

Oküler Toksoplazmozis: Epidemiyoloji, Bulaş Yolları, Patogenez, Popülasyon Biyolojisi, Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi

Ocular Toxoplasmosis: Epidemiology, Transmission, Pathogenesis, Population Biology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment

Murat HASANREİSOĞLU¹, Şengül ÖZDEK²

ÖZ

Toksoplazma dünya çapında en sık rastlanan parazitik zoonozlardan biri olma özelliğine sahiptir. Oküler toksoplazmozis ise üveitlerin en sık sebeplerinden bir tanesidir. Toksoplazma tanımlanmasının üzerinden 100 yıldan fazla bir zaman geçmesine rağmen, halen hakkında yeni klinik gözlemler ve laboratuvar bulguları ortaya çıkmaktadır. Bütün bu yeni gelişmeler ışığında oküler toksoplazma hakkındaki bütün kavramlar tekrar bir değerlendirilmeye tabi tutulmaktadır. Bu derlemede oküler toksoplazma patofizyolojisindeki gelişmeler incelenmekte ve hastalığın klinik bulguları, tanı ve tedavisi literatürdeki yeni bilgiler ışığında yeniden irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oküler toksoplazmozis, hayat döngüsü, üveit, tanı, tedavi.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is one of the most common parasitic zoonoses world-wide and ocular toxoplasmosis is one of the frequently identified causes of uveitis, It has been more than 100 years since *Toxoplasma gondii* was initially described, however there are recent clinical observations and laboratory findings which have led to a reassessment of many concepts about ocular toxoplasmosis. This review examines those developments in the pathophysiology of the disease and reassesses the relevant literature about the clinical manifestations of infection, diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis.

Key Words: Ocular toxoplasmosis, life cycle, uveitis, diagnosis, treatment.

- 1- M.D., Gazi University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, Beşevler, Ankara/TURKEY
HASANREİSOĞLU M., rmurat95@yahoo.com
- 2- M.D. Professor, Gazi University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, Beşevler, Ankara/TURKEY
ÖZDEK Ş., sozdek@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 11.12.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 18.12.2013
Ret-Vit 2013;21:235-246

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Murat HASANREİSOĞLU
Gazi University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology,
Beşevler, Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 202 63 15
E-Mail: rmurat95@yahoo.com

GİRİŞ

Toksoplazmozis neredeyse yüzyılı aşkın süredir bilinen bir hastalık olmasına rağmen günümüzde hala araştırmacıları hayrete ve şaşkınlığa düşürmeye devam etmektedir. İçinde bulunduğumuz dekatta hastalığa olan ilgi tekrar canlanmaktadır. 1980'lere kadar, 1950 ve 1960'larda öne sürülen tezler ve spekülasyonlar araştırılmadan bir gerçeklik olarak kabul edilmiş ve üzerinde tartışılmamıştır. Yeni yapılan araştırmalar özellikle oküler toksoplazmozis (OT) hakkında bilinen, geniş çaplı kabul görmüş bilgilerin doğru olmadığını önermekte ve eski kavramların tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadırlar. Bütün bu nedenlerle toksoplazmanın oküler bulgularının, hastalığın bulaş yollarının, presentasyonun ve tedavisinin dünya çapında bir yeniden değerlendirilmeye tabi tutulduğu izlenmektedir.

Toksoplazma Gondi (*T. gondi*) dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini enfekte ettiği düşünülen ubikuitöz hücre içi bir protozoan parazittir. *T. gondi* sıcakkanlı hayvanların birçok türünü enfekte edebilen önemli bir zoonotik ve hayvansal bir patojendir. Birçok konakta konjenital enfeksiyonlara ve abortuslara neden olmaktadır. Buna ek olarak sıklıkla ensefalite, koryoretinite neden olmakta, immün yetmezliği olanlarda, özellikle de, HIV/AIDS hastalarında ise sistemik enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

T. gondi, yaklaşık 100 sene önce ilk olarak Nicolle ve Manceaux (1908) tarafından bir Kuzey Afrika rodentinin dokularında tanımlanmıştır. Nicolle ve Manceaux¹ bu türe, yay benzeri şekilden ötürü (Yunanca: tokso=yay; plazma=mahluk) Toksoplazma ismini takmışlardır. Toksoplazmanın doku kistlerini de içeren diğer formları Frenkel and Friedlander'in de içlerinde bulunduğu bir çok araştırmacı tarafından fark edilmiştir.² Ancak bu parazitin Frenkel ve ark.,³ tarafından bir koksidiyan olduğunun anlaşılması 1960'ları ve 1970'leri bulmuştur. Toksoplazmanın yol açtığı oküler hastalık insanda ilk kez 1923 yılında Çekoslovakyalı oftalmolog Janku⁴ tarafından konjenital enfeksiyonu olan bir infantta tanımlanmıştır. Daha sonra 1939' da Wolf ve ark.,⁵ insanda koryoretiniti saptamışlardır.

Ülkemizde, toksoplazmozis ilk kez 1950'de Akçay ve ark.,⁶ tarafından bir köpekte saptanmış olup, ilk insan enfeksiyonu 1954'de Ünat ve ark.,⁷ tarafından tanımlanmıştır. Türk oftalmoloji literatüründe ilk OT olgusu 1964'te Tüzmen⁸ tarafından yayınlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

İnsan dahil bütün memelileri ve bütün kuşları enfekte edebilen *Toxoplasma gondii* dünyada yaygın olarak bulunan zorunlu hücre içi parazittir.

Prevalansı yaşam tarzına, yiyecek alışkanlığına, evde kedi besleme durumuna ve coğrafik konuma bağlı olarak farklılık gösterir. Kuzey iklimli ülkelerde yaşayan erişkinlerin %10'unu ve Akdeniz ve tropikal ülkelerde yaşayan erişkinlerin yarısından fazlasını enfekte ettiği düşünülmektedir.⁹

Ülkemizde küçük bir bölgede yapılan popülasyon bazlı çalışmada, Toksoplazma seroprevalansı 7-50 yaş grubunda %30 olarak bulunmuştur.¹⁰ Ülkemizin değişik bölgelerinde gebelerde yapılan çalışmalarda ise seroprevalans oranları yaklaşık %30-70 arasında değişmektedir (Tablo 1)¹¹⁻¹⁷. Seroprevalans Doğu ve Orta Anadolu'da muhtemelen az pişmiş ve pişmemiş et (özellikle de çiğ köfte) ve iyi yıkanmamış sebze tüketimi nedeniyle daha yüksek bulunmaktadır. Bu veriler ülkemizde toksoplazma enfeksiyonunun yüksek olduğunu açıkça göstermektedir. Ülkemizde oküler toksoplazmozisin epidemiyolojisi çok iyi bilinmese de, yapılan klinik çalışmalarda enfeksiyöz üveitli Türk erişkin ve pediatrik hasta grubunda en önde gelen etkenlerden birisi olduğu açıkça görülmektedir.^{18,19} Ankara merkezli bir referans kliniğinde yapılan çalışmada toksoplazmozisin tüm üveit vakalarının %7.3'ü olduğu görülmüştür.¹⁸ Tutkun ve ark.,²⁰ da İstanbul'daki referans hastanelerinde bu oranı %7.2 olarak vermektedirler.

Tablo 1: Ülkemizde değişik bölgelerindeki gebelerde Toksoplazma seroprevalansını araştıran çalışmaların karşılaştırılması.

Çalışmalar	Bölge	Toksoplazma Seropozitifliği (%)
Ertug ve ark. ¹¹	Aydın	30.1
Yılmaz ve ark. ¹⁷	Afyon	30.7
İnci ve ark. ¹³	Kayseri	33.4
Karabulut ve ark. ¹⁴	Denizli	37
Ocak ve ark. ¹⁵	Hatay	52.1
Harma ve ark. ¹²	Urfa	60.4
Tekay ve ark. ¹⁶	Urfa	69.5

BULAŞ YOLLARI VE PATOGENEZ

T. Gondi'nin bütün konakları için enfeksiyöz olan üç safhası bulunmaktadır: Takizoidler, bradizoitler ve ookistler. *T. Gondi*'nin insanlara bulaşının genellikle bradizoitleri içeren doku kistlerinin oral alımı ile olduğu bilinmektedir.

