



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ULUCANLAR GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

**OKÜLER TOKSOPLAZMOZİS’TE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLER, KLİNİK BULGULAR, TEDAVİ
ETKİNLİĞİ, REKÜRRENS PATERNLERİ VE
REKÜRRENSE ETKİ EDEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. Mahmut Cankurtaran

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA – 2021



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ULUCANLAR GÖZ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

**OKÜLER TOKSOPLAZMOZİS'TE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLER, KLİNİK BULGULAR, TEDAVİ
ETKİNLİĞİ, REKÜRRENS PATERNLERİ VE
REKÜRRENSE ETKİ EDEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. Mahmut Cankurtaran

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Müge Pınar Çakar Özdal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA – 2021

TEŞEKKÜR

Sakin, huzurlu ve mütevazı kişiliğiyle etrafına huzur veren başhekimimiz çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa İlker Toker'e,

Asistanlık eğitimim boyunca öğrencisi olma şerefine nail olduğum, mesleki açıdan en iyi şekilde yetişmemiz için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, cerrahi anlamda bize emeklemeyi, yürümeyi ve koşmayı öğreten, her türlü sıkıntımızda yanımızda olan ve aynı zamanda etik anlamda yetişmemizde unutulmaz yeri olan eğitim sorumlusu çok değerli hocam Prof. Dr. K. Ufuk Elgin'e

Yanında olduğum her an engin bilgi ve tecrübelerinden yeni şeyler öğrendiğim, akademik anlamda tam bir rol model olan ve bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sabırla ve emekle her zaman yanımda hissettiğim tez danışmanım ve çok değerli hocam Prof. Dr. M. Pınar Çakar Özdal'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan birbirinden kıymetli tüm hocalarıma ve değerli tüm uzman hekimlerimize,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşire ve hastane personeline,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde çok büyük fedakarlıklar gösteren ve sevgileriyle yaşamımın her anında yanımda olan canım annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz anlayışı, huzuru ve sevgisiyle her an yanımda olan, iyi ki var dediğim biricik eşim, yol arkadaşım Dr. Gülben Altan Cankurtaran'a ve ortak mutluluğumuz olan varlığıyla yüzümüzü her an gülümseten oğlumuz Çınar'a en içten duygularımla, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut Cankurtaran

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TARİHÇE.....	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3 PARAZİTİN HAYAT DÖNGÜSÜ.....	5
2.4 BULAŞ YOLLARI.....	6
2.5 KLİNİK.....	7
2.5.1 İmmün Sistemi Normal Birey.....	7
2.5.2 İmmüsupresif Hasta.....	7
2.5.3 Konjenital Toksoplazmozis.....	7
2.5.4 Gebelikte Toksoplazmozis.....	8
2.5.5 Oküler Toksoplazmozis (OT).....	9
2.6 OKÜLER TOKSOPLAZMOZİS KLİNİĞİ.....	9
2.6.1 Görsel Semptomlar.....	9
2.6.2 Ön Üveit.....	9
2.6.3 Vitrit.....	10
2.6.4 Retinokoroidit ve Vaskülit.....	10
2.6.5 Punktat Dış Retinal Toksoplazmozis (PORT).....	11
2.6.6 Optik Sinir Tutulumu ve Nöroretinit.....	12
2.6.7 Sklerit.....	12
2.6.8 Komplikasyonlar.....	12
2.6.9 Edinilmiş ve Konjenital Oküler Toksoplazmozis Kliniği.....	14
2.6.10 Duyarlılık ve Şiddet ile İlişkili Konağa Bağlı Faktörler.....	14
2.6.10.1 Genetik konak faktörleri.....	15
2.6.10.1.1 Oküler toksoplazmozis'e duyarlılık.....	15
2.6.10.1.2 Klinik seyrin ciddiyeti.....	15
2.6.10.2 Hasta yaşı.....	16
2.6.10.3 Hastanın bağışıklık durumu - bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde hastalık.....	16
2.6.11 Duyarlılık ve Şiddet ile İlişkili Parazite Bağlı Faktörler.....	17

2.6.12 Nükse Etkili Faktörler.....	18
2.6.12.1 Hastaliksız sağkalım süresinin etkisi.....	18
2.6.12.2 Konağın immün durumunun etkisi.....	18
2.6.12.3 Hasta yaşının etkisi.....	19
2.6.12.4 Hamilelik etkisi.....	19
2.6.12.5 Göz içi cerrahinin etkisi.....	20
2.6.12.6 <i>Toksoplazma gondii</i> serotipinin etkisi.....	20
2.6.12.7 Tedavinin etkisi.....	20
2.6.12.8 Diğer olası risk faktörleri.....	20
2.7 OKÜLER TOKSOPLAZMOZİSTE TANI.....	20
2.7.1 Serolojik Bulgular.....	21
2.7.2 Göz İçi Örneğin Analizi.....	21
2.7.3 Görüntüleme.....	22
2.8 TEDAVİ.....	24
2.8.1 Tedavide Hedefler.....	24
2.8.2 Mevcut Tedavi Endikasyonları.....	24
2.8.3 Mevcut Tedavi Seçenekleri.....	25
2.8.3.1 Oküler toksoplazmozis'te “klasik tedavi”.....	25
2.8.3.2 Oküler toksoplazmozis'te alternatif tedaviler.....	26
2.8.3.3 Alternatif tedavi yolları: intravitreal ilaç uygulaması.....	28
2.8.4 Oküler Toksoplazmozis Tedavisinde Kortikosteroidler.....	28
2.8.5 Konjenital Oküler Toksoplazmozis Tedavisi.....	29
2.8.6 Tekrarlayan Toksoplazmik Retinokoroidit Oranlarını Azaltmaya Yönelik Tedaviler.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1 İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	39
4.1 Genel Özellikler.....	39
4.2 Klinik Özellikler.....	40
4.3 Lezyon Özellikleri.....	41
4.4 Tedavi.....	44
4.5 Nüksler.....	47
4.6 Komplikasyonlar.....	60
4.7 Görsel Sonuç.....	60
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	83
7. KAYNAKLAR.....	85
8. EKLER.....	97

KISALTMALAR

<i>T.gondii</i>	: Toksoplazma Gondii
TMP/SMZ	: Trimethoprim/Sulfamethoxazole
OT	: Oküler toksoplazmozis
RPE	: Retina pigment epiteli
PORT	: Punktat Dış Retinal Toksoplazmozis
GİB	: Göz içi basıncı
KNVM	: Koroidal neovasküler membran
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
OKT	: Optik koherens tomografi
GWC	: Goldmann Witmer katsayısı
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.....	39
Tablo 2. Başvuru şekline göre başvuru esnasında çalışma gözlerindeki klinik bulgular	41
Tablo 3. Başvuru şekline göre başvuru esnasında gözlerdeki aktif lezyon yerleşimleri.....	42
Tablo 4. Başvuru esnasında başvuru gözünde skar saptanan ve saptanmayan hastalara göre aktif lezyon yerleşimleri.....	42
Tablo 5. Başvuru anında OT'den etkilenmiş gözlerdeki retinal lezyonların yerleşimleri.....	43
Tablo 6. Başvuru şekline göre başvuru gözlerinde takip sonrası lezyon yerleşimleri	44
Tablo 7. Tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri.....	44
Tablo 8. Profilaksi tedavisi alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özellikleri	45
Tablo 9. Başvuru anında uygulanan tedavi rejimleri.....	46
Tablo 10. Takip süreleri ve tedavi gruplarına göre gözlerdeki nüks durumları ve takip süreleri.....	48
Tablo 11. 2 Yıl ve üzeri takip süreli hastaların tedavi gruplarına göre genel özellikleri.....	49
Tablo 12-a. Skarlaşma sonrası ≥ 3 ay takip süreli olan hastalar içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabilecek kategorik özelliklere ait Kaplan Meier nüksüz yaşam süresi (sağkalım) analizi sonuçları	51
Tablo 12-b. Skarlaşma sonrası ≥ 3 ay takip süreli olan hastalar içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabilecek kategorik özelliklere ait Kaplan Meier nüksüz yaşam süresi (sağkalım) analizi sonuçları - devamı	52
Tablo 13. Skarlaşma sonrası ≥ 3 ay takip süreli olan hastalar içerisinde ilk epizod yaşı, lezyonun skarlaşma süresi ve başvuru anındaki görme keskinliğinin nüks hızı üzerine etkisi	53

Tablo 14.	Skarlaşma sonrası ≥ 3 ay takip süreli olan hastalar içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabileceği düşünölen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin incelendiği Cox'un oransal hazard regresyon modeli sonuçları.....	54
Tablo 15.	Takip süresi ≥ 24 ay olan hastalar içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabileceği düşünölen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin incelendiği Cox'un oransal hazard regresyon modeli sonuçları.....	56
Tablo 16.	Skarlaşma sonrası takip süresi ≥ 3 ay olan tüm epizotların dahil edildiği nüks hızı üzerinde etkili olabilecek tüm faktörlere ait tek ve çok değişkenli analiz sonuçları.....	58
Tablo 17.	Başvuru şekline göre hastaların takip sürecinde saptanan komplikasyonlar yönünden frekans dağılımları.....	60
Tablo 18.	Son görme keskinliklerine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	62
Tablo 19.	Çok terimli lojistik regresyon analizi sonucunda son görme keskinliğine göre 0.6-1.0 olan hastalar ile ≤ 0.1 ve 0.2-0.5 olan hastaları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenler.....	64

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Skarlaşma sonrası en az 3 ay takip edilen hastaların, birinci epizodda profilaksi uygulanım durumlarına ve ilk nüks epizodunda sonlanımlarına göre kümülatif sağkalım grafiği.....	54
Şekil 2: Skarlaşma sonrası en az 3 ay ve üzeri takip süreli, profilaksi tedavisi uygulanan ve profilaksi uygulanmayan epizodları takip eden intervallerin sağkalımlarının ilk 10 yılını gösteren Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.....	59
Şekil 3: Tipik “sis içindeki far görünümü”.....	97
Şekil 4: Primer OT olgusunun aktif dönem, 2.ay ve uzun dönemde fundus fotoğrafı ve OKT görünümü.....	98
Şekil 5: Diğer gözde nüks olan olgu örneği.....	99
Şekil 6: Tipik konjenital OT olguları fundus fotoğraf örnekleri.....	100
Şekil 7: Geniş aktif lezyonun fundus fotoğrafı ve FFA görünümü.....	101
Şekil 8: Peripapiller aktif lezyon ve nöroretinit örnekleri.....	102
Şekil 9: Primer OT olgusunda tekrarlayan nüksler sonucunda lezyonun uzun zaman içerisinde değişimi.....	103
Şekil 10: İntravitreal deksametazon implant yapılmış OT olgusu.....	104
Şekil 11: Optik disk tutulumu olgu örnekleri.....	105
Şekil 12: Seröz retina dekolmanı olgusu.....	106
Şekil 13: Arteriolit, vitrit ve preretinal eksudaların olduğu bir olgunun fundus görünümü.....	107
Şekil 14: Skar kenarında küçük aktif lezyon ve eşlik eden arteriolit.....	108
Şekil 15: Aktif lezyon ve skarlaşma sonrası görünümü	109
Şekil 16: Foveal aktif lezyon olgusu.....	110
Şekil 17: Peripapiller aktif lezyona bağlı optik disk tutulumu ve seröz retina dekolmanı.....	111

**OKÜLER TOKSOPLAZMOZİS’TE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLER, KLİNİK BULGULAR, TEDAVİ ETKİNLİĞİ,
REKÜRRENS PATERNLERİ VE REKÜRRENSE ETKİ EDEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

(ÖZET)

Amaç: Oküler toksoplazmozis’in (OT) demografik ve klinik özelliklerini, görsel sonuçlarını, lezyon karakteristiklerini, nüks paternlerini, trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ) ile profilaksi tedavisinin nüksler ve görsel sonuç üzerindeki etkinliğini geniş bir hasta serisinde tespit etmek, kötü görsel sonuç ve yüksek nüks riski ile ilişkili prognostik faktörleri saptamak.

