatiivsed ehk on potentsiaalselt riskirühmaks**; 2) **ägedat toksoplasmoosi on rasedal raske diagnoosida** – samaselt immuunkompetentse patsiendiga ei pruugi haigusümptomeid olla või on neid vähe; 3) **enamikul nakatunud vastsündinutel on haigus algul asümptomaatiline** – alles hilisema elu jooksul võib areneda üldine vaimse ja kognitiivse arengu mahajäämus ning tundeelundite ja/või närvisüsteemi kahjustus. Klassikaline haiguste triaad (korioretiniit, hüdrosefaalia ja kaltsifikatsioonid ajukoes) esineb vastsündinul ainult harvadel juhtudel. Lisaks on juurde tulnud uus riskirühm – immuunpuudulikkusega rasedad (sh HIV-positiivsed ja AIDS-i haiged), kelle puhul võib loote nakatamine toimuda ka ema korduvnakatumisel ja kelle haiguskulgu võib olla ebatüüpiline.

Kongenitaalse toksoplasmoosi juhtude epidemioloogia jälgimiseks ja ennetamisvõtete väljatöötamiseks on algatatud paljusid Euroopa riike kaasav projekt Eurotox (8, 9, 10). Nendes maades (nt Prantsusmaa, Austria, Leedu), kus on toksoplasmoosi suhtes rakendatud antenataalset sõeluuringut, on tunduvalt vähenenud nii kaasasündinud toksoplasmoosijuhtude arv kui ka raskusaste (11). Sõeluuringut peetakse kulu- ja riskipõhiselt otstarbekas, kui kongenitaalse toksoplasmoosi juhtude arv on suurem kui 1 : 10 000 elussünni kohta (12, 13).

DIAGNOOSIMINE JA PROFÜLAKTIKA

Kuna toksoplasmoosi tekitajat on kudedest või kehavedelikest väga raske leida, on peamised diagnoosimeetodid immunoloogilised (eeskätt ELISA). Et ära hoida loote nakatumist, on võimalik rasedal või rasedust planeerival naisel määrata *T. gondii* vastaste antikehade olemasolu veres, rasedal soovitatavalt esimesel trimestril.

Üksnes IgG antikehade esinemine vereseerumis viitab ammusele infektsioonile ja riski kongenitaalseks nakatumiseks pole. Hiljutise ehk ägeda infektsiooni kinnitamiseks ei ole toksoplasmoosi puhul IgM antikehade leid usaldusväärne – IgM antikehad on *T. gondii* puhul erandlikult pikaajalised. IgG ja IgM antikehade samaaegse esinemise korral annab lisateavet **IgG avidiidsuse määramine** – IgG kõrge avidiidsus näitab ammust infektsiooni (13, 14). IgA antikehade määramine olulist lisateavet ei anna.

Näidustusi ja iseärasusi diagnoosimisel

- Igakuised kordusanalüüsid kogu raseduse vältel on näidustatud juhul, kui esimeses uuringus oli patsiendil antikehade leid negatiivne. Raseduse ajal toimunud serokonversioon, samuti ka kordusuuringus saadud oluline, vähemalt neljakordne IgG tiitri tõus näitavad kõrget riski loote nakatumiseks.
- Kindlasti tuleb rasedale teha seroloogiline uuring toksoplasmoosi suhtes siis, kui loote ultraheliuuring näitab ebanormaalseid leide, näiteks hüdrosefaaliat või mikrotsefaaliat, kaltsifikatsioone ajukoes, astsiiti, maksa suurenemist ja/või üsasisese kasvu pidurdumist.
- Jälgima peab HIV-positiivseid rasedaid. Sel juhul saab loodet ohustava latentse infektsiooni aktiveerumist diagnoosida kindlamalt molekulaardiagnostika meetodite abil: seljaajuvedeliku proovist püütakse polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) abil tuvastada *Toxoplasma gondii* le iseloomuliku DNA-d.
- Raseda ägedasse toksoplasmoosi nakatumisel on võimalik loote *in utero* infitseerumist avastada amnionivedeliku PCR-analüüsi, viimase tundlikkus sõltub gestatsioonieast.