Ancak bulaşın kedi barsaklarındaki seksüel döngünün bir ürünü olan sporozoit içeren ookistlerin yenmesi ile de olabileceği de bilinmektedir. Klasik olarak az pişmiş et, özellikle de domuz ve koyun eti tüketimi toksoplazma enfeksiyonunun kazanılmasında majör risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Gelişmiş hayvancılık yöntemlerinin yanında, az pişmiş et tüketimine karşı artan duyarlılık, son yıllarda toksoplazma prevalansında dünya çapında azalmaya neden olmuştur.⁹

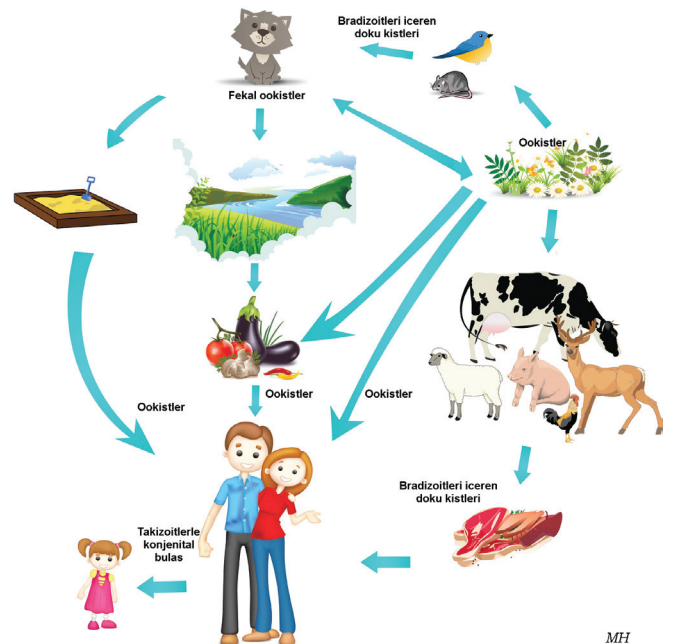
Ağız yoluyla alındıktan sonra doku kistleri veya ookistler konak hücrelerini istila ederler ve takizoitlere dönüşürler. Konak hücreleri içinde hızla bölünen bu takizoitler, konağın immun cevabı ile birlikte (İnterferon- γ 'ya bağlı mekanizmaların büyük ölçüde rolü ile) bu enfeksiyonun klinik bulgularını ortaya çıkarırlar. Takizoitler hilal şeklinde 2x6 μ m büyüklüğündedir. Bunlar aseksüel olarak tekrarlayan endodijeni ile konak hücre duvarı parçalanana kadar çoğalırlar. Sayısı bilinmeyen birçok bölünmeden sonra T. Gondii takizoitleri hastalığın bir diğer evresi olan doku kistlerine dönüşürler. Bu doku kistlerinin ince elastik duvarları vardır ve büyüklükleri 5 ile 70 μ m arasında değişmektedir. Bunlar, içlerinde birkaç tanelen yüzlercesine kadar sayıda bradizoitleri (7x15 μ m) bulunduran, karbonhidrattan zengin, parazit geçirgen bir duvara sahip kistlerdir.²¹ Bu kistler takizoitler tarafından tetiklenen güçlü immün cevaba dayanıklıdır. Bu kistlere dönüşüm organizmanın stres altında bırakılması ile artırılabilir. Bu stresin kaynağı takizoitlere karşı gelişen immün cevap olabilir. Doku kistleri konakta, konağın yaşamı boyunca kalabilir. Eğer kişi immün yetmezliğe girerse, bu doku kistleri veya lokal enfeksiyonların gelişimi için bir rezervuar vazifesi görebilirler. Doku kistleri akciğer, karaciğer ve böbrekler gibi iç organlarda gelişebilirlerse de, daha sık olarak beyin, göz, iskelet ve kalp kasları gibi musküler ve nöral dokularda gelişmektedirler. Duvarları intakt olan doku kistleri büyük ihtimalle zararsızdır ve konakta ömür boyu bu şekilde kalabilirler.²²

T. gondii'nin ookistleri sadece vahşi veya evcil kedilerde meydana gelirler. Kediler takizoitleri, bradizoitleri veya ookistleri yedikten sonra ookistleri dökmeye başlarlar. Ancak takizoitleri veya ookistleri yedikten sonra kedilerin %50'si ookist dökerken, doku kisti yiyen kedilerin hemen hepsi ookist dökerler. Doku kistlerinin duvarı kedi tarafından yendikten sonra mide ve barsaklarında bulunan proteolitik enzimlerle sindirilir ve bradizoitler serbest kalır. Bu bradizoitlerden bazıları barsak lamina propriasına penetre olurlar ve takizoit formunda çoğalmaya başlarlar. Bu şekilde T. gondii saatler içinde extraintestinal dokulara yayılabilmektedir. Bu arada kedinin ince barsak epitelyal hücrelerinde kalan bradizoitler yeni parazit jenerasyonlarının gelişimini başlatırlar. Doku kistlerinin kedi tarafından yenmesinden 2 gün sonra seksüel döngü başlar. Dişi gametin erkek gamet tarafından döllenmesinden sonra, fertilize gamet etrafında ookist duvar oluşumu başlar. Bu ookistler olgunlaşınca, barsak epitel hücrelerinin rüptürü ile lümene atılırlar.

T. gondii kedilerin intestinal ve extra intestinal dokularında en az birkaç ay fakat büyük ihtimalle ömür boyu olarak kalırlar.²³

T. gondii'nin yıllarca yiyecekler ve toprak yoluyla yayıldığı bilinmekteydi. Su kaynaklı toksoplazmozisin farkedilmesi ise bu hastalığın epidemiyolojisine farklı bir bakış açısı getirmiştir. Ookistler toprakta yıllarca sağ kalabilmektedirler, bununla birlikte bu ookistlerin yağmur ve kar suları ile topraktan su kaynaklarına doğru yer değiştirmesi hiç de mantık dışı değildir.²⁴ Ayrıca Dubey ookistlerin soğuk sularda 54 aya kadar sağ kalabildiklerini göstermiştir.²³ Bütün bu veriler filtre edilmemiş, T. gondii ile enfekte suyun içilmesinin enfeksiyona yol açabileceğini göstermektedir. T. gondii ookistleri 10-12 μ m büyüklüğündedirler, ve bu büyüklükteki veya daha küçük parazitlerin normal işleyen, filtreleme öncesi koagülasyon, flokülasyon ve çökertme işlemlerini kullanan modern su filtreleme sistemlerinde hiçbir sorun olmadan temizlenmesi gerekir²⁵, fakat küçük su sistemleri veya tam çalışmayan su filtreleri bu temizleme işlemini yerine getiremeyebilir. Su kaynaklı Toksoplazmozis bugüne kadar değişik coğrafi bölgelerde meydana gelen birçok salgından sorumlu tutulmuştur.

Bunlara bir örnek Brezilya'nın bir bölgesinde aynı rezervuardan su kullanan bir bölgede 155 kişide meydana gelen toksoplazma enfeksiyonlarıdır. Burada yer altı su tanklarından birinin üstünün iyi kapatılmadığı ve bu tank üzerinde bir kedi ailesinin yaşadığı saptanmıştır. Bu tanklardan alınan örneklerde PCR ve bioassay çalışmaları ile T. gondii saptanmıştır, ayrıca bu bölgede kedilerde toksoplazmanın endemik olduğu ve yakalanan 58 kedinin %85'inin toksoplazma antikoru içerdiği saptanmıştır.²⁶



Resim 1: Toksoplazmanın yaşam döngüsü.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *T. gondii*'nin birçok deniz memelisinde de mevcut olduğu bildirilmektedir. Bu veriler bize deniz suyunun da bu parazit ile kontaminasyonunun sanılandan daha sık olduğunu düşündürmektedir.²⁷ Resim 1'de toksoplazmanın yaşam döngüsü özetlenmektedir.

T. GONDII'NİN POPÜLASYON BİYOLOJİSİ

Sonuçlanan genetik analizler bize Avrupa ve Kuzey Amerika'daki suşların büyük kısmının esas olarak 3 farklı genotipik gruba dahil olduğunu göstermiştir (Tip I, II, III).^{28,29} Son zamanlarda dünyanın farklı bölgelerinde (özellikle Brezilya'da) yapılan bazı çalışmalarda atipik (tip IV ve V) ve karışık enfeksiyonlara rastlanmıştır. Bu veriler bir bakıma re-enfeksiyonları ve son zamanlarda yayınlanan makalelerde vurgulanan, kanlarında dolaşan IgG antikoruna olsa bile, kadınların Toksoplazmayı fetuse geçirebilmelerini açıklayabilir.