Gereç ve Yöntem: 2005-2020 tarihleri arasında, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üvea ve Behçet Birimi’nde izlenen ardışık 5803 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. 266 aktif OT’li hasta çalışmaya dahil edildi. İlk muayenede ve sonraki (nüks olsun ya da olmasın) her muayenede; cinsiyet, yaş, başvuru şekli (primer ve rekürren), tedavi stratejileri ve süreleri, görme keskinliği, klinik oküler bulgular, laboratuvar verileri, lezyon boyutları ve lokalizasyonları, skarlaşma süresi, nüks varlığı ve nüks paternleri, komplikasyonlar, ilk başvurudan itibaren geçen süre ve bir önceki aktif lezyondan bu yana geçen süre kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 141’i (%53), kadın 125’i (%47) erkekti. Ortalama başvuru yaşı 29.7 ± 11.3 (8–77) yılı. Hastalar ortalama 2.7 ± 3.3 (0.2–15.6) yıl takip edildi. Hastaların 186’sında (%70), ilk muayenede en az bir gözde eski skar izlendi (Rekürren OT). En sık karşılaşılan klinik bulgular vitrit (%100), ön üveit (%51.5) ve vaskülit (%34.2) idi. Optik disk tutulumu ve peripapiller yerleşimli aktif lezyonlar, primer OT’lerde daha sıklıkla ($p<0.001$). Santral aktif lezyonlar, daha önce tutulumu olmayan gözlerde, önceden skarları olan gözlerle göre önemli ölçüde daha yaygındı ($p=0.001$). Başvuru gözünde skar olan hastaların %93.5’inde, aktif lezyonlar skarlara bitişik olarak ortaya çıktı. Hastaların tamamına yakını (%97.7) tedavi edildi. Ayrıca %24’üne TMP/SMZ ile profilaksi uygulandı. Akut dönem tedavi rejimlerinin %79’unda yalnızca kombinasyonumuz (azitromisin ve TMP/SMZ) uygulandı. Hastaların %88’inde adjuvan sistemik kortikosteroid kullanıldı. Takipte 266 hastanın 58’inde (%21.8), 2 yıl ve üzeri takip edilen 110 hastanın ise 52’sinde (%47.2) nüks oluştu. Takip süresi arttıkça nüks görülen hasta yüzdesi de takip süresiyle doğru orantılı olarak

arttı. Nüks olan 58 hastanın %100'ünde en az bir kez satellit nüks görülürken, sadece 2 (% 3.4) hastada satellit + distant nüks görüldü. İlk epizottan itibaren geçen süre ve bir önceki epizottan itibaren geçen süre uzadıkça nüks hızı azaldı (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p=0.013$). Lezyonun skarlaşma süresi uzadıkça nüks hızı arttı ($p<0.034$). Kısa dönem tedavinin nüks hızına etkisi yoktu ($p=0.407$). Ancak profilaksi tedavisi almayanlarda profilaksi tedavisi alanlara göre nüks hızı arttı ($p=0.011$). İlk nükse göre yapılan çok değişkenli analizimizde 40 yaş üzeri olmak nüks sıklığında artış ile ilişkiliydi ($p=0.03$), ancak tüm epizodların dahil edildiği analizimizde, epizod anında 40 yaş üzerinde olmak nüks ile ilişkisizdi ($p>0.1$). Takip sırasında 48 (%18) hastada komplikasyon saptandı, en sık görülen komplikasyon epiretinal membran idi. Takip sonunda 42 (%15.8) hastada bir gözde, 4 (%1.5) hastada iki gözde yasal körlük vardı. Yasal körlük gelişen gözlerin %88'inde santralde lezyon vardı. Son görme keskinlikleri 0.6 ve üzerinde olan hastalar ile, 0.1 ve altında olan hastaları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenler; başvuru esnasında düşük görme keskinliği ($p<0.001$), profilaksi tedavisi almamak ($p=0.007$) ve başvuruda santralde lezyon ($p=0.01$) olması idi.

Sonuç: TMP / SMZ ile uzun süreli aralıklı tedavi, şu anda nüks oranının ve nükslerin neden olduğu yasal körlüğün azaltılmasında etkili olan tek tedavi yöntemidir. Hastalık süresi ve hastalıksız sağkalım süresindeki uzama ile nüks görülme hızı azalır. Yasal körlük çok büyük sıklıkla santral lezyon yerleşimi ile ilişkilidir. Nüksler çok büyük sıklıkla satellit olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, fovea veya optik diske yakın santral yerleşimli lezyonları olan hastaların akut dönem tedavisini takip eden ilk yıllarda, kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, profilaksi tedavisi önerilmelidir. Ayrıca kombinasyon tedavimiz, klasik tedavi yerine şu an için mevcut olan en uygun alternatiftir, hatta onun yerini alabilir.

Anahtar Kelimeler: klinik özellikler, körlük, nüks, oküler toksoplazmozis, profilaksi, tedavi

**DEMOGRAPHIC FEATURES, CLINICAL FINDINGS, TREATMENT
EFFICACY, RECURRENCE PATTERNS AND PROGNOSTIC FACTORS
AFFECTING RECURRENCE IN OCULAR TOXOPLASMOSIS
(ABSTRACT)**

Purpose: To determine the demographic and clinical features, visual outcomes, lesion characteristics and recurrence patterns of ocular toxoplasmosis (OT) in a large series of patients. To evaluate the effectiveness of prophylaxis therapy with Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP/SMX) on recurrences and visual outcomes. To identify prognostic factors associated with poor visual outcomes and higher risk of recurrence.

Methods: Medical records of 5803 consecutive patients who were followed up in Ulucanlar Eye Training and Research Hospital Uvea and Behçet Unit between 2005-2020 were analyzed retrospectively. 266 patients who presented with active OT were included in the study. At the first examination and at every subsequent examination (whether there is a recurrence or not); gender, age, types of presentation (primary and recurrent), treatment strategies and durations, visual acuity (VA), clinical ocular findings, laboratory data, lesion sizes and localizations, scarring periods of lesions, relapse and recurrence patterns, complications, time since the first examination and the time elapsed since the previous active lesion, were recorded.

Results: 141 (53%) of the patients were female and 125 (47%) were male. The mean age at presentation was 29.7 ± 11.3 (8-77) years. The patients were followed up for an average of 2.7 ± 3.3 (0.2-15.6) years. In 186 of the patients (70%), old scar was observed in at least one eye at the first examination (Recurrent OT). The most common clinical findings were vitritis (100%), anterior uveitis (51.5%) and vasculitis (34.2%). Optic disc involvement and peripapillary active lesions were more common in primary OT ($p < 0.001$). Central active lesions were significantly more common in eyes without previous involvement than in eyes with preexisting scars ($p < 0.001$). Active lesions occurred adjacent to the scars in 93.5% of the patients with preexisting scars in the presenting eye. Almost all of the patients (97.7%) were treated. In addition, 24% of them received prophylaxis with TMP/SMX. Only our combination (azithromycin and TMP/SMX) was used in 79% of acute period treatment regimens. Systemic corticosteroids were used in 88% of the patients. Recurrence occurred in 58 (21.8%)

of 266 patients during follow-up, and 52 (47.2%) of 110 patients followed for 2 years or more. As the follow-up time increased, the percentage of patients with recurrence increased in direct proportion to the follow-up period. Satellite recurrence was observed at least once in 100% of 58 patients with recurrence, satellite + distant recurrence was observed in only 2 (3.4%) patients. As the time elapsed since the first episode and the time since the previous episode increased, the rate of relapse decreased ($p < 0.001$ and $p = 0.013$, respectively). As the scarring time of the lesion got longer, the recurrence rate increased ($p < 0.034$). Short-term treatment had no effect on recurrence rate ($p = 0.407$). However, the recurrence rate increased in those who did not receive prophylaxis treatment compared to those who received prophylaxis treatment ($p = 0.011$). In our multivariate analysis performed according to the first relapse, being over 40 years of age was associated with an increase in the frequency of relapse ($p = 0.03$), but in our analysis including all episodes, being over 40 years of age at the time of the episode was not associated with recurrence ($p > 0.1$). Complications were detected in 48 (18%) patients during follow-up, epiretinal membrane was the most common. At the end of the follow-up, 42 (15.8%) patients had legal blindness in one eye and 4 (1.5%) in both eyes. 88% of eyes with legal blindness had central lesions. The most determinant factors in distinguishing patients with final VA of 0.6 and above from patients with 0.1 or less were; low VA at presentation ($p < 0.001$), not receiving prophylaxis treatment ($p = 0.007$) and central lesion at presentation ($p = 0.010$).

Conclusion: Prophylaxis treatment with TMP/SMX is currently the only treatment method that is effective in reducing the rate of recurrence as well as legal blindness caused by recurrences. The rate of recurrence decreases with prolonged disease duration and disease-free survival. Legal blindness is very often associated with central lesion location. Recurrences most often occur as a satellite. Therefore, prophylaxis treatment should be recommended for patients with centrally located lesions close to the fovea or optic disc in the first years following the treatment of acute period, provided that there is no contraindication to use. Our combination therapy is currently the most suitable alternative to conventional therapy and can even replace it.

Keywords: clinical features, legal blindness, ocular toxoplasmosis, prophylaxis, recurrence, treatment

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde insanların yaklaşık üçte birinin, hayatlarının bir noktasında zorunlu hücre içi zoonotik protozoan bir parazit olan *Toksoplazma Gondii* (*T.gondii*) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1, 2). Neredeyse bütün memelileri ve kuşları enfekte edebilen, dünyada yaygın olarak bulunan *T.gondii*, birçok konakta konjenital enfeksiyonlara ve düşüklere neden olmakta, sıklıkla ensefalite, retinokoroidite ve immun yetmezliği olanlarda, özellikle de, HIV/AIDS hastalarında sistemik enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Oküler toksoplazmozis (OT), görme kaybı da dahil olmak üzere ciddi sekellere neden olabilen en önemli enfeksiyöz posterior üveit nedenidir (3, 4). Epidemiyolojik çalışmalar, dünya nüfusunun yaklaşık %23'ünün hayatlarının bir noktasında bu protozoa ile enfekte olduğunu ve bu popülasyonun yaklaşık %10'unda en az 1 retinit atağı olduğunu göstermektedir (1, 3).

T.gondii, enfeksiyon yaygınlığının ülkeler, coğrafi alanlar ve belirli bir bölgede yaşayan etnik gruplar arasında değiştiği çok yönlü bir parazittir (5). Sosyo-ekonomik koşullar, dünyadaki çalışmalarda toksoplazmozis için açıkça bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (6). Ülkemizde OT'nin epidemiyolojisi çok iyi bilinmese de, yapılan klinik çalışmalarda enfeksiyöz üveitlerin en önemli nedeni olduğu açıkça görülmektedir (7).

Son dekatlarda yapılan araştırmalar OT hakkında uzun yıllardır kabul görmüş bilgilerin doğru olmayabileceğini ve eski kavramların tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu sebeplerden dolayı toksoplazma enfeksiyonunun oküler bulguları, hastalığın bulaş yolları, prezentasyonu ve tedavisi yeniden değerlendirilmiştir. Uzun yıllar boyunca OT'nin hastalığın konjenital formunun tekrarlamasının bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Oysa ki, daha yakın tarihli raporlar, postnatal edinilmiş enfeksiyonların, konjenital hastalıklardan daha önemli bir oküler OT nedeni olabileceğini göstermiştir (8). *T.gondii*'nin çok sayıda benzersiz genotipe ayrılabilmesi, bu genotiplerin dünya çapında eşit olmayan bir şekilde dağıldığı ve farklı genotiplerin farklı patojeniteye sahip olduğu gösterilmiştir (9).

Günümüzde OT halen önlenemez bir körlük nedeni olmaya devam etmektedir. Sıklıkla ilerleyici görme kaybına ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olabilecek

nükslerle ilişkilidir (10). Ne yazık ki OT’de küratif bir tedavi henüz yoktur ve mevcut tedavi yaklaşımlarının etkililiği bile tartışmalıdır (11). Bu nedenle de, antibiyotik profilaksisi, tekrarlama riskini azaltmayı, görme ve yaşam kalitesini korumayı amaçlayan alternatif bir tedavi stratejisi olarak halen tartışılmaktadır (12, 13).

T.gondii keşfedildiği günden bugüne neredeyse 100 yıldan fazla bir zaman geçmesine rağmen, günümüzde hala hakkında yeni keşifler yapılmakta, gerek patofizyolojisi, gerekse de çok çeşitli klinik özellikleri ve epidemiyolojisi ile hala keşfedilmeye açık bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu tez çalışmasında OT’ye ilişkin; demografik ve klinik özellikleri tanımlayıcı değerlendirmeler yapılması, nüks gelişme riski ve nüks gelişimine predispozisyon yaratan faktörlerin belirlenmesi, görsel sonuca etkili faktörlerin saptanması, profilaksi tedavisinin nüksler ve görsel sonuç üzerine etkinliğini araştırmak amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Yüzyıldan fazla süredir bilinen bir patojenden kaynaklanmasına rağmen, oküler toksoplazmozis (OT), hastalık belirtileri, patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili birçok açık sorusu olan bir hastalıktır.

Oftalmoskopun icadını takiben çizilen görsel tasvirlerle bakılarak OT'nin klinik bir belirtisi olan retinokoroidal skarların ilk olarak muhtemelen 19. yüzyılın ortalarında tasvir edildiği düşünülmektedir (14). *T.gondii* 1907 yılında bir Kuzey Afrika rodentinin (*Ctenodactylus gundi*) dokularında Nicolle tarafından keşfedilmiş, 1909'da Nicolle ve Manceaux tarafından tam tarifi yapılmış ve yaya benzeyen şeklinden dolayı (toxson=yay; plasma=canlı) Toksoplazma olarak isimlendirilmiştir. Gondii'nin ise orijinal ev sahibi gundi'nin yanlış yazılmış hali olabileceği düşünülmektedir. Toksoplazmanın yol açtığı oküler hastalık ise insanda ilk kez 1923 yılında Çekoslovakyalı oftalmolog Janku tarafından tanımlanmıştır (15, 16).

OT'nin konjenital bir hastalık olduğu inancı 1980'lerden sonra aşılmış ve artık postnatal olarak edinilmiş enfeksiyonun en sık görülen şekli olduğu artık kabul edilmiştir (17).

Ülkemizde, toksoplazmozis ilk defa 1950'de Akçay ve ark., tarafından bir köpekte saptanmış, ilk insan enfeksiyonu 1954'de Ünal ve ark., tarafından tanımlanmıştır. Türkiye oftalmoloji literatüründeki ilk OT olgusu ise 1964'te Tüzmen tarafından yayınlanmıştır (18-20).

1950'lerden itibaren öne sürülen tezler 1980 hatta 1990'lara kadar araştırılıp tartışılmadan kabul görmüştür. Son dönemlerde yapılan araştırmalar kabul görmüş bu bilgilerin doğru olmayabileceğini ve eski bilgilerin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini göstermiştir. Bu nedenle dünyada neredeyse bütün çekirdekli hücreleri enfekte edebilen bu patojene ve yaptığı hastalıklara olan ilgi son dönemlerde artmaktadır.