| Nakatumisteed | Ettevaatusabinõud |
|---|---|
| Nakatumine koetsüstiga | |
| Nakatunud loomade liha ja sellega saastunud toiduained (peamine nakkusallikas, 6, 16) | Kuumutada liha > 67 °C juures vähemalt 10 min; termiliselt töödeldud liha ei tohi jääda keskelt roosaks; soolata liha > 2% keedusoola lahuses vähemalt 1 ööpäev; külmutada alla - 20 °C juures vähemalt 48 tundi; arvestada sellega, et suitsutatud, grillitud või ka kuivatatud liha võib olla nakkusallikaks; vältida lihasaaduste käitlemise ajal kontakti limaskestadega; pesta hoolikalt käsi pärast toore liha käitlemist; pesta hoolikalt ja kinnastatud kätega toore liha käitlemisel saastunud pindu; püüda vältida köögis ristsaastumist ehk parandada köögis toiduainete käitlemishügieeni; mitte juua pastöriseerimata (kitse)piima; mitte süüa tooreid mereande (austreid, mere- ja jõekarpe). |
| Nakatumine ootsüstiga | |
| Saastunud pinnas | Hoida kasse siseruumides; toita kasse tööstuslikult toodetud kassitoiduga; desinfitseerida tühjendatud kassiliiva kaste keeva veega enne nende uuesti täitmist; vältida kontakti kassi fekaalidega saastunud esemetega ja materjalidega (kassiliiv, pinnas, muld aias või lillepotis) või kanda sellel ajal kindaid. |
| Saastunud vesi ja toiduained | Mitte juua töötlemata vett, mis võib olla saastunud ootsüstidega; pesta puu- ja juurvilju (sh lehtsalatit jms) hoolikalt enne tarvitamist; püüda vältida köögis ristsaastumist ehk parandada köögis toiduainete käitlemishügieeni. |

Tabel 2. Peamised ettevaatusabinõud, kuidas vältida kokkupuudet toksoplasmoositekitajaga ehk esmased ennetusvõtted seronegatiivsetele rasedatele kongeniitalse toksoplasmoosi ärahoidmiseks (6, 10, 16).

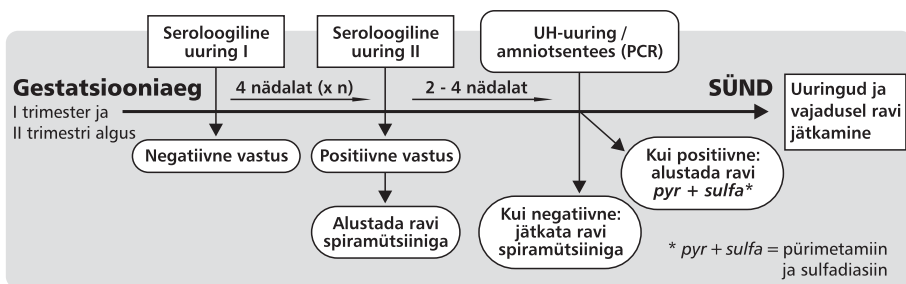
- Vastsündinu diagnoosimisel tuleb arvestada, et *T. gondii* vastaste IgG antikehade leid vereseerumis ei näita kindlalt, et laps on haigestunud kongeniitalsesse toksoplasmoosi. Pigem viitab see sellele, et ema on olnud kokkupuutes haigustekitajaga ja on olnud potentsiaalne risk loote nakatumiseks (15). Samuti võib puududa või hilineda IgM antikehade leid, eriti juhul, kui viidi läbi antenataalset ennetavat ravi. Kui on võimalik analüüsida vastsündinu tserebrospinaalvedelikku, siis IgM antikehade leid või PCR-analüüsi positiivne tulemus kinnitab kongeniitalse toksoplasmoosi diagnoosi (10).