Bir başka merak uyandıran bulgu ise toksoplazma seroprevalansının aynı olduğu bölgelerde oküler toksoplazma prevalansındaki farklılıklardır. Bu suşlarda çeşitlilik aynı zamanda farklı oküler prevalansları, farklı ülkelerdeki farklı popülasyonlarda ki hastalık şiddetini ve retinal patojeniteyi açıklayabilir.³⁰

Belli bazı *T. Gondii* suşlarının fare modellerinde diğer suşlara göre daha fazla virulansa sahip olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bazı araştırmacılar yeni ve yüksek virulansa sahip suşları "RH tipleri" olarak sınıflandırmaktadırlar. Bunu, Sabin'in 1939 yılında izole ettiği, iyi karakterize edilmiş RH suşunu temel alarak yapmaktadırlar. Farelerde yapılan çalışmalarda, hemen bütün RH ile tiplendirilmiş ve virulan olan suşların Tip I ve non virulan suşların ise tip II veya tip III olduğu bulunmuştur.²⁸ Her ne kadar farelerde yapılan çalışmalarda Tip I ile diğer iki suş arasında dramatik bir virulans farkı bulunmuşsa da, bu farklılığın diğer konaklarda da aynı şekilde olacağını bir garantisi olmadığı aşikârdır. Virulansın değişkenliği, bir türde çok ciddi hastalık yapan bir suşun, diğer bir tür için benign olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

İnsanlarda suşlara ait bilgiler esas olarak 3 ana grup hasta popülasyonu için mevcuttur: AIDS'li veya immun-yetmezliği olan yetişkinler; yenidoğandaki konjenital enfeksiyonlar; immun-yeterli erişkinlerdeki şiddetli oküler enfeksiyonlar. Bu üç grup içinde şiddetli oküler enfeksiyonları içeren grup, farklı suşların farklı hastalık seyri ile ilişkili olduğu hipotezini kuvvetli şekilde destekleyen az sayıda durumdan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar sağlıklı bireylerde gözükten şiddetli oküler hastalıkta tip II ve tip III suşlarına hiç rastlanmadığını göstermiştir.³¹

Bunların yerine ise, tip I, tip IV veya tamamen yeni tiplere rastlanmıştır. Benzer şekilde Kanada³² ve Brezilya'da³³ sağlıklı kişilerde görülmüş olan akut toksoplazmozis salgınlarında elde edilen verilerde, şiddetli oküler hastalığın görüldüğü hastalarda özellikle tip I suşlarına rastlandığı bildirilmiştir. ABD' deki hayvanlarda tip II ve tip III suşlarının baskın olduğu düşünüldüğünde²⁸, immun sistemi sağlıklı işleyen bireylerin, farelerde virulanslarının düşük olduğu gösterilmiş olan bu iki suşa karşı kendini savunabildiği, fakat fare-virulan suşlardan olan tip I' e ve diğer nadir görülen atipik suşlara karşı daha çaresiz kaldığı düşünülmektedir. Bu nedenle farelerde yüksek virulans gösteren tip I suşunun, insanlarda da, en azından oküler hastalık göz önüne alındığında daha fazla virulansa sahip olduğu söylenebilir.

Fekkar ve ark.,³⁴ Fransa'da 20 OT hastasının oküler sıvı örneklerini incelemiştir. Bu çalışmadaki veriler de literatürdeki diğer yayınlarla³¹ benzerlik göstermektedir. İmmün-yetmezlikli hastalarda sadece tip II suşlarına rastlanmış, tip II olmayan suşlar ise sadece immun-yeterli hastalarda bulunmuştur. Yalnız diğer çalışmalardan farklı olarak, immun-yeterli hasta grubunda da tip II suşlarına rastlanmıştır. Bu da immünsistemi sağlıklı hastalarında tip II suşları ile enfekte olabildiği sonucunu doğurmuştur.³⁴

Sonuç olarak *T. gondii*'nin popülasyon biyolojisinin anlaşılması enfekte eden organizmanın tipi temel alınarak enfeksiyonun gidişatı ve kliniği üzerine tahmin yürütmemize imkan sağlayabilir.³⁵ Örneğin seropozitif AIDS hastalarının tümünde toksoplazma enfeksiyonu görülmemekte, sadece belli alt tiplerle enfekte olanlarda toksoplazma enfeksiyonu görülebilmektedir. Benzer olarak hamilelik sırasındaki serokonversiyonların hepsi fetusta enfeksiyona yol açmamaktadır. Bu durum farklı suşların plasental bariyeri geçmede gösterdiği değişkenlikle açıklanabilir. Popülasyon biyolojisi üzerine çalışmalar ilerledikçe suş tipleri ile hastalık arasındaki korelasyonlar hem sayıca artacak hem de daha doğru olacaktır. Hastalığın kendi kendini sınırlayıcı olacağını öngörüldüğü durumlarda tedavi daha konservatif, diğer durumda ise daha agresif olabilecektir. Bu bilgiler, hastalar ve onları tedavi eden hekimler için, en doğru tedavi planlamasının yapılmasında paha biçilemez değerde olacaktır.

KLİNİK GÖRÜNÜM

a. Konjenital Oküler Toksoplazmozis: Son dekadlarda, genel olarak toksoplazmosise bakıştaki farklılıklara paralel olarak konjenital toksoplazmosise (KT) de yeni konseptler gelişmektedir.

Bu anlayış değişimleri esas itibarı ile dünyanın değişik bölgelerinde değişik T. Gondii suşlarının bulunduğuna dair kanıtların ortaya çıkmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.²⁸ Bu yeni gelişmeler ışığında KT'nin insanlarda esas olarak 4 yolla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu yollardan birincisi, primer toksoplazma enfeksiyonunu gestasyon süreci içinde geçiren anne adayından T. gondii'nin fetusa geçişi ile ortaya çıkan KT' dir.³⁶ Genel kanı gebelik ilerledikçe fetal enfeksiyonun ortaya çıkma ihtimalinin arttığı ancak şiddetli hastalık ortaya çıkma ihtimalinin azaldığı yönündedir.^{36,37} Fakat bunun bir istisnası olarak atipik genotipik suşlarla oluşan fetal enfeksiyonun daha şiddetli olduğu ve buna paralel olarak tipik suşların aksine bu atipik suşlarla üçüncü trimesterde dahi şiddetli fetal enfeksiyonun ortaya çıkabildiği düşünülmektedir.³⁸

İkinci geçiş yolu gebelikten hemen önce enfekte olan anneden olan yoldur. Burada anne adayı enfeksiyonu gebelikten birkaç ay önce kazanmakta fakat gebelik sürecinde de devam eden parazitemi sebebi ile fetal bulaş gerçekleşmektedir.^{39,40} Bu ikinci bulaş yolu üzerine ve parazitemi süresi üzerine atipik ve tipik suşların etkileri arasındaki farklar hakkında çok az şey bilinmektedir. Üçüncü geçiş yolu ise HIV ile enfekte annelerde veya sistemik lupus eritematozus ve maligniteler sebebiyle immun fonksiyon bozukluğu gösteren annelerde T. Gondii'nin gerçek reaktivasyonu sonucu fetal bulaşın gerçekleşmesidir.⁴¹

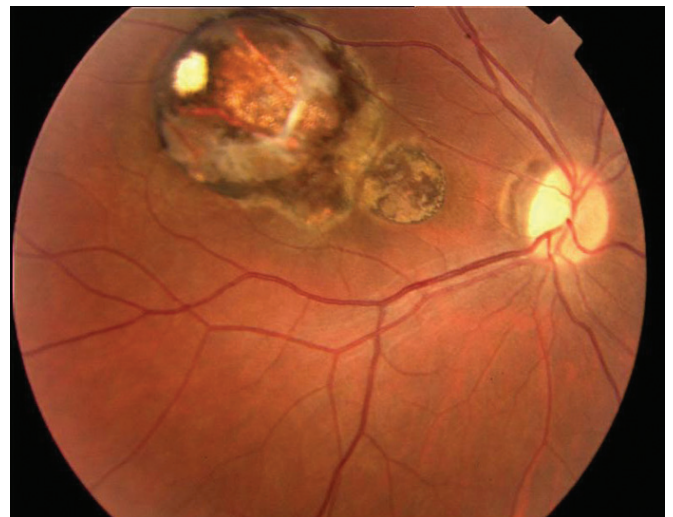
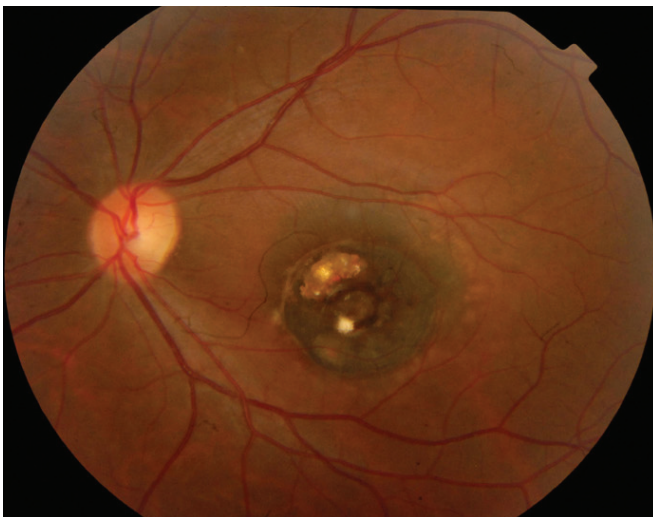
Dördüncü ve son yıllarda kabul gören geçiş yolu, tipik bir T. gondii suşu için antikor bulunduran annenin atipik bir suşla gebeliği sırasında karşılaşması sonucu enfekte olması ve bu atipik suşu fetusa geçirmesi esasına dayanmaktadır.⁴²⁻⁴⁵ Bu vakalar genelde Tip 2 suşların hakim olduğu ülkelerde yaşayan annelerin, atipik T.gondii suşlarının bulunduğu ülkelere ziyareti veya o ülkelere gelen ürünlerin tüketimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu dördüncü bulaş şekli genel kabul gören toksoplazma enfeksiyonunu hamilelik öncesi geçirmiş annenin re-enfeksiyona karşı immunitesi olduğu inancına aykırı bir bulaş şekli olarak ortaya çıkması açısından önem arz etmektedir. Çünkü maternal tarama testlerinin temeli bu genel kabul gören görüş üzerine kurulmuştur.