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

T.gondii, tüm kıtalardaki hemen hemen tüm çekirdekli hücreleri, memeli ve kuş türlerini enfekte edebilen, insanlarda görülen en yaygın zoonotik etkenlerden

biridir. İnsan nüfusunun yaklaşık %30'unu enfekte ettiği tahmin edilmektedir (21, 22). Bununla birlikte, seroprevalansı, dünya genelinde ülkeler ve bölgeler arasında belirgin (%10 ile %97.4 arasında) farklılıklar göstermektedir (21). Ülkemizde *T.gondii* seropozitifliğinin araştırıldığı çok sayıda araştırma yapılmıştır. Son yıllardaki veriler göz önüne alındığında anti-*T.gondii* IgG pozitifliği %17.5 ile %69.5 arasında, anti-*T.gondii* IgM pozitifliği ise %0-5.4 arasında rapor edilmiştir (23). Yine ülkemizden küçük bir bölgede yapılan popülasyon bazlı çalışmada, Toksoplazma seroprevalansı 7-50 yaş grubunda %30 olarak bulunmuştur (24). Seropozitiflikle ilgili önemli bir nokta, seropozitifliğin, oküler enfeksiyon prevalansı ile korele olmamasıdır (25).

OT'nin epidemiyolojisini etkileyen faktörler parazit, konak ve çevreyle ilişkilidir. Endojen faktörler yaş, cinsiyet, etnik köken, tıbbi geçmiş, immünogenetik özellikler, ekzojen faktörler ise iklim, halk sağlığı, diyet alışkanlıkları ve neden olan suş özellikleridir (22). Coğrafi olarak yakın bölgelerde sosyo-ekonomik durum ve beslenme alışkanlığı gibi faktörlere bağlı olarak oldukça farklı *T.gondii* seropozitifliklerinin gözlemlenebileceği rapor edilmektedir (26).

T.gondii, en az 138 farklı genotipe bölünebilmekte ve bu genotipler dünya çapında eşit olmayan bir şekilde dağılmaktadır. Farklı genotiplerin farklı patojenite gösterebileceği bilinmektedir (9). Güney Brezilya'da *T.gondii* ile enfekte olan kişilerin %17.7'sinde OT bulunurken, Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece %2'sinde OT gelişmiştir (3, 27).

Klinik olarak OT, birçok ülkede posterior üveitin ana nedenidir, ancak güvenilir epidemiyolojik veriler azdır. Almanya'da üçüncü basamak bir referans merkezinde, üveit hastalarının %4.2'si, bir İtalyan oftalmolojik referans merkezinde %6.63'ü ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan retrospektif bir çalışmada 2761 üveit hastasının %8.4'ünde OT saptanmıştır (28-30).

Ülkemizde OT'nin epidemiyolojisi çok iyi bilinmese de, yapılan klinik çalışmalarda enfeksiyöz üveitli Türk erişkin ve pediatrik hasta grubunda en önde gelen etkenlerden birisi olduğu açıkça görülmektedir (7, 31). Ankara merkezli referans kliniklerinde yapılan çalışmalarda toksoplazmozisin tüm üveit vakalarının sırasıyla %6.5 - %7.3'ünü oluşturduğu görülmüştür (7, 32). İstanbul merkezli bir referans hastanesinden yapılan çalışmada bu oran %7.2 olarak verilmektedir (33). Ülkemizde

üçüncü basamak referans merkezlerinin dahil edilerek yapıldığı çok merkezli epidemiyolojik çalışmaya göre ise bu oran %4.7 olarak bulunmuştur (34).

2.3. PARAZİTİN HAYAT DÖNGÜSÜ

Felidae familyası üyeleri; *T.gondii*'nin tek kesin konağıdır (35). *T.gondii* hem seksüel hem de aseksüel yollarla çoğalma yeteneğine sahiptir (25). Parazitin hayat döngüsünde dönüştüğü 3 farklı morfolojik formu vardır. Bunlar; takizoit, bradizoit (doku kistlerinde) ve sporozoit (konak dışında ookistlerde) olarak adlandırılır (36). Ara konakta, *T.gondii*'nin eşeysiz üremesi iki fazda gerçekleşmektedir. İlk aşamada, hızla çoğalan takizoitler, ikinci aşamada ise doku kisti içinde yavaş çoğalan bradizoitler görülmektedir (25).

Takizoitler parazitin hilal veya yay şeklinde olduğu, hücrelere aktif olarak giren formudur. Hücre içerisinde konak hücre duvarı parçalanana kadar tekrarlayan hızlı replikasyonlarla hızla çoğalıp, intrasitoplazmik bir vakuol oluşturarak konakçı hücrenin patlamasına neden olur. Çevre hücrelere yayılımdan ve hastalığın klinik belirtilerinin oluşmasından sorumlu olan eşeysiz formlardır (21). Bağışıklık sisteminin baskısı altında, takizoitler ince elastik karbonhidrattan zengin parazit geçirgen bir duvara sahip doku kistlerini oluşturan bradizoitlere dönüşür (36). Doku kistleri merkezi sinir sistemi başta olmak üzere sıklıkla göz, isleket ve kalp kasına yerleşmektedir (5). Bradizoitler konağın ömrü boyunca kistlerin içinde kalabilmektedir. Morfolojik olarak takizoitlere benzeseler de fonksiyonel olarak farklıdır, yavaşça çoğalırlar, bununla birlikte immün sistemi zayıf hastalarda bradizoitler kistlerden salınarak, takizoitlere dönüşebilir ve enfeksiyonun yeniden aktifleşmesine neden olabilir (37, 38). Duvarları intakt olan doku kistleri genellikle zararsızdırlar ve konakta ömür boyu bu şekilde kalabilirler.

Parazitin seksüel döngüsü, sadece kesin konakta gerçekleşen ookist oluşumu ve oluşan ookistlerin dışkı yoluyla atılması ile başlamaktadır (39). Ara konak dokusunda bulunan kistlerin veya serbest ookistlerin oral olarak alımından sonra, doku kisti veya ookist duvarı kesin konağın mide ve barsaklarında bulunan proteolitik enzimler tarafından tahrip edilir ve bradizoitler veya sporozoitler bağırsak lümeninde serbest kalır (40). Bradizoitlerden bazıları takizoit formunda çoğalmaya başlayarak bağırsak dışı dokulara yayılabilirken ince barsak epitelyal hücrelerinde kalan bazı

bradizoitler yeni parazit jenerasyonlarının gelişimini başlatırlar. Dişi gametin erkek gamet tarafından döllenmesinden sonra, fertilize gamet etrafında ookist duvar oluşumu başlar. Bu ookistler parazitlerin kesin konak bağırsaklarındaki cinsel döngüsünün ürünüdür ve olgunlaşınca, barsak epitel hücrelerinin rüptürü ile lümene atılırlar.

Gametogoni ve ookist oluşumu kedilerin barsak epitellerinde, sporogoni ise kesin konak dışında meydana gelir (5). Sporulasyon süresi, çevresel şartlara bağlı olarak değişmektedir.

2.4. BULAŞ YOLLARI

T.gondii'nin ookist, bradizoit ve takizoit dahil bütün formları insanlarda hastalığa neden olabilmektedir (41). Kedilerin dışkıları ile atılan ookistlerin alınması, bradizoit formları içeren çiğ veya az pişmiş etlerin tüketilmesi ve takizoit formlarla konjenital geçiş en önemli bulaş yolları olarak kabul edilmektedir (42). Bunlara ek olarak *T.gondii* ile enfekte donörlerden kan ve organ nakli ile alıcılara bulaşın mümkün olduğu bildirilmiştir (23). Ayrıca pastörize edilmemiş süt ve yumurtadan da geçiş olabileceği gösterilmiştir (43).

Son yıllarda ookistlerin soğuk sularda 54 aya kadar sağ kalabildiğinin gösterilmesi ve su kaynaklı bulaşın farkedilmesi *T.gondii* bulaş yollarına ve epidemiyolojisine bakışı değiştirmiştir. Su yoluyla bulaş farklı coğrafi bölgelerdeki salgınların sorumlusu olarak görülmektedir (44, 45). Ayrıca, *T.gondii*'nin birçok deniz memelisinde saptanması deniz suyunun da kontamine olabileceğini düşündürmektedir (46).

Dünyada değişik coğrafyalarda değişik *T.gondii* suşlarının bulunduğunun gösterilmesiyle ilişkili olarak, insanlarda konjenital enfeksiyonun ortaya çıkabileceği dört farklı yol olduğu düşünülmektedir (47). Birincisi, gestasyon süreci içerisinde parazit ile ilk defa enfekte olan gebeden *T.gondii*'nin fetusa plasental geçişi ile ortaya çıktığı bilinen klasik konjenital enfeksiyon yoludur (48). Gebelik haftası ilerledikçe konjenital enfeksiyonun ortaya çıkma ihtimalinin arttığı ancak şiddetli hastalık ortaya çıkma ihtimalinin azaldığı bilinmektedir (48). Ancak atipik genotipe sahip suşlarla oluşan konjenital enfeksiyonlarda klinik daha şiddetli olabilmekte ve tipik suşların aksine bu atipik suşlarla üçüncü trimesterde bile şiddetli konjenital enfeksiyon ortaya çıkabilmektedir (49). İkincisi, gebelikten birkaç hafta önce enfekte olan anneden

gebelik döneminde devam eden parazitemi sebebi ile konjenital enfeksiyon oluşması yoludur (50). Üçüncüsü, sistemik otoimmün hastalıklar, maligniteler ya da HIV ile enfeksiyon gibi sebeplerle immün fonksiyon bozukluğu olan annelerde *T.gondii*'nin reaktivasyonu sonucu fetal bulaşın gerçekleşmesidir (51). Dördüncüsü, daha önceden tipik bir *T.gondii* suşu ile enfekte olmuş ve antikor bulunduran kadının gebeliği sırasında atipik bir suşla enfeksiyonu ve bu atipik suşu fetusa geçirmesi ile olan yoldur (52, 53).

2.5. KLİNİK

Toksoplazma enfeksiyonu beş farklı klinik tutulum şekliyle karşımıza çıkar.

2.5.1 İmmün Sistemi Normal Birey

Edinsel toksoplazmozis olguları genellikle ömür boyu asemptomatiktir. Semptomatik olgularda ise klinik; miyalji, boğaz ağrısı, ateş gibi hafif soğuk algınlığından, servikal lenfadenopati, makülopapüler döküntü, nadiren polimiyozit, miyokardit ve çok daha nadiren mortaliteye varan geniş bir spektrumda görülmektedir (42, 54). Primer enfeksiyon geçiren bazı yetişkin hastalarda OT görülebilir (55).

2.5.2 İmmünsupresif Hasta

T hücre aracılı immün yetmezliği veya hematolojik malignitesi olan, sitotoksik ilaç veya uzun süreli kortikosteroid kullanan, organ nakli yapılmış veya AIDS'li hastalar yüksek risk altındadır (5). İmmün sistem yetersizliğinde oluşan klinik tablo çoğunlukla latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucudur ve bu reaktivasyon, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ölümcül ensefalit, miyokardit veya pnömoniye neden olabilir (55).

2.5.3 Konjenital Toksoplazmozis

Konjenital enfeksiyon tipik olarak, hamilelik sırasında annenin primer enfeksiyonundan sonra takizoitlerin transplasental geçişi ile meydana gelmektedir. Dikey bulaşma riski gebeliğin ilerleyen aşamalarında daha yüksektir, ancak erken gebelik döneminde bulaşırsa enfeksiyon genellikle daha şiddetlidir (56).

Gebeliğin erken evrelerinde enfekte olan ve tedavi edilemeyen fetüslerin çoğu intrauterin veya yenidoğan döneminde kaybedilmekte veya ciddi nörolojik ve oftalmolojik sekel gelişmektedir (41). Koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlar konjenital toksoplazmozisin klasik triadıdır. Ancak, klasik triad hastaların %10'undan azında görülmektedir (41). Konjenital toksoplazmozis asemptomatik seyir, ölü doğum, hidrosefali, mikrosefali, intrauterin gelişme geriliği, retinokoroidit gibi çeşitli klinik bulgularla da kendini gösterebilmektedir (23). Klinik belirti ve semptomlar TORCH kompleksinin diğer konjenital enfeksiyonları ile benzerlik gösterebilir (57).

Retinokoroidit konjenital toksoplazmozisin en yaygın tutulum şeklidir, çoğu göz lezyonu 5 yaşından önce ve nerdeyse tamamı 10 yaşından önce gelişir. Doğuştan enfekte yenidoğanlarda bulunan retina lezyonları genellikle makulaya yerleştiği için, konjenital OT edinilmiş enfeksiyonlara göre genellikle görmeyi daha fazla tehdit eder (4).

2.5.4 Gebelikte Toksoplazmozis

Ayırıcı tanı ve hastalık sürecinde ya da tedavide oluşabilecek morbidite ve hatta mortalite nedeniyle en çok zorlanılan hasta gruplarındandır. Tanısında en zor olan gebelikteki primer enfeksiyon ve konjenital enfeksiyon tanısının ayrımıdır (58). Üç hafta arayla toplanan seri serum örneklerinde spesifik IgG ve IgM için eşzamanlı test, *T.gondii* enfeksiyonu taramasında ilk yaklaşımdır (58). Daha sonra gebenin primer enfeksiyonu ve konjenital enfeksiyon ayrımı için avidite testi yapılır. Yüksek avidite, genellikle son dört ay içinde geçirilen enfeksiyonu dışlamaktadır. Düşük avidite durumunda ise, amniosentez örneğinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi ile etkene yönelik araştırma, duyarlılığı daha yüksek bir yöntemdir (59).

İmmünsuprese olmadığı sürece, enfeksiyonu hamilelik öncesinde geçiren kadınlar, enfekte bir bebek doğurma riski taşımamaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar atipik genotipe sahip suşlarla bulaşın mümkün olabileceğini göstermektedir (59).

2.5.5 Oküler Toksoplazmozis (OT)

Konjenital veya kazanılmış enfeksiyona bağılı olarak hastalığın akut veya kronik döneminde gelişebilmektedir ve dünya genelinde göz hastalıkları arasında önemli bir orana sahiptir (60, 61).