Olulisim riskirühm on seronegatiivsed naised, kes planeerivad rasedust või on juba lapseootel. Kuna Eestis rutiinset antenataalset sõeluuringut toksoplasmoosi suhtes läbi ei viida, tuleks arvestada, et kuni pooled tulevastest emadest võivad meil olla seronegatiivsed (4). Seega on otstarbekas anda noortele naistele põhjalik ülevaade ohtudest, mis kaasnevad

toksoplasmoosi esmanakatumisega raseduse ajal ja samuti anda detailseid juhiseid, kuidas vältida võimalikku kokkupuudet haigustekitajaga (tabel 2).

RAVI

Üldiselt ollakse arvamusel, et ema esmanakatamise varajane avastamine ja ravi spiramütsiiniga (1,5 g 2 korda päevas) kuni sünnituseni vähendab tunduvalt, isegi kuni 60%, parasiidi lootele ülekandumise riski (13, 17). Mitteteratogeenne spiramütsiin, mis kontsentreerub platsentas, vähendab *T. gondii* edasikandumise tõenäosust, kuid ei ravi nakatunud loodet. Loote nakatumist on võimalik kinnitada ultraheli leiu ja/või amnionivedelikust tehtud PCR-analüüsiga. Sel juhul on vajalik ravi pürimetamiini ja sulfadiasiiniga (joonis 3). Kuna pürimetamiin on teratogeenne, saab sellega ravi alustada peale 14. rasedusnädalat. Vastsündinul diagnoositakse kongeniitalse toksoplasmoosi üldseisundi



Joonis 3. Soovitav kongenitaalse toksoplasmoosi diagnoosimise ja ravi algoritm (20, modifitseeritud).

hindamise, neuroloogilise, oftalmoloogilise ja immunoloogilise uuringu, pea ultraheli- ja kompuuterruuringu ning verest ja liikvorist tehtud PCR-analüüside alusel. Kongenitaalse toksoplasmoosi diagnoosiga vastsündinut soovitatakse ravida pürimetamiini ja sulfadiasiiniga kuni esimese eluaasta lõpuni (10, 18, 19, 20). Olulisim kõrvaltoime pürimetamiini ja sulfadiasiini ravil on foolhappe sünteesi inhibeerumine ja vereloomehäirumine, mille vältimiseks tuleb samaaegselt manustada foliinhapet ehk leukovoriini (14, 21). Naisi, kellel *Toxoplasma gondii* infektsiooniga kaasneb HIV-infektsioon, on soovitatav ravida kogu raseduse vältel spiramütsiiniga või siis alates teisest trimestrist pürimetamiini ja sulfadiasiiniga (14).

KOKKUVÕTTEKS

1. Kuiigi kaasasündinud toksoplasmoosi diagnoosiga vastsündinute arv on Eestis väga väike, ei tohi unustada võimalust, et see haigus on jäänud diagnoosimata, seda nii diagnoosimise keerukuse kui ka sümptomite hilisema ja ebaselge avaldumise tõttu.
2. Tõhusaim ennetusvõte kongenitaalse toksoplasmoosi ärahoidmiseks oleks tulevaste emade rutiinne seroloogiline sõeluuring raseduse esimesel trimestril, samas Eestis ei ole see nii väikese haigusjuhtude arvu puhul kulupõhiselt otstarbekas.
3. Erinevates riikides läbiviidud uuringud näitavad, et õigeaegne kongenitaalse toksoplasmoosi diagnoosimine lootel ja/või vastsündinul ning järgnev ravi vähendavad nii haiguse raskusastet vastsündinul kui ka

kahjustuste väljakujunemise määra lapse hilisemas arengu vältel (10, 15).

4. Paremaks saab muuta ka teavitustööd noorte naiste/tulevaste emade ja rasedate rühmas järgmistel teemadel: kongenitaalne toksoplasmoos; toksoplasmoosi nakatumine raseduse ajal ja sellega kaasnevad ohud lootele; kuidas vältida toksoplasmoosi nakatumist nii enne rasedust kui ka raseduse ajal (tabel 2).