Enfekte yenidoğanların büyük kısmı hiçbir klinik bulgu göstermemesine rağmen çocukluk çağı ve adolesansta en sık görülen bulgu olan retinokoroidite bağlı ciddi görme kaybı yaşama tehlikesi altındadırlar.^{46,47} Bu ve toksoplazmaya bağlı diğer oküler lezyonlar konjenital toksoplazma enfeksiyonu geçirmiş çocukların %80'inde ileri yaşlarda ortaya çıkabilmektedirler.⁴⁸⁻⁵⁰ Yine bu çocuklarda gelişebilen bilateral ve maküler hastalık tablosu ciddi morbiditeye sebep olabilmektedir.⁵¹

Kodjikian ve ark.,⁵¹ 430 konjenital toksoplazmozis olgusunu oküler bulgular yönünden inceledikleri çalışmalarında retinokoroidite eşlik eden diğer oküler patolojilerin bazılarının retinokoroidite bağlı olduğunu bazılarının ise direkt veya tesadufi olarak yalnızca konjenital toksoplazmozis ile ilişkili olduğunu görmüşlerdir.

Retinokoroiditten sonra en sık gözükten oküler patoloji strabismus olmaktadır.⁵¹⁻⁵⁴ Bu olguların çoğunda strabismus düşük görme düzeyleri ile ilişkili olarak bulunmakta, bu düşük görme düzeyleri ise genellikle maküler lezyonlar nedeniyle oluşmaktadır. Optik atrofi toksoplazmik papillit kaynaklı olabilmekte, koryoretinal lezyonların yokluğunda kolaylıkla atlanabilmektedir. Retinan dekolmanı, neovasküler glokom, koroidal neovaskularizasyon gibi bulgular koryoretinal odak varlığında ortaya çıkabilmektedir. Vitreal inflamasyonla beraberlik gösteren koryoretinal enflamasyon varlığında, sekonder traksiyonlar oluşabilmekte ve nihayetinde traksiyonel retina dekolmanlarına yol açabilmektedirler.⁵⁵



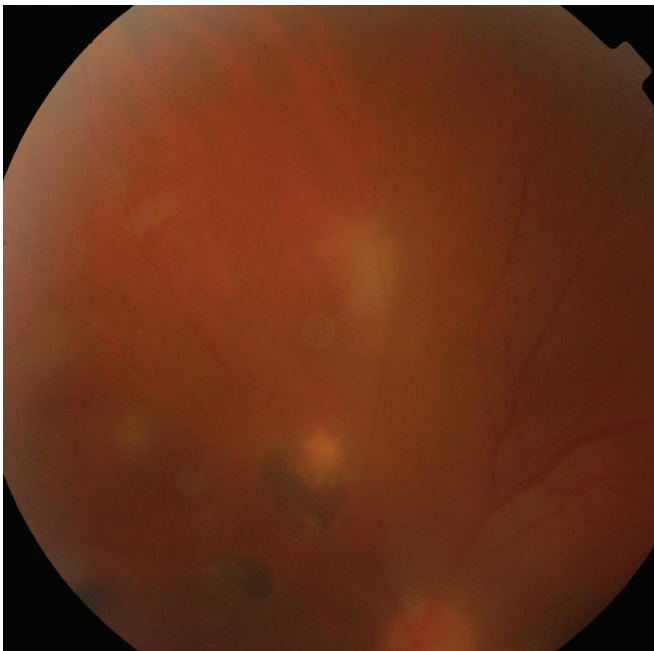
Resim 2: Konjenital oküler toksoplazmozis retinokoroidit skarı.

Mets ve ark.,⁵⁴ oluşabilecek kataraktın olguların 2/3'ünde tek taraflı olduğunu bildirmişlerdir. Mikrofthalmi ve iridosiklit ise direkt olarak konjenital toksoplazmozis sebebiyle ortaya çıkan bulgular olarak karşımıza çıkabilmektedir.

b. Edinsel Oküler Toksoplazmozis: Akut edin-sel sistemik toksoplazmozis genellikle subklinik ve asemptomatik seyrederek. En yaygın bulgu özellikle baş ve boyun bölgesinde geçici lenfadenopati olup %10-20 olguda soğuk algınlığını taklit eder.⁵⁶

Edinsel oküler toksoplazmozisde de karakteristik oküler lezyon konjenital oküler toksoplazmozisde olduğu gibi, oftalmik muayenede gri-beyaz renkte gözük-en fokal nekrotizan retinokoroidittir. Her ne kadar ana lezyon retinokoroidit olsa da, vitrit, intermediate üveit ve ön üveit gibi inflamatuvar reaksiyonların bu tipik bulgudan önce gelişebileceği kesinlikle unutul-mamalıdır. Klasik aktif lezyonda tutulum yüzeysel retinada başlamakta, hastalık ilerledikçe retinanın tüm katları, koroid, vitreus ve hatta sklera tutula-bilmektedir. Vitreus inflamasyonu büyük tam kat retinit odağı varlığında daha şiddetli olabilmekte ve "sisteki araba farı" görünümü ortaya çıkabilmekte-dir.⁵⁷ Bu tipik lezyonun görünüşü, büyüklüğü, süresi ve şiddeti birçok faktöre göre değişkenlik gösterebil-mektedir (konak, parazit ve çevresel vs.).⁵⁸

Lezyon büyüklüğü 1/10 disk çapından iki retina kadranı büyüklüğüne kadar olabilmektedir. Lezyon sınırları başlangıçta retinal ödem sebebi ile silik ol-makta, daha sonra hastalık geriledikçe daha keskin hale gelmektedir. Bir süre sonra lezyon inaktive olur-ken, özellikle kenarlarında baskın olan pigmentas-yon ile atrofik bir skar halini almaktadır.⁵⁹



Resim 3: Edinsel oküler toksoplazmoziste aktif lezyon.

Bu toksoplazma lezyonlarının sayısı ve lokalizasyo-nu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. İmmunkompe-tan bireylerde çok sayıda inaktif skarlar olabilmekte beraber, çoğunlukla tek bir aktif lezyon gözük-tüğü bildirilmektedir. Bu lezyonun lokalizasyon olarak genellikle arka kutbu tercih ettiği bilinmektedir.⁶⁰ Multifokal lezyonlara genellikle immün yetmezlik-li bireylerde rastlanmaktadır.⁶¹ Yine bu lezyonların retinada dağılımının rastlantısal olmadığını iddia eden birçok yayın mevcuttur. Metz ve ark.,⁵⁴ 89 kon-jenital toksoplazmalı yenidoğanı inceledikleri çalış-malarında, olguların %58'inde lezyonun makulada olduğunu görmüşlerdir. Makulanın tüm retinanın sadece %5'i kadarını oluşturduğu göz önüne alındı-ğında konjenital olgularda lezyon lokalizasyonun-da maküler alanın seçildiğinden bahsetmek yanlış olmaz. Bu seçiciliğin sebebinin makula ve periferik retina arasındaki anatomik ve mikrovaskular fark-lardan kaynaklanabileceği öne sürülmektedir. Fakat maküler lezyon varlığı geleneksel olarak konjenital enfeksiyon lehine bir bulgu olarak değerlendirilse de, edinsel oküler toksoplazmada da maküler lezyonla-rın görüldüğü düşünüldüğünde konjenital ve edinsel oküler toksoplazmayı ayırmakta kullanılabilir ke-sin ve güvenilir bir belirteç olarak görmek doğru bir yaklaşım olarak görülmemektedir.