OT genellikle 1000 mikrondan küçük, fokal, karakteristik görünümlü retina lezyonlarına ve bazen tipik siste far görünümüne yol açacak kadar yoğun vitreus reaksiyonuna neden olur (10, 57). Bu lezyonlar hem doğrudan parazitik doku istilasına hem de parazite karşı yönlendirilen bağışıklık tepkisine bağılıdır ve aktif lezyonlar sıklıkla skarlarla komşuluk gösterir (62, 63).

OT tanısı, öncelikle oftalmolojik muayeneye dayanır, *T.gondii* seropozitifliği ve tedaviye iyi bir klinik yanıt ile doğrulanır (40).

2.6.OKÜLER TOKSOPLAZMOZİS KLİNİĞİ

OT'nin tipik klinik görünümü, sıklıkla daha fazla tanı çalışmasına ihtiyaç duyulmayacak derecede karakteristik olan nekrotizan retinokoroidittir. Ancak, klinik seyirdeki önemli farklılıklardan dolayı bazen tanı zorlayıcı olabilmektedir. Bu yüzden OT'nin çeşitli klinik sunumlarının bilinmesi klinisyen için önemlidir (4, 64, 65).

2.6.1. Görsel Semptomlar

Vitritis genellikle görsel semptomlara yol açan ilk faktördür, ancak bir skotom veya azalmış görme keskinliği de ilk semptom olabilir (66). Görsel semptom ve bulgular lezyonların boyutu, lokalizasyonu ve vitreus inflamasyonunun şiddeti ile ilişkilidir (67, 68). Maküler lezyonlarda belirgin görme bozukluğu gözlenirken, periferik lezyonların görme üzerindeki etkileri kolayca saptanamayabilir. Optik nörit veya optik sinir tutulumu, görme alanı kusurlarına veya renk görme kaybına neden olabilir (67).

2.6.2. Ön Üveit

Anterior üveitin şiddeti, tamamen sessiz bir ön kamaradan arka segment inflamasyonunu maskeleyebilecek kadar yoğun şiddetli bir granülomatöz veya non-granülomatöz karakterde anterior üveite kadar değişebilir. Teşhis ve tedavi gecikirse, ön kamaranın uzun süreli şiddetli inflamasyonu sonucunda arka ve ön iris sineşileri

oluşabilir. Granümatöz ön üveit gelişen olgularda Koeppe ve Busacca nodülleri de görülebilir. Bazı çalışmalara göre intraoküler inflamasyon, ileri yaşlı, periferik ve geniş aktif lezyonu olan hastalarda daha fazla bulunmuştur (69).

2.6.3. Vitrit

Vitreus inflamasyonu, karakteristik “sis içindeki far” görünümüne neden olacak şekilde genellikle aktif retinokoroidit yakınında daha yoğundur. Bu karakteristik bulgunun görünüşü, büyüklüğü, süresi ve şiddeti birçok faktöre göre değişebilmektedir (70).

Vitreus inflamasyonunun ciddiyetinin, lezyon genişliğiyle ve yerleşim yeriyle ilişkili olmadığını söyleyen çalışmalar olduğu gibi daha büyük boyut (> 1 disk alanı) ve ekstramaküler yerleşimli retina lezyonları ile ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur (69, 71). Vitreus inflamasyonu, tam kat retinit odağı varlığında daha şiddetliyen, internal limitan membrana ulaşmayan retinanın derin katmanlarını içeren kısmi lezyonlarda, vitrit çok hafif şiddette ya da hiç yoktur. Aktif retina lezyonlarının olmadığı skar dönemlerinde ise göz içi inflamasyonu meydana gelmez (21).

2.6.4. Retinokoroidit ve Vaskülit

Genellikle, OT'deki aktif lezyonlar retinal ödem ve sıklıkla eşlik eden vitreus reaksiyonu sebebi ile lezyon sınırlarının silik olduğu, sıklıkla pigmentli ve / veya atrofik bir eski skar kenarında, beyazımsı fokal bir nekrotizan retinit odağı olarak görünür (4, 66). Hastalık geriledikçe vitreus inflamasyonun azalması ve lezyonun gerileme sürecine girmesi ile birlikte sınırlar daha keskin hale gelmektedir.

Aktif lezyonda tutulum düşük dereceli yüzeyel retina infiltrasyonundan, dış retina dahil tam kat retina, retina pigment epiteli (RPE), koroid ve hatta sklera dahil tüm katmanları kapsayan ve şiddetli nekrotik yıkıma kadar giden geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir (72). Birçok hastada koroid de tutulduğu için tipik OT lezyonu "retinokoroidit" olarak adlandırılmaktadır (21). Retinokoroidit yerleşim yerlerinin çoğunlukla arka kutup olduğu bilinmektedir. Bu lezyonların retinada dağılımının rastlantısal olmadığını iddia eden birçok yayın mevcuttur (67). İmmünkompetan bireylerde çok sayıda inaktif skarlar olabirse de çoğunlukla tek bir aktif lezyon

görülmektedir. Multifokal lezyonlara genellikle immün yetmezlikli bireylerde rastlanmaktadır (4, 73).

Her ne kadar tipik lezyon retinokoroidit olsa da, vitrit, ön üveit ve hatta intermediate üveit gibi inflamatuvar reaksiyonların, nadiren bu tipik bulgudan önce gelişebileceği unutulmamalıdır.

Aktif retinokoroidal lezyon genellikle, 2-4 ay içinde, RPE'nin de bozulması sonucu, özellikle lezyon kenarlarında daha baskın pigmentasyona yol açan, atrofik ve hiperpigmente bir skarla iyileşir (21, 74).

OT'de periflebit, arterite göre daha sıktır. Sıklıkla aktif lezyon komşuluğunda, inflamasyonun çok yoğun olduğu vakalarda ise lezyonun uzağında, diffüz veya segmenter vaskülit şeklinde olabilmektedir. Daha nadir olarak Kyrieleis arterioliti olarak isimlendirilen özel bir nodüler arterit şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Vasküler tıkanıklıklar, koroidal neovasküler membranlar, ve vasküler şantlar daha nadir komplikasyonlardandır (74).

2.6.5. Punktat Dış Retinal Toksoplazmozis (PORT)

OT'nin atipik bir formudur. Gelişmesinde parazit ve konakçı faktörlerinin bir arada rol oynadığı düşünülmektedir. PORT ile başvuran hastaların çoğu ilk yirmi yaşam yıllarında olan genç insanlardır. Hem konjenital hem de edinsel enfeksiyonların PORT'a neden olduğu bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık üçte birinde her iki göz de tutulmuştur (75). Bazı hastalarda bir gözde klasik OT lezyonu, diğer gözde PORT şeklinde tutulum gözlenebilir (76). Bu gözlem, yazarları OT'de "koruyucu" bir bağışıklık tepkisi olabileceği hakkında hipotez oluşturmaya yönlendirmiştir. Retina antijenlerine karşı otoimmüitenin ve çeşitli parazit membran antijenlerine yönelik hücre aracılı spesifik immün yanıtın, OT'nin atipik sunumlarına neden olduğu ve ayrıca PORT ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (72, 77-79).

PORT; retinanın derin katmanlarında ve RPE'de yer alan çok odaklı, küçük gri-beyaz lezyonlarla karakterizedir. İnflamatuvar süreç retinanın dış katmanlarıyla sınırlı olduğundan, vitrit ya çok azdır ya da hiç yoktur. İkincil olarak optik nöropati ve buna bağlı görme kaybı gelişebilir (21, 80). PORT'un punktata iç retinopati, akut arka multifokal plakoid pigment epitelopati, ve multifokal koroiditlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

2.6.6. Optik Sinir Tutulumu ve Nöroretinit

Optik sinir doğrudan parazit ile enfekte olabileceği gibi, optik sinirden uzak bir enfeksiyon odağı mevcutsa ikincil olarak da tutulabilir. Nadiren de olsa retinokoroidal tutulum olmaksızın izole toksoplazmik papillit gelişmekte ve şiddetli optik atrofi ile sonuçlanabilmektedir. Klasik klinik tutulum olmadığı için tanı kolaylıkla atlanabilmektedir. Vitrit ile birlikte diskte bulunan beyazımsı inflamatuvar lezyonlar OT'yi akla getirmelidir (81). Disk sınırında bulunan bu tür lezyonlar, zaman zaman Jensen skotomu olarak adlandırılan görsel kusurlardan da sorumludur.

OT'de optik disk infiltrasyonu, optik sinir ödemi ve makulada yıldız şeklinde sert eksüdalar ile karakterize nöroretinit tablosuna da yol açabilir (82). Ek olarak, kıymık hemorajiler ve papillomaküler bölgede seröz retina dekolmanı da gözlenebilmektedir (83).

2.6.7. Sklerit

T.gondii, retina dışındaki oküler dokularda nadiren tanımlanmıştır. Bağışıklığı zayıflamış konakçılarda örneğin nadir durumlarda AIDS hastalarında yaygın retinal ve koroidal inflamasyona bağlı skleral tutulum olabilmektedir (84, 85).

2.6.8 Komplikasyonlar

Aktif OT'si olan gözlerin yaklaşık %30'unda ilk muayenede göz içi basıncının (GİB) yükseldiği bildirilmiştir (69, 86). GİB yükselmesinin etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, inflamatuvar hücre ve debris ile trabeküler ağın tıkanması ve trabeküler ağın inflamasyonu (trabekülit) en olası sebeplerdir. Ön segment tutulumunun şiddeti, GİB artışı ve vitreus reaksiyonu ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (21). Şiddetli ön üveit varlığında aynı zamanda inflamatuvar membranlar, pupiller blok, katarakt gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir.

Konjenital olgularda sıklıkla şaşılık görülebilmektedir (67, 87, 88). Olguların çoğunda, şaşılık düşük görme düzeyleri ile ilişkilidir. Düşük görme düzeyleri ise genellikle maküler lezyonlar nedeniyledir. Konjenital toksoplazmozis olgularında mikroftalmik gözlere de rastlanabilmektedir. Katarakt özellikle şiddetli iridosikliti ve göz içi inflamasyonu olan konjenital toksoplazmozisli çocuklarda gelişebilir. Yapılan çalışmalar, yaklaşık %10 olguda katarakt meydana gelebileceğini ve bu olguların

2/3'ünde kataraktın tek taraflı olduğunu göstermektedir (67, 89). Başlangıcı ve seyri hastalar arası farklılıklar gösterebilir. Çocuklarda ciddi ambliyopiye neden olabileceği düşünülen kataraktların cerrahi olarak tedavisi gereke. Ancak yeniden aktivasyonu önlemek için ameliyat öncesinde, sırasında ve/veya sonrasında antitoksoplazmik tedavi verilmesi önerilmektedir.

Bruch membranındaki değişiklikler sonucunda, toksoplazmik retinokoroiditin bir komplikasyonu olarak koroidal neovasküler membran (KNVM) ortaya çıkabilir (90). Genellikle retinokoroidit lezyonlarına bitişik olarak saptanmaktadır. Bazen KNVM inflamasyonla birlikte gerileyebilirken, bazen de kalıcı olabilmektedir. Kalıcı KNVM'lerin tedavisinde intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (91).

Retinal vasküler oklüzyonlar da OT'nin bir komplikasyonu olabilir ve sıklıkla doğrudan aktif retinokoroidit alanının üzerinde veya lezyona bitişik olarak saptanır (92, 93). Oklüzyon sunucunda iskemiye sekonder komplikasyonlar ve olası vitreus hemorajisine bağlı akut görme azlığı oluşabilir (94). Fundus floresin anjiyografi (FFA) tanıyı doğrulamak ve retinal vasküler oklüzyonun yol açtığı değişiklikleri değerlendirmekte yardımcıdır.

OT'li gözlerin yaklaşık %10'unda makula ödeminin tespit edildiği, ancak optik koherens tomografi (OKT) gibi daha ileri teknikler rutin kullanıldığında çok daha sıklıkla görülebileceğinin belirtildiği çalışmalar mevcuttur (78, 79).

Uzun süreli şiddetli vitritin bir komplikasyonu olarak, genellikle retinokoroidit alanlarında veya bunlara yakın yerlerde epiretinal membranlar oluşabilmektedir. Retinokoroidit inaktifleştikten sonra gerekirse epiretinal membranların cerrahi olarak çıkarılmasıyla olumlu bir görsel sonuç elde edilebilmektedir (95).

Retinal vaskülit, proliferatif vitreoretinopati ve vitreus inflamasyonunun şiddeti ve süresine bağlı olarak traksiyonel bantlar oluşabilir. Bu bantlar retina yırtıkları, yırtığa sekonder regmatojen retina dekolmanı, traksiyonel retina dekolmanı, vitreo-maküler traksiyon ve maküler ödeme yol açabilir (96). Retina yırtıkları, genellikle aktif veya skar odakların yakınında gelişir.

2.6.9 Edinilmiş ve Konjenital Oküler Toksoplazmozis Kliniği

OT'nin sadece konjenital olarak edinildiği bilgisinin son yıllarda yapılan araştırmalar neticesinde yıkılmasıyla, günümüzde edinilmiş enfeksiyonun konjenital enfeksiyondan daha sık bir sebep olduğu anlaşılmıştır. Her iki tabloyu da yalnızca klinik özelliklere göre ayırt etmek çoğu zaman güçtür. Ek olarak, enfeksiyon yolunu ayırt etmek için kesin doğrulanmış bir laboratuvar testi de yoktur. Bununla birlikte, lezyonların yerinin rastgele oluşmadığını, özellikle maküler bölgeyi tutan merkezi lezyonların, konjenital enfeksiyon düşündürdüğünü kabul eden çok sayıda görüş mevcuttur (67, 70, 97). Ancak edinsel enfeksiyonlarda da maküler bölgenin tutulabildiği bilinmektedir. Ek olarak, doğumdan sonra erken dönemde tespit edilen maküler lezyonların, takipleri sırasında oluşan nükslerinde de maküler tutulum riski belirgin olarak daha yüksektir (98).