Autori kontakt: marika.mass@ut.ee

LISA Toksoplasmoosi (sh kongenitaalse vormi) diagnoosimiseks pakutavaid analüüse Eestis

- Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabor: *Toxoplasma gondii* vastased antikehad (IgM, IgG, IgA)
<http://www.kliinikum.ee/yhendlabor/images/stories/kasiraamat/T/toxoplasma%20gondii%20vastased%20antikehad.pdf>
- Ida-Tallinna Keskaigla Kesklabor (lisaks antikehade määramisele, ka IgG aviiduse määramine): *Toxoplasma gondii* vastased antikehad (IgM, IgG, IgA); *T. gondii* vastase IgG aviidus seerumis
<http://www.itk.ee/upload/files/Kesklabori-kasiraamat/Toxo-antikehad.pdf>
- Quattromed HTI Laborid OÜ.
<http://www.quattromed.ee>. Lisaks antikehade tuvastamisele määratakse ka *Toxoplasma gondii* spetsiifilise DNA esinemist (*T. gondii* DNA) amnionivedelikust, liikvorist, silma-materjalist.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Barragan A, Sibley LD. Migration of *Toxoplasma gondii* across biological barriers Trends Microbiol 2003; 11(9): 426-30.
2. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363(9425): 1965-76.
3. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Rev 1998; 11(2): 267-99.
4. Birgisdóttir A, Asbjörnsdóttir H, Cook E, Gislason D, Jansson C, Olafsson I, Gislason T, Jogi R, Thjodleifsson B. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Sweden, Estonia and Iceland. Scand J Infect Dis 2006; 38(8): 625-31.
5. Infections During Pregnancy. <http://www.perinatology.com/exposures/infectionlist.htm#Toxoplasmosis>.
6. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. BMJ 2000; 321(7254): 142-7.
7. Carlier Y, Truysens C, Deloron P, Peyron F. Congenital parasitic infections: a review. Acta Trop 2012; 121(2): 55-70.
8. Bénard A, Petersen E, Salamon R, Chêne G, Gilbert R, Salmi LR; European Toxo Prevention Study Group (EUROTOXO). Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. Euro Surveill 2008; 13(15). pii: 18834.
9. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M; European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 136(2): 137-45.
10. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2012; 10(7): 815-28.
11. Lopes-Mori FM, Mitsuka-Breganó R, Capobiango JD, Inoue IT, Reiche EM, Morimoto HK, Casella AM, Bittencourt LH, Freire RL, Navarro IT. Programs for control of congenital toxoplasmosis. Rev Assoc Med Bras 2011; 57(5): 594-9.
12. Lappalainen M, Sintonen H, Koskiniemi M, Hedman K, Hiilesmaa V, Ammälä P, Teramo K, Koskela P. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. Scand J Infect Dis 1995; 27: 265-72.
13. Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model PLoS Negl Trop Dis 2011; 5(9): e1333.
14. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis 2008; 47(4): 554-66.
15. Kaye A. Toxoplasmosis: diagnosis, treatment, and prevention in congenitally exposed infants. J Pediatr Health Care 2011; 25(6): 355-64.
16. Kijlstra A, Jongert E. *Toxoplasma*-safe meat: close to reality? Trends Parasitol 2009; 25(1): 18-22.
17. Couvreur J, Desmots G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. J Antimicrob Chemother 1988; 22 Suppl B: 193-200.
18. Van Kessel K, Eschenbach D. Infectious diseases in pregnancy. Toxoplasmosis in Pregnancy. Glob. libr. women's med 2012 http://www.glowm.com/?p=glowm.cml/section_view&articleid=187.
19. Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, Nowakowska D, Castagno R, Rolland M, Wallon M, Franck J, Bongain A, Monnier-Barbarino P, Assouline C, Cassaing S. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 135(1): 53-7.
20. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104(2): 320-44.
21. Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Hansen SH, Dalhoff K, Petersen E. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. Eur J Pediatr 2006; 165(1): 19-25.