Toksoplazmalı olgularda hafif ön üveit olabileceği gibi, arka segment inflamasyonunu maskeleyebile-cek kadar şiddetli ön üveit mevcudiyeti de buluna-bilmektedir. Fuchs benzeri bir ön üveit tablosu geli-şebilmekte, ön segment enflamasyonu granulatöz veya non-granulatöz karakterde olabilmektedir. Tanının geciktiği olgularda geri dönüşümsüz arka ve ön iris sineşilerine sebep olabilmektedir. Yine iriste Koepe and Busacca nodullerinin mevcudiyeti olabil-mektedir. Ora serrata komşuluğunda ki koryoretinit-lerde de şiddetli ön üveit tablosu ortaya çıkabilmekte ve muayenelerde atlanabilmektedir. Oküler toksop-lazmozis göz içi basıncın (GİB) uveal enflamasyonun başlangıç evrelerinde yüksek seyredebileceği az sayıda üveit formundan biridir.^{62,63} Westfall ve ark.,⁶⁴ aktif toksoplazmik koryoretiniti olan olguların %33'ünde GİB'nın yükseldiğini izlemişlerdir. Toksoplazma üve-itlerinde GİB yükselmesinin etyopatogenezi net ola-rak bilinmemektedir. Yine şiddetli ön üveit varlığın-da pupiller blok, inflamatuvar membranlar, katarakt, glökom gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

OT'de damar tutulumu genelde venüler olup difüz veya segmenter vaskülit şeklinde aktif lezyon kom-şuluğunda veya uzağında ortaya çıkabilmektedir. Daha nadir olarak Kyrieleis arterialiti denilen özel bir nodüler arteriti şeklinde de ortaya çıkabilmekte-dir. Vasküler tıkanıklıklar, koroidal neovaskü-ler membranlar, ve vasküler şantlar daha nadir komplikasyonlardandır.⁵⁹

Toksoplazma lezyonları optik sinir yakın veya uzak komşuluğunda olabilmekte ve optik disk ödemi ile retinokoroidit beraberliğine rastlanabilmektedir. Öte yandan ani görme kaybı ve aferent pupil defekti ile karşımıza çıkabilen toksoplazmaya bağlı papilit tablosu ile de karşımıza gelebilmektedirler. Bu olgular optik atrofiye yol açtıklarında kalıcı ağır görme kayıplarına neden olabilmektedirler. Bu nedenle bu olgularda görme kayıplarını en aza indirmek amacı ile agresif bir tedavi protokolü izlenmelidir.

Punktat dış retinit tablosu oküler toksoplazmoziste nadirde olsa görülebilecek atipik klinik tablolardan birisidir. Multifokal, küçük, gri-beyaz lezyonlar şeklinde derin retina tabakalarında ve retina pigment epiteli düzeyinde tutulumla karakterizedir. Tablo'ya hafif vitrit ve ciddi optik sinir başı tutulumu eşlik eder. Bu atipik klinik form daha çok 1. ve 2. dekadlarda daha sık görülür ve olguların 1/3'ünde bilateral seyredir.⁶⁵ Bu punktata dış retinit tablosunu tanımlayan akut arka multifokal plakoid pigment epitelyopati (APMPPE), punktata iç retinopati (PIC), ve multifokal koroiditlerden ayırmak gerekir.

OT' de nadir olarak görülebilecek lezyonlardan biride sklerittir. Ciddi retinit ve koroidit varlığında komşu skleral inflamasyon oluşabilmektedir. Ancak sklerit aktif lezyona anatomik olarak uzak noktalarda da ortaya çıkabilmektedir. Ağır vitreus inflamasyonu ve/veya retinit varlığında sklerit ile başvuran hastalarda mutlaka akla getirilmelidir.⁶⁶

c. İmmünkomprime Hastalarda Oküler Toksoplazmozis: AIDS hastaları akut, reaktif lezyonların gelişimine yatkındırlar, özellikle de CD4- pozitif T hücre sayıları 250 hücre/mm³'nin altında olduğu zaman bu yatkınlığın arttığı bilinmektedir. Yine benzer şekilde çok yaşlılarda, lokal veya sistemik kortikosteroid alanlarda, sistemik immünsüpresif tedavi altındaki hastalarda da risk artmaktadır.⁶⁷ Bu tip olgularda tek veya çift taraflı multifokal ve diffüz retinokoroidite daha sık rastlanmaktadır. Bosch-Driessen ve ark.,⁶⁸ multifokal lezyonlara kortikosteroid alan hastalarda da daha sık rastlandığını göstermişlerdir. Aynı zamanda, T. Gondii'ye retina dışındaki dokularda(ön segment,koroid, sklera) sadece immünsüprese hastalarda rastlanmıştır. İmmünkompetan hastalarda reinokoroidit tablosu 1-2 ay içinde tedavi ile veya tedavisiz gerilerken, AIDS hasta grubunda aktif lezyonun tedavisiz spontan rezolasyonu mutad değildir. Yine bu hasta grubunda, nekrotizan herpetik retinopatiler ile karışabilecek kadar şiddetli ve yaygın retinal inflamasyon ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda toksoplazma lezyonların daha kalın, yoğun sarı beyaz görünümü, sınırlarının daha belirgin ve düz kenarlı olması ve hemoraji içermemesi sitomegalovirüs gibi viral retinit etkenlerinden ayırıcı tanısında önem arz etmektedir.

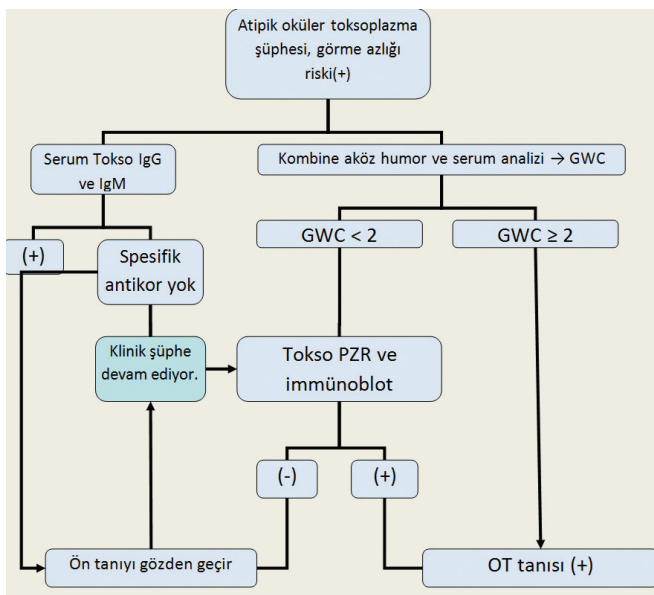
OKÜLER TOKSOPLAZMOZİSTE TANI

OT'nin tanısında altın standart halen klinik bulguların yorumlanması şeklindedir. Öte yandan OT'de klinik bulgular çoğu zaman son derece karakteristik olabilese de, OT'nin atipik bulgular ile prezentasyonu hiç de nadir değildir. Bu atipik bulgular ile OT tanısı deneyimli oftalmologlar tarafından bile atlanabilmektedirler. Bu durumda OT'nin klinik tanısının laboratuvar testleri ile su götürmez bir şekilde desteklenemediği günümüzde klinik tanının sensitivitesi ve spesifitesi hakkında soru işaretleri akla gelebilmektedir. OT'in tanısında ve kliniğinde serolojik testler çok fazla bir öneme sahip değildirler. Başlıca kullanım alanları negatif seroloji durumunda OT tanısının dışlanması şeklinde olmaktadır. Enfeksiyondan 1-2 hafta içinde Toksoplazmaya spesifik IgG serumda ortaya çıkmakta ve ömür boyu serumda varlığını sürdürebilmektedir. Toksoplazma IgG seropozitifliğine toplumda da sık rastlandığından OT tanısında önemi sınırlıdır. Toksoplazmaya spesifik IgM antikorları ise enfeksiyondan 1 hafta sonra serumda yükselmekte ve birkaç ay içinde azalmaktadırlar. Fakat akut enfeksiyondan yıllar sonra bile Toksoplazma IgM seropozitifliği olabildiği bilinmektedir. Bu nedenlerle akut OT tanısında sınırlı öneme sahiptirler. Yine spesifik IgA ve IgE düzeylerinin de akut enfeksiyon döneminde artış gösterdiği bilinmekte fakat değişken seropozitivite davranışlarına sahip olmaları nedeniyle OT tanısında kullanım alanları sınırlı kalmaktadır.⁶⁹ Ayrıca parazitin kendisi OT mevcudiyeti olan ve olmayan hastalarda bile periferik kanda saptanabilmektedir.⁷⁰ Dolayısıyla kandaki spesifik antikorların OT tanısında rolü sınırlı kalmaktadır.