Lezyonların farklı anatomik lokalizasyonlarına yönelik olarak, periferik ve merkezi retina arasındaki mikro-vasküler dolaşımdaki varyasyonlar açıklayıcı bir sebep olarak tartışılmaktadır. Maküler bölge daha erken vaskülarize olur ve daha erken gelişmeye başlar. Ancak farklılaşması belirgin bir şekilde gecikerek dört yaşına kadar gelişmeye devam eder. Bu durum oküler lezyonların yerini destekleyen bir mikro ortam oluşmasına sebep olarak, arka kutbun özellikle de maküler bölgenin konjenital enfeksiyonlarda daha sık tercih sebebi olması ile ilişkili olabilir (99, 100). Ayrıca *T.gondii*'ye karşı önemli bir konak savunmacısı olan makrofajların dağılımının da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Makula bölgesinde, periferik retinaya kıyasla makrofajlar belirgin şekilde daha az sıklıkta görülür (101).

Edinilmiş OT enfeksiyonu genellikle tek taraflı tutulum yaparken konjenital OT'nin sıklıkla iki taraflı tutulum yapması ve yasal körlüğe konjenital enfeksiyonlarda daha sık rastlanması diğer ayırıcı özellikleridir (4).

2.6.10. Duyarlılık ve Şiddet ile İlişkili Konağa Bağlı Faktörler

Çoğu enfeksiyonda olduğu gibi OT'nin şiddeti parazit ve konağa özgü faktörlerin etkileşimi ile ilişkilidir.

2.6.10.1 Genetik konak faktörleri:

2.6.10.1.1 Oküler toksoplazmozise duyarlılık: OT'ye yatkınlığın ve hastalığın klinik seyrinin bireyler arasında farklılık gösterip göstermediği önemli bir soru olmaya devam etmektedir.

MHC lokusundaki en az beş gen, deneysel bir modelde, *T.gondii* enfeksiyonuna karşı koruma ve direnç ile ilişkilendirilmiştir (102). Ayrıca, daha önceki çalışmalar, MHC sınıf I genlerinin ve CD8 + lenfositlerin enfeksiyondan sonra kritik doku kisti sayısını belirlediğini ortaya koymuştur (103).

Yapılan çalışmalar HLA-DQ3 genotipinin konjenital *T.gondii* ensefaliti ve hidrosefali ile önemli bir ilişkisini göstermiştir (104). Ancak oküler tutulum için yapılan çalışmalarda böyle bir yatkınlık tespit edilememiştir (105). Bununla birlikte, esas olarak konjenital toksoplazmozis üzerine odaklanan daha yeni gözlemlerde, hem ensefalitin hem de retinitin, göz ve beynin gelişimi boyunca koroidal pleksusta seçici olarak eksprese edilen ve kalıtsal retina distrofileriyle de yakından ilgili olan ABCA4 ile ilişkili olabileceği, beyin ve gözde eşzamanlı patoloji oluşması açısından bir rol üstlenebileceği gösterilmiştir (106).

Hastalıkta çeşitli etnik köken ve coğrafi dağılım farklılıkları bilindiği için konak sitokin gen polimorfizmleri toksoplazmik retinokoroiditte ilgi odağı olmuştur (107). Sitokinler, özellikle IFN-g ve TNF- α , *T.gondii* enfeksiyonlarına dirençte önemli bir rol oynar. Bu sitokinler, önemli bir savunma hattı olan makrofajları aktive eder. Ek olarak çeşitli sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin de parazitik hastalıklara yatkınlıkla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Deneysel veriler, akut oküler toksoplazmozun modüle edilmesinde anti-inflamatuar etkili sitokin olan IL-10'un rolü olduğunu göstermiştir. Daha yakın zamanlarda ise, benzer şekilde bir IL-6 polimorfizmi tanımlamış ve Brezilyalı hastalarda oküler toksoplazmozun nüksetmemesi ile ilişkilendirmiştir (108).

2.6.10.1.2 Klinik seyrin ciddiyeti: HLA tipleri ve OT'nin ciddiyeti arasındaki potansiyel ilişkileri araştıran sınırlı sayıda veri mevcuttur. HLA-B35 genotipinin varlığı, progresif retinit ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. HLA-B62 olan hastalarda konjenital OT'de maküler lezyonlar ve bilateral OT gelişimi için rölatif risk artmıştır (109). İlginç bir şekilde, HLA-B62 genotipi, başka bir kritik retinit tipi olan “akut retinal nekroz sendromu” ile de ilişkilendirilmiştir (110). Farklı enfeksiyöz

ajanların neden olduğu şiddetli nekrotizan retinitin aynı HLA tipleriyle ilişkili olabileceği gerçeği, konak tepkileri üzerinde olası bir immün genetik etkiyi gösterir.

2.6.10.2 Hasta yaşı:

Son dönemlerde OT'nin çeşitli klinik özellikleri üzerinde parazit genotipinin etkisi ön plana çıksa da, konaksal faktörler açısından hasta yaşı dikkat çekmeye devam etmektedir.

Aktif toksoplazmik retinokoroiditin ilk semptomatik epizodlarının ve klinik özelliklerinin hasta yaşına göre dağılımı, birçok çalışmada benzer olarak bildirilmiştir (4, 111, 112). Bazı Avrupa merkezli çalışmalarda, ilk semptomatik atağın ortalama yaşının 25 ile 31 arasında olduğu dikkat çekmektedir (4, 111, 112). Ayrıca dünyanın diğer bölgelerinde de, özellikle Güney Brezilya'da, en yüksek OT oranlarının genç yetişkinlerde saptandığı bildirilmiştir (27, 65). Klinik çalışmaları doğrudan karşılaştırmak zor olsa bile, aktif hastalık epizodları ile nispeten genç yaş arasında bir ilişki olduğu düşünülebilir. Önceden saptanmış retinokoroidal lezyonu olmayan primer toksoplazmik retinokoroiditli bireyler, tekrarlayan OT olanlardan daha yaşlı olarak saptanmıştır (4, 113, 114). Bazı diğer çalışmalardan elde edilen verilerde de, yakın zamanda edinilen *T.gondii* enfeksiyonunu takiben, yaşlı hastaların, genç hastalara göre daha yüksek bir oküler tutulum riskine sahip olduğunu göstermektedir. Kanada'da *T.gondii* enfeksiyonu salgınında, retina lezyonu olmayan enfekte hastaların ortalama yaşı 28, göz tutulumu olanların ortalama yaşı 54 olarak saptanmıştır (115). Ayrıca, daha yaşlı hastalarda sadece daha yüksek oküler tutulum prevalansı değil, aynı zamanda daha şiddetli oküler hastalık da görülebilmektedir (64, 69, 116).

2.6.10.3 Hastanın bağışıklık durumu - bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde hastalık

Toksoplazmik ensefalit, AIDS'den etkilenen bireylerde özellikle Yüksek Aktif AntiRetroviral Tedavinin uygulanmasından önce önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmuştur (117).

İmmün yetmezlikli bireylerde oküler hastalığın, toksoplazma kistlerinin reaktivasyonundan mı kaynaklandığı, tekrarlayan paraziteminin mi bir sonucu olduğu, ya da göz dışı bölgelerden yayılmanın mı sorumlu olduğu tartışma konusudur. Ancak

şu kesindir ki, immün yetmezlik *T.gondii*'nin çoğalmasına izin verir ve daha ciddi bulgulara neden olur (118). CD4+ T hücre sayılarının 200 hücre / mm³'ün altına düştüğü hastalar özellikle risk altındadır ve genellikle bu bireylerde OT atipik, fulminan bir klinik seyir göstererek büyük bir teşhis zorluğu yaratmaktadır. Yine benzer şekilde çok yaşlılarda, lokal veya sistemik kortikosteroid ve immünsüpresif ilaç tedavisi alanlarda da atipik tutulum riski artmaktadır (119). Bu tip olgularda tek veya çift taraflı multifokal ve diffüz retinokoroidite daha sık rastlanmaktadır (110).

Aynı zamanda, *T.gondii*'ye retina dışındaki dokularda (ön segment, koroid, sklera) sadece immünsüprese hastalarda rastlanmıştır. İmmunkompetan hastalarda reinokoroidit tablosu 1-2 ay içinde tedavi ile veya tedavisiz gerilerken, AIDS hasta grubunda aktif lezyonun tedavisiz spontan rezolusyonu olağan değildir. Yine bu hasta grubunda, nekrotizan herpetik retinopatiler ile karışabilecek kadar şiddetli ve yaygın retinal inflamasyon ortaya çıkabilmektedir. Ayırıcı tanıda göz içi sıvılarının incelenmesi bu olgularda özellikle önemlidir (120).

2.6.11 Duyarlılık ve Şiddet ile İlişkili Parazite Bağlı Faktörler

T.gondii ile enfekte olan insanların birçoğu asemptomatik seyrederken bir kısmında retinokoroidit gibi patolojilerin gelişmesinin nedeni merak konusu olmuştur. Yakın zamana kadar, tip I, II ve III olmak üzere üç *T.gondii* türü tanınmıştı. Ancak cinsel rekombinasyonun çok daha büyük parazit çeşitliliğine izin vermesi, modern tekniklerin mevcudiyeti ve dünyanın dört bir yanında yapılan analizlerin ardından, şu an 130 dan fazla farklı "atipik" genotip saptanmıştır (9). OT enfeksiyonu ve ciddiyetinin, enfekte olan parazitler arasındaki genotipik farklılıklardan etkilenip etkilenmediği tartışması halen devam etmektedir. Diğer yandan OT sıklığı ve ciddiyetinin suşlar arası farklılıklarla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (121, 122). Sonuç olarak, bazı parazitlerin virülansının ve patojenitesinin daha yüksek olmasının yanı sıra, bazı insanların parazite diğer insanlardan daha duyarlı olduğu da unutulmamalıdır. Yapılan hayvan araştırmalarında Tip I suşların yüksek derecede virülan olduğu ve edinsel ciddi OT tablosundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (77, 122).

Dekolman cerrahisi uygulanacak hastalardan alınan tanısal vitreus örneklerinin kullanıldığı bir çalışmada OT tanısı konulan hastalardan, Tip I suş saptananlar immün

yeterliliğe sahipken, tip II ve III suşlarla enfekte hastaların tamamı immün yetersiz olarak saptanmıştır (121). Bağışıklığı yeterli hastalarda OT'nin klinik seyrinde parazit genotipinin, bağışıklığı yetersiz hastalarda konak faktörlerinin ön planda olduğu ve şiddetli OT'nin herhangi bir parazit tipinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte spesifik virülans faktörlerinin oküler tropizmi etkileyip etkilemediği halen açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir (123).

2.6.12 Nükse Etkili Faktörler

Avrupa'da yapılan çalışmalarda 5 yıldan uzun süre takip edilen OT hastalarında %80'e varan nüks oranı bildirilmektedir (4, 85). Tekrarlayan enfeksiyonlar neticesinde oluşabilecek kalıcı görme kaybı riski göz önünde bulundurulduğunda, nükslerin azaltılması önemli bir tedavi hedefidir. Bu sebeple hangi bireylerin daha yüksek nüks riskine sahip olduğu tespit edilebilirse, kademeli bir tedavi yaklaşımı planlanabilir. Örnek olarak uzun süreli düşük doz aralıklı antimikrobiyal tedavinin tekrarlayan OT riskini önemli ölçüde azalttığı düşünüldüğünde, makula ve parafoveal lezyonlarda bu yaklaşım benimsenebilir (13).

2.6.12.1 Hastalısız sağkalım süresinin etkisi:

Nükslerin sıklıkla doku kistlerinden ortaya çıkan canlı organizmaların çoğalmasıyla ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Zamanla, retinadaki doku kistlerinin canlılığının azalarak sonunda ölebileceği, bu durumun da reaktivasyonun meydana geldiği kist havuzunu azaltabileceği düşünülmektedir. Yayınlanan çalışmalara göre de, hastalığın ilk epizodundan sonra geçen zaman (hastalık süresi) ve özellikle nüksüz sağkalım süresi ne kadar uzun olursa, nüks riskinde de o kadar azalma olacağı belirtilmiştir (124-127).

2.6.12.2 Konağın immün durumunun etkisi:

Konak bağışıklık sistemi yetersizliği veya baskılanması, OT'nin tekrarlama riskinin daha yüksek olmasına yatkınlık yaratan risk faktörleri arasında gösterilmektedir. AIDS hastalarında ve immünosupresif tedavi alan hastalarda *T.gondii* enfeksiyonunun şiddetli klinik ile seyretmesinin yanı sıra nüks riskinde de artış gözlenmiştir (110, 128, 129). Ayrıca, kortikosteroid monoterapisi ile tedavi edilen

hastalarda daha kötü bir klinik sonucun yanı sıra daha yüksek nüks riski de tanımlamıştır (126, 130). Bu nedenle, sistemik hastalık veya uzun süreli tıbbi tedavi nedeniyle bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda, nüks riski daha yüksek görünmektedir.

2.6.12.3 Hasta yaşının etkisi:

Hasta yaşının nüks üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar tartışmalı sonuçlara sahiptir. Genç yaştaki hastalarda daha yüksek nüks riski saptanan çalışmaların yanı sıra ileri yaştaki hastalarda daha yüksek risk belirten çalışmalar da mevcuttur (124, 125, 127).

Klinik pratikte nüks eden hastalar genç yaş grubunda daha sıktır. Ancak bu durum, genç yaşın nüks için bir risk faktörü olmasından değil, *T.gondii* enfeksiyonunun genç yaşta daha fazla görülmesi, dolayısıyla da aktif epizodu takip eden ilk yıllarda daha sık gelişen nüksün de genç yaşta daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır (1, 4, 27, 111, 112, 124, 125, 127, 131).

2.6.12.4 Hamilelik etkisi:

Gebe kadınlarda çeşitli latent enfeksiyonların reaktivasyonunun meydana geldiği bildirilmiştir (132, 133). Bu durum gebelik sırasında yarı allojenik fetüsün hayatta kalmasını kolaylaştırmak için hücre aracılı bağışıklığın kısmi baskılanmasıyla ilişkili olabilir (132). Gebelik ve göz içi inflamasyonu arasındaki ilişkinin, hamilelik sırasında meydana geldiği bilinen hormonal veya immünolojik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (134). Bu nedenle, enfeksiyöz olmayan üveit gibi bazı oküler hastalıklar hücre aracılı bağışıklığın kısmi baskılanması nedeniyle hafiflerken, enfeksiyöz olanlar gebelik sırasında kötüleşebilir (135). Gebeliğin OT nüksü için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Yıllar boyunca birçok araştırmacı tarafından gebelik ile artmış toksoplazmik retinokoroidit nüksü arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (4, 111, 134, 136). Buna karşılık gebelik sırasında önceden var olan OT'nin nüksetme riskinde hiçbir artış saptamayan çalışmalar da mevcuttur (124, 137).

2.6.12.5 Göz içi cerrahinin etkisi:

Yapılan bazı çalışmalarda göz içi cerrahisi sonrasında OT nüks riskinin arttığı gösterilmesine karşın, nüks riski üzerinde etkisi olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (138, 139). Bundan dolayı, göz içi cerrahisinin oküler toksoplazmozun nüksetme riskini etkileyip etkilemediği ve dolayısıyla göz içi cerrahisi geçiren hastalarda antibiyotik profilaksisi gerektirip gerektirmediği belirsizliğini korumaktadır.

2.6.12.6 Toksoplazma gondii serotipinin etkisi:

Tekrarlama riski ile *T.gondii* serotipi arasında bir korelasyon olduğu varsayımları son dönemlerde gündeme gelmiştir. Bazı serotiplerin daha ciddi bir klinik tabloya ve nüks gelişimine yol açtığını belirten çalışmalar mevcuttur. Bundan dolayı tedavi ya da profilaksi uygulanacak hastalarda ilerleyen dönemlerde serotip tayini yapılarak tedavi belirlenmesi gündeme gelebilir (2, 10, 121, 140).

2.6.12.7 Tedavinin etkisi:

Bu bölümle ilgili genel bilgilere 2.8 Tedavi Bölümünde değinilmiştir.

2.6.12.8 Diğer olası risk faktörleri:

Kanıtlanmamış olsalar da nüksleri etkilediği düşünülen diğer faktörler, travma, endokrin dalgalanmalar ve geçici hümmoral veya hüccresel immünreaktivitedir (134, 136). Bununla birlikte, nüks yönünden cinsiyet, etnik köken, lezyonun konjenital ya da edinsel olması, primer ya da rekürren olması, lezyon boyutu veya antikor seviyeleri arasında ilişki kurulamamıştır (4, 21, 111, 116, 124, 125, 128). Ayrıca, tekrarlayan OT'nin birden fazla parazit türü ile tekrarlanan enfeksiyonlardan ya da uzak bölgelerdeki (iskelet kasları gibi) kistlerin yeniden aktivasyonu ve ardından retinaya hematojen yolla yayılmasından kaynaklanması da mümkündür (141, 142).

2.7.OKÜLER TOKSOPLAZMOZİSTE TANI

OT'nin tanısı genellikle klinik olarak konulmakta, laboratuvar yöntemleri ile desteklenmektedir. Bununla birlikte yaygın olarak tipik karakteristik klinik bulgulara sahip olan hastalığın, atipik bulgular gösteren tutulumları hiç de nadir değildir. Bu

atipik prezentasyonlarda OT tanısı deneyimli oftalmologlar için bile bazen zorlayıcı olabilmekte ve tanıya yönelik ek yöntemlere ihtiyaç duyulabilmektedir.

2.7.1 Serolojik Bulgular

OT'de *T.gondii*'ye özgü IgG serum antikorları hemen hemen tüm vakalarda mevcuttur ve konjenital veya postnatal olarak parazit ile bulaşın olduğunu gösterir.

Enfeksiyondan yaklaşık iki hafta sonra toksoplazmaya spesifik IgG serumda ortaya çıkmakta ve ömür boyu serumda varlığını sürdürebilmektedir. Ancak, çoğu ülkede *T.gondii*'ye özgü IgG antikorlarının yüksek seroprevalansı nedeniyle, bu serolojik belirtecin pozitifliğinin OT tanısında önemi sınırlıdır ve yalnızca doğrulayıcı olarak kabul edilir. Negatifliği ise OT tanısından uzaklaştırır (21).

Toksoplazmaya spesifik IgM antikorları ise enfeksiyondan yaklaşık 1 hafta sonra serumda yükselerek genellikle birkaç ay içinde azalmaktadır ancak bazı durumlarda ilk enfeksiyondan yıllar sonra bile toksoplazma IgM seropozitifliği olabilmektedir. Bu nedenlerle akut OT tanısında kullanılmayan ve güvenilir olmayan bir yöntemdir. Aynı şekilde spesifik IgA ve IgE düzeylerinin de akut dönemde artış gösterebildiği bilinmekte, ancak değişken seropozitivite davranışları görülebilmesi nedeniyle OT tanısında kullanılmamaktadır (25, 143).

T.gondii'ye özgü antikorların yokluğu OT olasılığını neredeyse dışlasa da vaka raporları çok nadir durumlarda yanlış negatif serolojik sonuçların ortaya çıkabileceğini göstermektedir (144). Bu yüzden, tipik oküler bulgusuna rağmen negatif IgG testi olan hastalarda ilave testler gerekli olabilir. Ek olarak, klinik görünümün diğer üveitik antitelerle ayırt edilemediği durumlarda ek araştırma gerekebilir.

2.7.2 Göz İçi Örneğin Analizi

Atipik OT olgularında, şiddetli seyirli diğer enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz patolojilere benzeyen, yoğun vitreus opasitesi gibi sebepler nedeniyle klinik tanıya gidilemeyen, tedaviye istenilen yanıtın alınamadığı olgularda göz içi sıvılarının incelenmesi OT'nin kesin tanısı için çok önemlidir (21). Yapılan iki bağımsız çalışmada oküler sıvıları test etmenin arka üveitli olguların %25'inde klinik gidişi etkilediği gösterilmiştir (145, 146).

OT şüpheli olguların göz içi sıvılarının analizi,

- 1) *T.gondii*'ye özgü antikorların göz içi üretiminin belirlenmesi
- 2) Parazit DNA'sının saptanması amacıyla yapılmaktadır.

Göz içi antikor sentezi, göz içi örneğindeki ve serumdaki *T.gondii*'ye özgü antikorların globulin titrelerinin karşılaştırılması ile anlaşılır. Bu yöntemle sonuç Goldmann Witmer katsayısı (GWC) olarak belirlenir (147). Katsayının yüksek olması lokalize göz içi antikor sentezinin göstergesidir. Bununla birlikte, kan-göz bariyerinin bozulduğu durumlarda antikor kaçağının meydana gelebileceği ve bunun da düşük bir katsayı ile sonuçlanabileceği unutulmamalıdır (148). Ayrıca, klinik semptomlar ve lokal antikor üretiminin aktivasyonu arasındaki bireysel zaman farklılıkları, lokal antikor üretimini saptamayı zorlaştırabilir ve yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (149). Bu nedenle, sadece intraoküler antikor üretiminin saptanmasına dayanarak OT'nin doğrulanması doğru değildir, fakat başka tekniklerle kombinasyonu tanısal başarıyı artırabilir (150).

Göz içi sıvılarda PZR ile toksoplazmaya ait spesifik DNA saptanabilmektedir. PZR nükleik asitleri saptamada çok yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, bugüne kadar ne PZR protokolleri ne de güçlendirilecek parazit DNA fragmanı standartlaştırılmadığından, literatüre dayanarak kesin bir sensitivite ve spesifite değeri vermek mümkün olamamaktadır (21, 143). OT tanısı açısından aköz ve vitreus sıvılarından alınan örnekler arasında sensitivite yönünden bir fark bulunmadığını belirten yayınlar olduğu gibi, vitreus örnekleme sisteminin OT tanısı için biraz daha duyarlı olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (145, 146). Ancak ön kamara sıvısının elde edilmesinin çok daha kolay ve düşük riskli bir girişim olduğu unutulmamalıdır.

PZR ile enfeksiyonun başladığı ilk 3 haftada pozitif sonuç alınabilirken, GWC pozitifliği hastalık başlangıcından itibaren 3 aya kadar sürebilmektedir (149, 151, 152). GWC ve gerçek zamanlı PZR ile bu yöntemlerin kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmalarda, iki yöntemin kombine kullanılması ile daha yüksek duyarlılık elde edildiği bildirilmekte ve birbirlerinin tamamlayıcısı oldukları vurgulanmaktadır (64, 150-152).

2.7.3 Görüntüleme

Özellikle atipik OT lezyonlarında multimodal görüntüleme tanıda çok yardımcıdır.

Fundus fotoğrafları, lezyonları belgelemek ve özellikle nüks vakalarında lezyondaki değişimi izlemek için kullanışlıdır.

OKT, OT tanısında büyük katkı sağlayan bulgulara sahiptir (153). Aktif lezyon alanlarına denk gelen OKT kesitlerinde; iç retina tabakalarında düzensizleşme, kalınlaşma ve hiperreflektivite görülürken dış retina tabakaları, RPE tabakası ve koroid dokusunun gölgelenmesi görülmektedir (154, 155). Koroid hiporeflektivitesine sıklıkla lezyonun altında koroid kalınlaşması eşlik eder. Aktif dönemde OKT de ayrıca vitreoretinal ara yüzeyde vitreus boşluğundaki hücrelerin varlığı ile hiperreflektif noktalar, tamamen veya kısmen ayrılabilen, lezyona yapışık veya yapışık olmayan posterior hyaloidde kalınlaşma saptanabilir (78, 154). İyileşme sürecinde ise sıklıkla retina tabakalarında zamanla incelme ve düzensizlik, elipsoid zonda ve RPE tabakasında kesinti fark edilir, koroid incelir ve hiperreflektif hale dönüşür. Vitreustaki preretinal hiperreflektif noktalar takip sırasında çözülür. Bazen lezyon alanındaki sklera görünür hale gelerek skar sınırlarını oluşturur ve hiperreflektif olarak saptanır (153). Retinokoroidite sekonder skar alanları içinden geçen OKT kesitlerinde ise genellikle belirgin retinokoroidal atrofi izlenir ve sıklıkla arka hyaloid ayrılmıştır (153). OKT ayrıca, epiretinal membran, kistoid maküla ödemi, seröz retina dekolmanı, vitreoretinal traksiyon ve koroidal neovaskülarizasyon gibi potansiyel komplikasyonları göstermekte çok yardımcıdır (154, 155).

Bazen eski skar kenarında ki küçük ve erken aktif lezyonların tespit edilmesi zor olabilir. Böyle durumlarda FFA tanı için faydalı olabilir (66). Tipik aktif hastalıkta, FFA'nın erken evresinde lezyonun maskeleye etkisi gözlenir, ardından lezyonun çevresinden merkezine ilerleyen hiperfloresans oluşur. Aktif olmayan pigmente skar lezyonlarda ise, genellikle hiperfloresan bir çizgi ile sınırlanan kalıcı bir maskeleye etkisi saptanır (66). Lezyona eşlik eden vaskülit, papillit ve makula ödemi FFA ile görüntülenebilir (66).

OKT non-invaziv bir yöntem olarak lezyonun tanısı, lezyonun ve subretinal sıvının izleminde öncelikli iken, FFA vaskülit ve kan-retina bariyeri bozukluğunun değerlendirilmesinde faydalıdır (156).

2.8.TEDAVİ

2.8.1 Tedavide Hedefler

OT'de tedavi seçenekleri hala oldukça tartışmalıdır ve ideal tedavi protokolü henüz tanımlanmamıştır. Bu, bir dizi faktöre bağlıdır, en önemlisi de parazitin kist oluşturarak konak savunmasından kaçabilmesidir. Toksoplazmozis tedavisindeki en önemli zorluk, parazitin kist aşamasını ortadan kaldırabilen ve böylece hastalığın nüksetmesini etkili bir şekilde önleyen bir ilacın geliştirilmemiş olmasıdır (21).

Şimdiye kadar tutarlı tedavi sonuç ölçütlerinin neler olduğu netleşmemiştir. Bazı araştırmacılar akut inflamasyonun semptom ve bulgularını kriter olarak kullanırken, bazıları retinokoroiditin nüks sıklığını veya lezyonun boyutundaki küçülmeyi kullanmıştır.

Günümüzde OT tedavisinde sıklıkla kabul gören ortak amaçlar parazitik inflamasyonun şiddetinin ve süresinin kısaltılması, oluşacak retinokoroidal skarın büyüklüğünün azaltılması ve nükslerin önlenmesidir.

Bu yüzden OT'yi tedavi etmek için ideal ajan şöyle tanımlanmaktadır (21, 157):

- i) Parazitosidal olmalı, yani paraizit öldürmelidir.
- ii) Gözdeki konsantrasyonu yeterli olmalıdır.
- iii) Kist duvarlarına nüfuz edebilmelidir.
- iv) Hem bradizoitlere hem de takizoitlere karşı etkili olmalıdır.
- v) İyi tolere edilebilmelidir.

Ancak tüm bu özelliklere sahip bir ajan henüz yoktur.