Atipik OT olgularında veya fulminan seyirli diğer enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz antitelere benzeyen, yoğun vitreus opasitesi nedeniyle tanıya gidilemeyen, tedaviye istenilen yanıtın alınmadığı olgularda göz içi sıvıların incelenmesi OT tanısı koymada son derece faydalı olabilmektedir. Yapılan iki bağımsız çalışmada oküler sıvıları test etmenin arka üveitli olguların %25'inde klinik gidişi etkilediği saptanmıştır.^{71,72} Toksoplazmaya ait spesifik DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yardımıyla oküler sıvılarda saptanabilmektedir. Bu test nükleik asitleri saptamada hayli yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, toksoplazma tanısında standart bir PZR metodu kullanılmaması nedeniyle literatürdeki verilere bakarak kesin bir sensitivite ve spesifite değeri vermek mümkün olamamaktadır. Harper ve ark.,⁷¹ 133 enfeksiyöz arka üveit olgusunda yaptıkları çalışmada T.Gondii için sensitiviteyi %67 olarak bulmuşlardır. Bu sensitivite değerinin diğer enfeksiyöz arka üveitlerdekinden daha düşük olduğu fakat pozitif sonuçlar açısından aköz ve vitreus sıvılarından alınan örnekler arasında bir fark bulunmadığı şeklinde sonuçları ortaya koymuşlardır.

Klinik olarak OT tanısı almış immünokompetan olgularda aköz sıvıdan alınan örneklerde toksoplazma DNA'sı %30-40 oranında amplifiye edilebilirken,⁷³⁻⁷⁸ immün yetmezlikli olgularda bu oran %75'lere kadar çıkabilmektedir.^{74,78,79} Aköz sıvıların bir diğer alternatifi olan vitreus örneklerinin PZR ile incelenmesi, özellikle atipik OT olgularında önemli bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürdeki bazı çalışmalarda vitreus örneklerinde DNA amplifikasyon oranını %50 olarak vermektedirler. Bu sonuçlarla vitreus örnekleme OT tanısı için biraz daha duyarlı olduğu söylenebilir.^{72,80} Ancak aköz sıvıların elde edilmesinin çok daha kolay ve zararsız bir girişim olduğu unutulmamalıdır.

OT tanısında kullanılan bir diğer yöntemde Goldmann-Witmer katsayısının (GWC) hesaplanmasıdır. Bu katsayı oküler sıvılardaki spesifik immünglobinlerle (IgG) serumdakilerin oranlanması ile ortaya çıkmaktadır. 230 immünokompetan olgu üzerinden yapılan bir çalışmada, 25 OT olgusunda aköz sıvılarında GWC pozitifliği %95 iken, PZR testi pozitifliği %36 olarak bulunmuştur.⁸¹ Aynı grubun 56 immün yetmezlikli hastada yaptığı çalışmada 10 OT olgusunun 9'unda GWC pozitif iken PZR sadece 4 hastada pozitif bulunmuştur.⁸² Araştırmacılar bu çalışmalarda aköz örnekleme zamanlamasına dikkat çekmekte ve GWC pozitifliğinin hastalık başlangıcından itibaren 3 ay sürdüğünü, PZR'nin ise ancak ilk 3 haftada saptanabildiği üzerinde durmaktadırlar.^{81,82} Fardeau ve ark., da yine 56 hastalık atipik OT tanılı olgu grubunda yaptıkları çalışmada, PZR'ye göre daha yüksek GWC pozitifliği bildirmişlerdir (%48-%16). Bazı araştırmacılar lezyon büyüklüğü ile aköz örneklerinde PZR pozitifliği arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmektedirler.⁸³ Her şeye rağmen birçok araştırmacı PZR ile GWC testlerinin birbirini tamamlayıcı olduğu üzerinde durmaktadırlar.^{81,83}



Resim 4: Atipik toksoplazmoziste tanı algoritması.

Yapılan çalışmalarda PZR analizi, GWC ve immüno blot kombinasyonu ile aköz örneklerinde tanının %83 ile %97 duyarlılık ile saptanabildiği bildirilmektedir.^{75,84}

TEDAVİ

Oküler toksoplazmozis tedavisinde amaç parazitik inflamasyon şiddetinin ve süresinin kısaltılarak, oluşacak retinokoroidal skarın büyüklüğünün azaltılması ve tekrarının önlenmesidir. Bu sayede geçici veya kalıcı görme kayıplarının önüne geçmektir.

Literatürde bu amaçla tanımlanan bir çok antibiyotik ajan bulunmaktadır. Bu ilaçların çoğu sadece parazitin takizoit formuna etkili olmakta fakat doku kistlerine karşı sınırlı etki göstermektedirler. Daha yeni ilaçlar olan atovakuon ve azitromisin hayvan modellerinde doku kistlerini azalttığı gösterilen ilaçlar olmalarına rağmen insanlarda kısa dönem kullanımları sonrasında rekürrensleri önlemede etkisiz kalmışlardır.^{85,86}

Oküler toksoplazmozis tedavisinde kullanılan protokollerin çoğu 4-8 haftalık antibiyotik kullanım sürelerini içermektedirler. Literatüre göre en sık kullanılan antibiyotikler primetamin, sulfadiazin, klindamisin ve trimetoprim- sulfametaksazol kombinasyonlarıdır. Sulfadiazinin primetamin ile ve kortikosteroidler ile kombinasyonu klasik tedavi olarak tanımlanmakta ve halen dünyada en sık kullanılan tedavi rejimi olarak yerini korumaktadır.⁸⁷

Literatürde oküler toksoplazmozis tedavisinin etkinliğini araştıran, ve bunu karşılaştırmalı veya kontrollü çalışmalarda uygulayan çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Kim ve ark.,⁸⁸ tarafından yapılan ve PUBMED ve Cochrane veri tabanlarının hepsinin geriye dönük tarandığı bir çalışmada oküler toksoplazmozis tedavisi hakkında yapılmış sadece 8 adet randomize prospektif çalışma bulunmuştur. Bu çalışmalardan 3 tanesi antibiyotik tedavisini placebo veya tedavisiz grup ile karşılaştırılırken, diğer 5 çalışmada değişik antibiyotik protokollerini kendi aralarında randomize olarak karşılaştırmıştır (Tablo 2).

Sonuçta, her ne kadar oküler toksoplazmozis tedavisi için her oftalmoloğun veya uvea uzmanının uyguladığı belirli bir antibiyotik tedavi rejimi olsa da, antibiyotik tedavisinin uzun dönem görme sonuçlarını iyileştirdiğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Ayrıca, trimetoprim-sulfametoksazol tedavisinin rekürrensleri azalttığını gösteren sadece bir çalışma mevcuttur ki bu çalışma sonuçları, çalışmada maskeleme olamaması ve Brezilya'da yapılan bu çalışmadaki suşların tedaviye cevabında farklılıklar olabileceği gibi nedenlerle çok dikkatlice yorumlanmalıdır.⁹¹

Tablo 2: Oküler toksoplazma tedavisi ile ilgili olarak yapılmış prospektif randomize karşılaştırmalı çalışmalar.