2.8.2 Mevcut Tedavi Endikasyonları

Yaygın olarak kabul gören tedavi endikasyonları şu şekildedir (21):

- i) Vasküler arkadlar içindeki lezyonlar (merkezi görüşü tehdit ettikleri için)
- ii) Optik diske çok yakın veya optik diski tutan lezyonlar (önemli görme alanı kusurları ortaya çıkabilir)
- iii) Büyük lezyonlar (>2 optik disk çapı)
- iv) Bağışıklığı baskılanmış bireylerde retinokoroidit (tedavi edilmeyen hastalarda büyük olasılıkla fulminan, ilerleyici lezyonlar geliştiği için)

Bununla birlikte çeşitli araştırmalar, üveit uzmanları arasında bile terapötik yaklaşımlarda farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bazıları sadece görmeyi tehdit eden lezyonları tedavi ederken, diğerleri tüm lezyonları bulundukları yerden bağımsız olarak tedavi etmektedir (62, 158, 159).

2.8.3 Mevcut Tedavi Seçenekleri

Yaklaşık 50-60 yıldan fazla bir süredir OT tedavisinde önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir.

OT'de tedavi amacıyla kullanılan birçok antibiyotik bulunmaktadır. Ancak bunların çoğunluğu yalnızca parazitin takizoit formuna etki edebilirken, doku kistlerine karşı zayıf etkili ya da etkisizdirler.

Her oftalmoloğun veya üveit uzmanının, OT tedavisinde uyguladığı belirli bir tedavi rejimi olsa da, uygulanan tedavi protokollerinin etkinliğini, karşılaştırmalı veya kontrollü çalışmalar şeklinde değerlendiren çok az sayıda araştırma bulunmaktadır (160).

Tedavi ile ilgili bir diğer önemli konu da, kullanılan ilaçlarla oluşabilecek istenmeyen etkilerin iyi bilinmesi ve hastaların bu açıdan kontrol altında tutulması gerekliliğidir. Çünkü tedavi protokollerinin çoğu 4-8 haftalık ilaç kullanım sürelerini gerektirmektedir.

2.8.3.1. Oküler Toksoplazmozis'te “klasik tedavi”:

1950'lerin başlarında, parazit replikasyonuna karşı etki eden primetamin ve sülfonamidlerin sinerjistik etkisi gösterildi ve tedavide kullanılmaya başlandı (161). Sonrasında 1956 da aktif toksoplazmik retinokoroiditin tedavisini değerlendiren en erken randomize kontrollü çalışmada primetamin kullanımının plaseboya kıyasla iyileşmede anlamlı fark yarattığı gösterildi (162). O zamandan beri, primetamin, sülfadiazin ve kortikosteroid kombinasyonu “klasik üçlü tedavi” şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadır (21).

Bununla birlikte zaman içerisinde yapılan çalışmalarda primetamin ve sülfadiazin ile tedavi edilen hastalarda, trombositopeni, lökopeni, döküntü ve ateş dahil olmak üzere birçok yan etki görüldüğü anlaşılmıştır (163). Primetaminin doza bağlı oluşturduğu kemik iliği toksisitesini önlemek için folik asit desteği

gerekmektedir. Sülfonamidler arasında *T.gondii*'ye etkili olanlar sülfadiyazin ve eşit oranda sülfadiyazin, sülfamerazin ve sülfametazin karışımından oluşan trisülfaprimidindir. Sülfonamid yan etki olarak kristalüri ve oligüriye yol açtığından oluşturacağı nefrotoksisiteyi engellemek için hastanın hidrasyonunun ve idrar çıkışının iyi olması gerekmektedir. Gebeliğin ilk 16 haftasında teratojenitesi nedeniyle primetamin kullanılmamalı, bu dönemde tek başına sülfadiazin verilmelidir (164).

2.8.3.2. Oküler Toksoplazmozis'te alternatif tedaviler:

Yeni ilaçların da ortaya çıkmasıyla birlikte sonraki yıllarda OT tedavisinde klindamisin, spiramisin, azitromisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMZ), atovaquone' un tek başına veya kombinasyon halinde etkili olduğunu gösteren bir dizi alternatif çalışma yapılmıştır (165-169).

Klindamisin, OT tedavisinde 1970' lerde çok umut verici bir tedavi seçeneği idi. Çünkü oküler dokularda yoğunlaştığı ve parazitin doku kistinin duvarlarına nüfuz ettiği düşünülüyordu (170). Yapılan hayvan çalışmaları da, klindamisinin doku kistlerinin sayısını azalttığını ortaya koymuştu (171). Ancak, sonraki yıllarda yapılan çalışmalar, hastalığın nüks sıklığı üzerinde etkili olmadığını gösterdi (172). Ayrıca, klindamisin sistematik güvenlik profili (esas olarak gastrointestinal rahatsızlık) TMP/SMZ veya azitromisine göre daha kötü olarak bildirilmektedir (163, 173).

1990'ların sonlarına doğru, azitromisin ve atovaquone klinik kullanıma sunuldu. Hayvan çalışmalarında doku kistlerini azalttığı gösterilen ilaçlar olmalarına rağmen insanlarda kısa dönem kullanımları sonrasında nüksleri önlemede etkisiz kalmışlardır ve yaygın kabul görmemişlerdir (167, 169, 174, 175).

Daha sonraki yıllarda, bir dihidrofolat redüktaz inhibitörü ve sülfonamidin standart kombinasyonu olan TMP/SMZ ilaç uyumu konusunda iyi bir seçenek olmuş ve giderek artan şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, etkin bir klinik yanıt sağlamanın yanısıra yüksek riskli hastaların uzun süreli profilaksisinde de iyi tolere edildiği belirtilmiştir (13, 168).

Hastalığın doğası, suşlar arası farklılıklarla ilişkili olabilecek klinik farklılıklar ve konağa bağlı yaş, genetik gibi faktörler nedeniyle tedavi seçenekleri ile ilgili randomize çalışmalar yapmak kolay değildir. Bundan dolayı tedavi ile ilgili çok az

sayıda randomize klinik araştırma yapılabilmiştir. Yapılan çoğu çalışma klasik tedavi ile diğer tedavi gruplarını kıyaslama şeklindedir. Plasebo ya da tedavisiz gözlem gruplu yapılan çok az çalışma mevcuttur. Tedavi verilmeyen gözlem grubunun olduğu kontrollü bir çalışmada, gözlem grubu ile tedavi verilen gruplar arasında tedavinin klinik etkileri açısından gruplar arasında fark olmadığı belirtilmiş ve görmeyi tehdit etmeyen periferik lezyonları olan sağlam immüniteli hastaların tedavisiz gözlenebileceği sonucu çıkarılmıştır (173). Ancak plasebo ya da tedavisiz gözlem gruplu klinik çalışmalar yapmak etik açıdan sorun yaratabilmektedir. Dolayısıyla her lezyon tedavi edilmeli mi, edilecekse hangi ilacın kullanılması gerekir sorularına yönelik belirsizlikler devam etmektedir. Bu durum Amerika Birleşik Devletleri, Almanya ve Hindistan gibi çeşitli ülkelerden üveit uzmanları tarafından yapılan açık anket çalışmalarına da yansımaktadır. Şu anda günlük pratikte en az dokuz ayrı ilacın farklı kombinasyonlarının kullanıldığı bilinmektedir (62, 158, 159). Bununla birlikte literatüre giren az sayıda randomize klinik çalışmada; klasik tedavi ile yan etki görülme ve tedaviyi kesme yüzdeleri diğer tedavilere göre daha yüksek saptanmıştır. Klasik tedavinin, klindamisin veya TMP-SMZ'nin kullanıldığı diğer kombinasyonlara göre lezyon boyutunda daha fazla küçülme sağladığını gösteren çalışmaların yanı sıra fark saptanmayan çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca nüks görülme sıklığı, inflamasyon süresi ve görme keskinliği açısından da fark saptanmamıştır (163, 173, 176).

2002 yılında azitromisin ve primetamin kombinasyonu ile klasik tedavinin (sulfadiazin ve primetamin kombinasyonu) karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, inflamasyon süresi, görme keskinliği, lezyon boyutunda azalma ve nüks oranı açısından iki grup arasında fark saptanmazken, istatistiksel olarak anlamlı olan tek bulgu, klasik tedavi grubunda daha yüksek yan etki oranı olmuştur. Yazarlar azitromisinin klasik tedavide sülfadiazine benzer etkinlik gösterdiği ve gerekirse alternatif bir ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (177). Azitromisin ile klasik tedavinin karşılaştırıldığı bir diğer randomize kontrollü çalışmada da inflamasyon süresi ve lezyon boyutu arasında fark saptanmamış olup azitromisinin daha kolay tolere edilebildiği saptanmıştır (178).

Toksoplazma enfeksiyonu tedavi edilse bile nüks etme sıklığı yüksek olan bir parazitik enfeksiyon hastalığıdır ve nüksler bazen hayat kalitesini olumsuz

etkileyebilecek şekilde sonuçlanabilmektedir. Dolayısıyla nüks sıklığını azaltacak tedavi bulmak tedavinin esas amaçlarından biridir.

2.8.3.3. Alternatif tedavi yolları: intravitreal ilaç uygulaması:

Yapılan çalışmalarda sistemik tedavi kombinasyonlarının uygulandığı hastalara kıyasla intravitreal tedavi uygulanan hastalarda, görme keskinliğinde iyileşme, vitreus inflamasyonunda gerileme veya nüks oranları açısından bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. Ancak sistemik tedavi uygulanan hastalarda daha sık yan etki ve buna bağlı tedavi kesilmesi ile karşılaşmıştır (179-181). Yapılan çalışmaların sınırlılıklarına rağmen, sistemik tedaviye yanıt vermeyen, intoleransı olan, gebelik gibi nedenlerle sistemik tedavi kullanamayan hastalarda, ayrıca makula ve optik disk çevresi yerleşimli, görmeyi ileri derecede tehdit eden lezyonlarda intravitreal tedavinin iyi bir alternatif olduğu belirtilmektedir. Ancak hastaların önemli bir kısmının 1-2 haftada bir tekrarlanan intravitreal enjeksiyona ihtiyaç duyabileceği unutulmamalıdır.

İntravitreal tedavide dünya genelinde sıklıkla üzerinde durulan ve kullanılan antimikrobiyal ajan klindamisindir. Yanı sıra eş zamanlı intravitreal deksametazon uygulaması yapan klinisyenler de mevcuttur (179-181). İntravitreal TMP/SMZ'nin uygulandığı olgu serileri de bildirilmiştir (182). Bu tedavi yönteminin en büyük avantajı sistemik güvenlik profilidir, ancak oral klindamisine alerjisi olduğu bilinen hastalarda intravitreal uygulamadan da kaçınılmalıdır (183).

2.8.4 Oküler Toksoplazmozis Tedavisinde Kortikosteroidler

Diğer pek çok oküler enfeksiyonda olduğu gibi OT'de de, konakçı bağışıklık tepkisine bağlı olarak istenmeyen komplikasyonlar gelişebilmekte ve tedavisinde kortikosteroidlerden yararlanılmaktadır (21).

Antimikrobiyal ajanların eşzamanlı kullanımı olmaksızın kortikosteroid tedavisi ciddi retina yıkımına ve büyük lezyonlara yol açabilir (4, 157). Onun için kortikosteroidlerin, antimikrobiyal ajanlarla eş zamanlı hatta antimikrobiyal ajanlardan birkaç gün sonra kullanılması önerilmektedir.

İmmün sistemi baskılanmış OT'li olguların histopatolojik göz örneklerinde inflamatuvar hücrelerin olmaması, bu olgularda parazit proliferasyonunun inflamasyondan daha ön planda olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle bağışıklığı baskılanmış kişilerde OT tedavisinde kortikosteroid kullanılmamalıdır (128).

2.8.5 Konjenital Oküler Toksoplazmozis Tedavisi

Etkili tarama ve tedavi stratejileri ile ilgili uygulamalar farklılıklar göstermektedir. Avrupa'nın çeşitli yerlerinde gebelik sırasında rutin tarama programları uygulanırken, diğer birçok ülkede yalnızca postnatal semptomatik çocuklar tespit edilmektedir. Ayrıca doğum öncesi taramanın yapıldığı ülkelerde de tedavi önerileri farklılık gösterebilmektedir. Çoğu Avrupa merkezinde, spiramisin standart tedavi olmaya devam etmektedir. Plasental geçişi önlemek için maternal enfeksiyon tanısı konulduktan hemen sonra başlanır, ardından fetal enfeksiyon doğrulanır doğrulanmaz fetusu doğrudan tedavi etmek için primetamin / sülfonamid uygulanır (184). İlk olarak primetamin / sülfonamid uygulayıp, fetal tanı negatifse spiramisine geçilen tedavi stratejileri de mevcuttur (184).

Son gözlemler, daha hızlı tanı ve tedavinin, konjenital toksoplazmozisin seyrini olumlu etkilediğini göstermektedir. Yıldız ve ark.'na ait çalışmada, klinik olarak toksoplazmozis bulguları olan ve bir yıl kombinasyon tedavisi alan yenidoğanlarda, tedavi almayan veya kısa süreli tedavi alanlara kıyasla uzun süreli sekellerin ve yeni başlayan oküler hastalık insidansının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (41). Benzer şekilde Phan, ve ark.'nın çalışması yaşamın ilk yılında tedavi edilen konjenital toksoplazmozisli çocuklarda yeni santral korioretinal lezyonların daha nadir olduğunu göstermiştir (97). Bu sonuç, tedavi edilmeden bırakılan veya yalnızca bir ay süreyle tedavi edilen çocuklar için yapılan önceki gözlemlerden belirgin farklılık göstermektedir. Tedavi edilmeyen çocukların %40'ından fazlasında, ≥ 10 yaş oldukları dönemde yeni retinokoroidal lezyonlar gözlenmiştir. Dolayısıyla uzun vadeli izlem çocukluk dönemindeki tedaviyi değerlendirmede çok önemlidir (97).

2.8.6 Tekrarlayan Toksoplazmik Retinokoroidit Oranlarını Azaltmaya Yönelik Tedaviler

Günümüze kadar toksoplazma retinokoroiditinin nüksetmesini önlemek için üç yaklaşım denenmiştir.