Çalışma, (yıl)	Hasta sayısı	Karşılaştırma	Sonuç	Yorum
Perkins ve ark. ⁸⁹ (1956)	98	Primetamin (4 hafta) vs plasebo	Uveitik aktivitede anlamlı azalma	(+) Tokzoplazma antikorları olan tüm uveit vakaları çalışmaya dahil edilmiş. Tanıda belirsizlik ve sonuçların objektif değerlendirilmesindeki problemler (Görme keskinliği, lezyon büyüklüğü...)
Acers ve ark. ⁹⁰ (1964)	20	Primetamin + trisulfaprimidin + kortikosteroid vs laktoz kapsülleri + kortikosteroid	İki tedavi kolu arasında rekürrens açısından anlamlı fark bulunamamış.	Hasta sayısı göreceli olarak az. Sonuçların objektif değerlendirilmesinde problemler (Görme keskinliği, lezyon)
Silveira ve ark. ⁹¹ (2002)	124	Trimetoprim/sulfametaksazol vs tedavisiz	Tedavi grubunda 14 ayda %6,6, tedavisiz grupta %24 rekürrens	Uzun dönem kullanımda rekürrenslerin önlenmesi adına Brezilya da yapılan bir çalışma 3 günde bir 1 tablet virulan suşlar ve daha şiddetli hastalık
Colin ve Harie ⁹² (1989)	29	Primetamin+sulfadiazin vs subkonjonktival klindamisin	Görme keskinliği ve rekürrens açısından fark bulunmamış	Kortikosteroid kullanımı, lezyon büyüklüğü gibi parametreler belirtilmemiş.
Raskin ve ark. ⁹³ (2002)	49	Primetamin+sulfadiazin+ kortikosteroid vs trimetoprim/sulfametoksazol+ kortikosteroid	Primer çalışma hedefi olan aktif retinokoroiditin rezolüzyonu kombine primetamin+sulfadiazin kombinasyonu ile daha hızlı olmuş	Görme keskinliği, lezyon büyüklüğü gibi parametreler belirtilmemiş.
Bosch-Driessen ve ark. ⁹⁴ (2002)	46	Primetamin+sulfadiazin+ kortikosteroid vs Primetamin+azitromisin+kortikosteroid	Tedavi sonuçları (lezyon büyüklüğü, görme keskinliği, intraoküler inflamasyonun kaybolma zamanı) açısından fark saptanmamış. Ancak primetamin ve sulfadiazin ile yan etkiler daha fazla görülmüş.	İngilizce yazıldığı için bütün detaylarına ulaşılan ve antibiyotik tedavilerini birbirleri ile karşılaştıran çalışmalar.
Soheilian ve ark. ⁹⁵ (2005)	59	Primetamin+sulfadiazin+ prednizolon vs trimetoprim/ulfametoksazol+ prednizon	Tedavi sonuçları (lezyon büyüklüğü, görme keskinliği, rekürrens oranları) açısından fark saptanmamış. Yan etkiler benzer oranlarda gözlenmiş.	
Soheilian ve ark. ⁹⁶ (2011)	68	Primetamin+sulfadiazin+ prednizolon vs intravitreal klindamisin + deksametazon	Retinokoroidal lezyonun tedaviye cevabı ve görme keskinlikleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış. İntravitreal tedavi grubunda yan etki izlenmezken, sistemik tedavi alan grupta 2 hasta yan etki gözlenmiş.	

Antibiyotik tedavisinin tedavi edici etkinliğini immün kompetan olgulardaki tam olarak gösteren çalışmaların azlığına rağmen AIDS nedeniyle immünsüpre hastalarda bu etkinlik daha iyi gösterilmiştir. Ayrıca konjenital toksoplazmalı yeni doğanlarda 1 yıla kadar primetamin ve sulfadiazin tedavisi ile toksoplazma retinokoroiditi gelişim riskinin azaldığı gösteren çalışmalar mevcuttur.

Oküler toksoplazmozis tedavisi gerekli görüldüğünde bir diğer önemli husus ta bu ilaçlarla oluşabilecek yan etkilerin iyi bilinmesi ve olguların bu yan etkiler açısından kontrol altında bulundurulması gerekliliğidir.

Oküler toksoplazmoziste kullanılan bazı ilaçlar, dozları ve önemli yan etkileri tablo 3' te gösterilmektedir.

Kortikosteroidlerin tedavi edici etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar da mevcut değildir. Birkaç çalışmada antibiyotik başlanmadan tek başına kullanıldıklarında kötü sonuçlar verdikleri gösterilmiştir.⁵⁸ Bu nedenle tek başına kullanımlarından kaçınmak gerekli olduğu söylenebilir. Yine medikal olmayan tedavilerden olan lazer tedavisinin etkinliği kanıtlanmamıştır.⁸⁷

Tablo 3: Oküler toksoplazmozis tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar, kullanım dozları ve yan etkileri.

İlaç	Doz	Yan etki
Primetamin (5mg Folinik asit ile beraber)	25-50 mg/gün	Bulantı, kemik iliği süpresyonu (Trombositopeni, lökopeni, normokrom anemi)
Sulfadiazin	1X4gr/gün	Allerjik reaksiyonlar (Basit deri reaksiyonlarından- Steven Johnson sendromuna kadar), kristalüri,
Trimetoprim/sulfametoksazol	160/800mgX2/gün	Allerjik reaksiyonlar
Klindamisin	300mgX4/gün	Diare, psödomembranöz enterokolit, cilt döküntüsü
Atavakuon	750mgX2/gün	Allerjik reaksiyonlar, diare, pruritus, bulantı, epigastrik ağrı

SONUÇ

Toksoplazmanın suşları arasındaki virulans farklılıkları, su kaynakları ve denizlerdeki varlığı son yıllarda ortaya konan ve önem kazanan özellikleridir. Hakkında sürekli yeni keşifler yapılmasına rağmen oküler toksoplazmozis, günümüzde gerek patofizyolojisi, gerekse çok çeşitlilik gösteren klinik özellikleri ve epidemiyolojisi ile halen oftalmologlar tarafından keşfedilmeye açık bir hadise olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması, tanı ve tedavisi ile ilgili bilgi birikiminin artırılması amacı ile gerek laboratuvar, gerek deneysel hayvan çalışmalarına gerekse de insanlarda yapılacak olan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Nicolle C, Manceaux L. Sur un protozoaire nouveau du gondi. C R Seances Acad Sci 1909;148:369-72.
- Frenkel JK. Pathogenesis, diagnosis and treatment of human toxoplasmosis. J Am Med Assoc. May 28 1949;140:369-77.
- Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. Toxoplasma gondii in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. Science. Feb 6 1970;167:893-6.
- J J. Pathogens a pathologica anatomie T. Zv. vrozaneho kolobou zlute skurney oku normal ne velikem a mikrophtalmickem s nalezem parisitu v sitnici. Cas Lek Ses. 1923:1021-7.
- Wolf A, Cowen D, Paige B. Human Toxoplasmosis: Occurrence in Infants as an Encephalomyelitis Verification by Transmission to Animals. Science. Mar 10 1939;89:226-7.
- Akçay Ş, Pamukçu M, Baran S. Bir köpekte Toxoplasma observasyonu Türk Vet. Hek. Dern. Derg. 1950:245.
- Unal EK, Alyanak N, Şahin V. Milier tüberküloz ile birlikte bulunan bir kahil toksoplazmozisi vakası. Türk Tıp Cem Mec. 1954:578.
- Tüzmen B. Bir toksoplazmik koryoretinit vakası. . Ank Numune Hast Bült 1964:75.
- Tenter AM, Heckerth AR, Weiss LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. Int J Parasitol. Nov 2000;30:1217-58.
- Yolasıgımaç A, Sakru N, Yazar S. Investigation of anti-toxoplasma antibodies in residence of urban and rural areas. Acta Parasitologica Turcica 2003:81-4.
- Ertug S, Okyay P, Turkmen M, et al. Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydin province, Turkey. BMC Public Health 2005;5:66.
- Harma M, Harma M, Gungen N, et al. Toxoplasmosis in pregnant women in Sanliurfa, Southeastern Anatolia City, Turkey. J Egypt Soc Parasitol. Aug 2004;34:519-25.
- Inci M, Yagmur G, Aksebzeci T, et al. [The investigation of Toxoplasma gondii seropositivity in women in the Kayseri province]. Turkiye Parazit Derg. 2009;33:191-4.
- Karabulut A, Polat Y, Türk M, et al. Evaluation of rubella, Toxoplasma gondii, and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. Turk J Med Sci 2011;41:159-64.
- Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. Scand J Infect Dis. 2007;39:231-234.
- Tekay F, Ozbek E. The seroprevalence of Toxoplasma gondii in women from Sanliurfa, a province with a high raw meatball consumption. Turkiye Parazit Derg. 2007;31:176-9.
- Yılmaz M, Altındis M, Cevrioglu S, et al. Toxoplasma, Cytomegalovirus, Rubella, Hepatitis B and Hepatitis C seropositivity rates in pregnant women who live in Afyon region. Medical J Kocatepe. 2004:49-53.
- Sengun A, Karadag R, Karakurt A, et al. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. Ocul Immunol Inflamm. Feb 2005;13:45-50.
- Soylu M, Ozdemir G, Anli A. Pediatric uveitis in southern Turkey. Ocul Immunol Inflamm. Sep 1997;5:197-202.
- Tugal-Tutkun I, Corum I, Otuk B, et al. Active ocular toxoplasmosis in Turkish patients: a report on 109 cases. Int Ophthalmol. Dec 2005;26:221-8.
- Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Rev. Apr 1998;11:267-99.
- Dubey JP. Toxoplasma gondii oocyst survival under defined temperatures. J Parasitol. Aug 1998;84:862-5.
- Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis--recent developments. Exp Parasitol. Jan 2010;124:10-25.
- Bowie WR, King AS, Werker DH, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. Lancet. Jul 19 1997;350:173-7.
- Betancourt WQ, Rose JB. Drinking water treatment processes for removal of Cryptosporidium and Giardia. Vet Parasitol. Dec 9 2004;126:219-34.
- de Moura L, Bahia-Oliveira LM, Wada MY, et al. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. Emerg Infect Dis. Feb 2006;12:326-9.

27. Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol.* Sep 2008;38:1257-78.
28. Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *The Journal of infectious diseases.* Dec 1995;172:1561-6.
29. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature.* Sep 3 1992;359:82-5.
30. Arevalo JF, Belfort R, Jr., Muccioli C, et al. Ocular toxoplasmosis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin.* Spring 2010;50:57-69.
31. Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC, et al. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *The Journal of infectious diseases.* Sep 1 2001;184:633-9.
32. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology.* Jun 1998;105:1032-7.
33. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D, et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *American journal of ophthalmology.* Aug 15 1992;114:136-44.
34. Fekkar A, Ajzenberg D, Bodaghi B, et al. Direct genotyping of *Toxoplasma gondii* in ocular fluid samples from 20 patients with ocular toxoplasmosis: predominance of type II in France. *J Clin Microbiol.* Apr 2011;49:1513-7.
35. Boothroyd JC, Grigg ME. Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease? *Curr Opin Microbiol.* Aug 2002;5:438-42.
36. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al. *Toxoplasmosis.* In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 6th edition* ed: Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA.; 2006.
37. Dubey JP. *Toxoplasmosis of Animals and Humans,* . 2nd edition ed: CRC Press, Boca Raton, FL, USA.; 2010.
38. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn.* Sep 2010;30:902-5.
39. Dollfus H, Dureau P, Hennequin C, et al. Congenital toxoplasma chorioretinitis transmitted by preconceptionally immune women. *The British journal of ophthalmology.* Dec 1998;82:1444-5.
40. Vogel N, Kirisits M, Michael E, et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis.* Nov 1996;23:1055-60.
41. Desmots G, Couvreur J, Thulliez P. [Congenital toxoplasmosis. 5 cases of mother-to-child transmission of pre-pregnancy infection]. *Presse Med.* Sep 29 1990;19:1445-9.
42. Fortier B, Aissi E, Ajana F, et al. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet.* Aug 17 1991;338:444.
43. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol.* May 1997;35:1276-7.
44. Hennequin C, Dureau P, N'Guyen L, et al. Congenital toxoplasmosis acquired from an immune woman. *Pediatr Infect Dis J.* Jan 1997;16:75-7.
45. Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, et al. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediatr Infect Dis J.* Mar 2004;23:272-4.
46. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med.* May 16 1974;290:1110-6.
47. Remington JS, McLeod R, Thulliez PH, et al. *Toxoplasmosis.* In: Remington JS KJ, ed. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn.* 4th ed. ed: WB Saunders; 2001:205-346.
48. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roeber-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet.* Feb 1 1986;1:254-6.
49. Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, et al. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics.* May 1977;59:669-78.
50. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics.* Nov 1980;66:767-74.
51. Kodjikian L, Wallon M, Fleury J, et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Jan 2006;244:14-21.
52. Fahnehjelm KT, Malm G, Ygge J, et al. Ophthalmological findings in children with congenital toxoplasmosis. Report from a Swedish prospective screening study of congenital toxoplasmosis with two years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand.* Oct 2000;78:569-75.
53. Meenken C, Assies J, van Nieuwenhuizen O, et al. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *The British journal of ophthalmology.* Jun 1995;79:581-4.
54. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *American journal of ophthalmology.* Sep 1996;122:309-24.
55. Sabates R, Pruett RC, Brockhurst RJ. Fulminant ocular toxoplasmosis. *American journal of ophthalmology.* Oct 1981;92:497-503.
56. Akstein RB, Wilson LA, Teutsch SM. Acquired toxoplasmosis. *Ophthalmology.* Dec 1982;89:1299-302.
57. Delair E, Monnet D, Grabar S, et al. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *American journal of ophthalmology.* Dec 2008;146:851-5.
58. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *American journal of ophthalmology.* Jan 2004;137:1-17.
59. Bonfioli AA, Orefice F. *Toxoplasmosis.* *Semin Ophthalmol.* Jul-Sep 2005;20:129-41.
60. Commodaro AG, Belfort RN, Rizzo LV, et al. Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Mar 2009;104:345-50.
61. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, et al. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology.* May 2002;109:869-78.
62. Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G, et al. Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol.* Mar-Apr 1997;41:361-94.
63. Panek WC, Holland GN, Lee DA, et al. Glaucoma in patients with uveitis. *The British journal of ophthalmology.* Apr 1990;74:223-7.
64. Westfall AC, Lauer AK, Suhler EB, et al. *Toxoplasmosis retinochoroiditis and elevated intraocular pressure: a retrospective study.* *J Glaucoma.* Feb 2005;14:3-10.
65. Matthews JD, Weiter JJ. Outer retinal toxoplasmosis. *Ophthalmology.* Jul 1988;95:941-6.
66. Hovakimyan A, Cunningham ET, Jr. Ocular toxoplasmosis. *Ophthalmol Clin North Am.* Sep 2002;15:327-32.
67. Cunningham ET, Jr., Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. *N Engl J Med.* Jul 23 1998;339:236-44.

68. Holland GN. Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. *Int Ophthalmol*. Dec 1989;13:399-402.
69. Englander M, Young LH. Ocular toxoplasmosis: advances in detection and treatment. *Int Ophthalmol Clin*. Fall 2011;51:13-23.
70. Bou G, Figueroa MS, Marti-Belda P, et al. Value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. Nov 1999;37:3465-8.
71. Harper TW, Miller D, Schiffman JC, et al. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *American journal of ophthalmology*. Jan 2009;147:140-7.
72. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology*. Feb 2008;115:306-11.
73. Bastien P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Apr 2002;96:205-15.
74. de Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *American journal of ophthalmology*. Jun 1996;121:650-8.
75. Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F, et al. Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. Jun 2008;46:1965-7.
76. Garweg J, Boehnke M, Koerner F. Restricted applicability of the polymerase chain reaction for the diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ger J Ophthalmol*. Mar 1996;5:104-8.
77. Garweg JG, Jacquier P, Boehnke M. Early aqueous humor analysis in patients with human ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. Mar 2000;38:996-1001.
78. Fardeau C, Romand S, Rao NA, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *American journal of ophthalmology*. Aug 2002;134:196-203.
79. Danise A, Cinque P, Vergani S, et al. Use of polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. Jun 1997;24:1100-6.
80. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, et al. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. Aug 1999;106:1554-63.
81. De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complementary for the diagnosis of infectious uveitis. *American journal of ophthalmology*. Feb 2006;141:313-8.
82. Westeneng AC, Rothova A, de Boer JH, et al. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. *American journal of ophthalmology*. Nov 2007;144:781-5.
83. Labalette P, Delhaes L, Margaron F, et al. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *American journal of ophthalmology*. Apr 2002;133:506-15.
84. Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *J Clin Microbiol*. Aug 2003;41:3537-41.
85. Huskinson-Mark J, Araujo FG, Remington JS. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *The Journal of infectious diseases*. Jul 1991;164:170-1.
86. Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, Jaffe GJ. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 1999;106:148-53.
87. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *American journal of ophthalmology* 2002;134:102-14.
88. Kim SJ, Scott IU, Brown GC, et al. Interventions for toxoplasma retinochoroiditis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013;120:371-8.
89. Perkins ES, Schofield PB, Smith CH. Treatment of uveitis with pyrimethamine (daraprim). *The British journal of ophthalmology* 1956;40:577-86.
90. Acers TE. Toxoplasmic Retinochoroiditis: A double blind therapeutic study. *Archives of ophthalmology* 1964;71:58-62.
91. Silveira C, Belfort R, Jr., Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *American journal of ophthalmology* 2002;134:41-6.
92. Colin J, Harie JC. [Presumed toxoplasmic chorioretinitis: comparative study of treatment with pyrimethamine and sulfadiazine or clindamycin]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 1989;12:161-5.
93. Raskin E, Alves M, Eredia GC. Ocular toxoplasmosis: A comparative study of the treatment with sulfadiazine and pyrimethamine versus sulphamethoxazole-trimethoprim. *Rev Bras Oftalmol*. 2002;61:335-8.
94. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *American journal of ophthalmology* 2002;134:34-40.
95. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005;112:1876-82.
96. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2011;118:134-41.