Tarihsel olarak uygulanan ilk yaklaşım, lazer fotokoagülasyonun doğrudan lezyon üzerine veya hemen çevreleyen retinaya uygulanmasıdır. 1966'da yayınlanan

bir çalışmada tekrarlayan toksoplazma retinokoroidit öyküsü olan lezyonların lazer fotokoagülasyon ile çevrildiği 24 hastadan oluşan bir vaka serisi yayınlanmıştır. Bu çalışmada 8 ila 33 ay arasında değişen takip süresi boyunca sadece 2 nöks (%8) saptanmıştır ve nökslerin tedavi edilen lezyonlara uzakta yerleştiği izlenmiştir (185). Ancak 1996'da yayınlanan ve toksoplazmik retinokoroidit odakları etrafına lazer fotokoagülasyon uygulanarak uzun dönem takip edilen 35 hastadan oluşan bir vaka serisinde nöks oranı 5 yılda %53 olarak saptanmıştır (186). Lazer veya üçlü tedavi uygulanan ve 2 ila 9 yıl arasında takibi bulunan 33 hastayı içeren karşılaştırmalı bir çalışmada ise, iki grup arasında nöks açısından fark saptanmadığı belirtilmiştir (187). Dolayısıyla toksoplazmik retinokoroidit lezyonlarının lazer fotokoagülasyonu, nöksü önlemek için günümüzde uygulanan bir yöntem değildir.

İkinci bir yaklaşım, tokoplazmik retinokoroiditin akut ataklarını tedavi etmek için atovaquone veya azitromisin kullanılmasıdır. Hem atovaquone hem de azitromisin, preklinik modellerde kistisidal aktivite göstermiş ve toksoplazma retinokoroiditin nöksünü önleyeceği umulmuştur (188). Atovaquone ile tedavi edilen en geniş seri 6 hafta boyunca tedavi edilen 41 hastadan oluşan retrospektif bir vaka serisidir ve nöks oranı 2 yılda %27, 6 yılda %75 olarak saptanmıştır (174). Benzer şekilde, 5 haftalık azitromisin kürü ile toksoplazma retinokoroidit tedavisi gören immünokompetan hastalardan oluşan bir vaka serisinde ilk yıl içinde hastaların %27'sinde nöks görülmüştür (167). Ayrıca, azitromisin ve primetamin ile sülfadiazin ve primetamin kombinasyonlarını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada nöks oranları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (177). Bu nedenle, atovaquone veya azitromisin, akut toksoplazmik retinokoroidit tedavisi için, makul tedavi seçenekleri olsalar da, nöksü önlemede umulan etkiyi gösterememişlerdir.

Anti-toksoplazma ajanlarının nöksü önlemek amacıyla uzun süreli kullanımı üçüncü yaklaşım olmuştur. 2002 yılında Silveira ve ark. (13) tarafından yayınlanan uzun süreli ve aralıklı TMP/SMZ kullanımının toksoplazma retinokoroiditin nöks oranları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı ileriye dönük ve randomize olarak yapılmış kontrol gruplu bir çalışmada, takip süresinde gözlem grubundaki hastalarda, profilaksi uygulanan gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta daha yüksek nöks saptandığı gösterilmiştir. Ancak, 2015 yılında Silveira ve ark. (189) yaptıkları çalışmanın 10 yıllık sonuçlarını yayınlamış ve ilk çalışmadaki olumlu sonucun uzun

vadede devam etmediğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte 2014 yılında Felix ve ark. (12) tarafından yayınlanan TMP/SMZ'nin toksoplazma retinokoroiditin nüks oranları üzerindeki etkilerini araştıran çift maskeli, randomize, plasebo kontrollü bir diğer çalışmada ise; plasebo grubundaki hastalarda takip süresinde, profilaksi uygulanan gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta daha yüksek nüks saptandığı gösterilmiştir. Ayrıca 2016 da 3.yıl, 2020 de de 6.yıl sonuçlarının yayınlandığı diğer araştırmalarında da bu farklılığın sürdüğünü bildirmişlerdir (190, 191).

Bütün bu bilgiler ışığında, TMP-SMZ'nin, hem aktif toksoplazmik retinokoroiditin tedavisinde hem de nükslerin önlenmesinde etkili bir ajan olduğu kabul edilmektedir. Klasik tedaviye kıyasla daha uygun maliyetli, kolay ulaşılabilir, daha az yan etki profilili ve bu yüzden daha iyi hasta uyumuna yol açtığı gösterilmiştir. TMP-SMZ'nin standart tedavi seçeneği olarak klasik tedavinin yerine geçebilecek en uygun seçenek olması mümkündür (13, 176, 191).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üvea ve Behçet Birimi'nde 2005-2020 tarihleri arasında izlenen 5803 hasta arasından oküler toksoplazmozis (OT) tanısı almış, ardışık 301 (%5.2) hasta saptandı. 27'si asemptomatik skar ile başvuran ve takip sürecinde hiç aktif epizod izlenmeyen, 6'sı Fuchs üveiti'nin eşlik ettiği ve 2'si konjenital enfeksiyona bağlı sistemik ve oküler bulgulara sahip hastalar, çalışmanın amacı doğrultusunda dışlandı. Çalışmaya dahil edilen toplam 266 aktif OT'li hastanın tıbbi kayıtları, geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar, çalışma boyunca, aynı iki üvea uzmanı tarafından takip edildi.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi tez onayı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

Aktif OT tanısı, görsel semptomların akut başlangıçlı olmasına, tipik skarlar iyileşen karakteristik fokal retinokoroidal inflamasyonun varlığına dayanarak, klinik olarak konuldu (192).

Tipik eski skarları olmayan hastalarda diğer etyolojileri dışlamak için gerekli durumlarda; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, göğüs röntgeni, tüberkülin cilt testi, serum anjiotensin dönüştürücü enzim seviyesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sifiliz, brücelloz ve insan immün yetmezlik virüsü için seroloji istendi.

Bazı olgularda da klinik tanı serolojik olarak ve/veya göz sıvılarında PCR ile parazit DNA'sının gösterilmesi ile desteklendi.

Klinik olarak akut epizodun gerilediğinin ve lezyonun skarlaştığının görülebilmesi amacıyla 2 aydan kısa takip süreli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. OT tanısı şüpheli olan, veri güvenilirliğini riske atacak ek oküler rahatsızlıkları olan, immün açıdan yetersiz durumda olan ve aktif epizod döneminde hiç muayene edilmemiş inaktif retinokoroidal skara sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Nüksün değerlendirilmesinde kullanılan bazı analizlerde lezyonun rekürren kabul edilebilmesi için gerekli olan skarlaşma sonrası minimum hastalıksız 3 aylık takip süresine sahip olmayan çok kısa takip süreli hastalar ve epizodlar dışlandı (193).

Aktif epizod esnasında hamile olan hastalar dışlanmadı. Bunun birinci nedeni hamileliğin nüks üzerinde kesinleşmiş bir etkisinin henüz bilinmemesidir. İkinci neden ise diğer kadın hastaların ataksız oldukları dönemlerde hamilelik yaşayıp yaşamadıklarının bilinmemesidir.

Tüm hastalara snellen eşelinde ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, tonometri ve dilate fundus muayenesi dahil olmak üzere her ziyarette tam bir oküler muayene yapıldı. Hastalar aktif epizod bitene kadar haftalık ya da iki haftalık aralıklarla görüldü. Lezyon skarlaştıktan sonra izlem süresi giderek uzatıldı ve hastalar 3-12 aylık aralıklarla izlendi. Reaktivasyon gelişen olgularda izlem süresi yeniden düzenlendi.

Her hasta için ilk başvuru anında yaş, cinsiyet, lateralite, görme keskinliği ve göz içi basınç (GİB) ölçümleri, başvuru anında lezyonun aktif olup olmadığı, primer ya da rekürren olduğu not edildi. Primer OT her iki gözde pigmente retinokoroidal skar olmadan aktif krem-si-beyaz fokal retinal lezyon bulunması, rekürren OT ise herhangi bir gözde eski pigmente retinokoroidal skar varlığında aktif retinokoroidal lezyon bulunması, asemptomatik skar ile başvuru ise tipik OT ile ilişkili eski pigmente retinokoroidal skarı olup takip sürecinde hiç aktivite bulgusu olmaması olarak tanımlandı (4, 10, 192).

Hastalar edinim şekline göre konjenital, edinsel ya da edinim şekli bilinmeyen olarak gruplara ayrıldı. Makulayı tutan ekskave skara sahip olan hastalarda edinim şekli konjenital olarak değerlendirmeye alınırken diğer lezyonlarda bu ayrım yapılamadı.

Ayrıca;

- * daha önce bilinen atak öyküsü olup olmaması, daha önceden tedavi almışsa tedavi şekli, immünsupresif durum oluşturan hastalığı ya da ilaç kullanımı olup olmaması, serolojik ya da PZR inceleme sonuçları,

- * klinik ön ve arka segment muayene bulguları (ön kamara reaksiyonu, keratik presipitat, vitrit, vaskülit, optik disk tutulumu, maküler ödem, seröz makula dekolmanı),

- * takip sürecinde oluşan komplikasyonlar (epiretinal membran, optik atrofi, retinal vasküler tıkanıklık, retinal yırtık, retinal iskemi, inatçı vitreus

opasitesi, retina dekolmanı, koroid neovasküler membran, katarakt, vitreus hemorajisi, sineşi),

- * fundus çizimleri, optik koherans tomografi ve/veya renkli fundus fotoğraflarından yeni ve eski lezyonların yerleşimi büyüklüğü ve sayısı, varsa anjiyografik bulguları

- * başvuru anında ya da takip sürecinde görülen aktif lezyonların, eğer varsa mevcut skar ile ilişkisi ve nüks paternleri,

- * takip sürecinde uygulanan medikal tedaviler ve uygulama süreleri,

- * takip sürecinde uygulanan cerrahi ya da lazer tedavileri,

- * aktif lezyonun skarlaşma süresi,

- * profilaksi tedavisi verilip verilmediği, eğer verildi ise süresi,

- * nüks varlığı,

- * nüksler arası süre ve son muayenede aktif olup olmamasına

bakılmaksızın son aktif lezyon ile son takip muayenesi arasında geçen süre,

- * takip süresi

- * başvuru ve takip muayene tarihleri, aktif epizod tarihleri, başvuru tarihinden o aktif epizoda kadar geçen süre,

- * her aktif epizod için o epizod anındaki hasta yaşı ve uygulanan tedavi gibi ilk epizod anında değerlendirmeye alınan bütün faktörler kaydedildi.

Hastaların klinik bulguların sınıflandırmasında, Üveit Terminolojisinin Standardizasyonu'na göre ön kamara hücreleri 0-4 arasında ve vitrit dereceleri 0-4 arasında belirlendi (193, 194).

Demografik verileri değerlendirirken hastaların iki gözleri de kullanıldı. Ancak gruplar arasında klinik bulgular, komplikasyonlar ve nüksü etkileyebilecek faktörler değerlendirilirken, tüm hastalar için eşit koşulların sağlanabilmesi ve yanlılığın önlenmesi amacıyla, hastaların sadece ilk aktif lezyon ile başvurdıkları gözleri değerlendirmeye alındı (125).

Bazı analizlerde ise, nükse etkili faktörleri değerlendirirken, kısa takip süreli hastaların karıştırıcı etkisinden kurtulmak ve sonuçlarımızın genel geçerliliğini kontrol etmek amacıyla, 2 yıl üzerinde takip süresi olan hastalar tekrar analiz edildi.

Eski ve yeni lezyonların fundus tutulum bölgeleri; lezyon, temporal vasküler arkad içinde veya optik diskten 1 disk çapı mesafe içinde yer aldığına "santral",

retinanın diğer alanlarında yer aldığı ise “periferik” olarak tanımlandı. Santral lezyonlar ise lezyon optik diske bir disk mesafesi yakınlığındaysa “peripapiller”, fovea merkezine 1 disk mesafesi alanda bulunuyorsa “foveal”, arkad içinde santral olarak yerleşmiş ancak peripapiller ya da foveal yerleşim alanında değilse “ekstrafoveal arkad içi” olarak tanımlandı.

Lezyon boyutları belirlenirken optik disk boyutu dikkate alındı. Lezyonlar “bir disk boyutundan küçük”, “bir-iki disk boyutu arasında” ve “iki disk boyutundan büyük” olarak gruplandırıldı. Birden fazla skar ya da lezyonu olan hastalar için en büyük lezyon boyutu dikkate alındı. “Geniş retinokoroidal lezyon” ise 3 optik disk çapından daha geniş olan lezyonları tanımlamak için kullanıldı.

“Aktif epizod” skar olsun ya da olmasın, OT’nin aktif bulgularının yaşandığı dönem, “birinci epizod” ise herhangi bir gözünde OT ile ilişkili skar olsun ya da olmasın ilk defa aktif lezyon ile başvurduğu başvuru epizodu olarak tanımlandı.

“Nüks” daha önceden geçirilmiş OT’si olan (primer ya da rekürren) hastalarda aktivite gösteren yeni epizod olması olarak tanımlandı.

“Nüks paterni” aynı gözde skar lezyonun komşuluğunda veya 1 disk çapı mesafe içinde gelişmişse “satellit” lezyon, retinanın başka herhangi bir bölgesinde gelişmişse “distant” lezyon olarak ya da “diğer gözde nüks” olarak sınıflandırıldı. “Geç kümelenme” aktif bir epizodu takip eden hastaliksız 5 yıldan sonra herhangi 5 yıllık bir dönem içinde 3 veya daha fazla aktif epizod yaşanması olarak tanımlandı.

“Hastalık süresi” hastanın birinci epizodundan itibaren geçen süre olarak kabul edildi. “Hastaliksız sağkalım süresi (interval)” ise ardışık aktif epizodlar arasındaki hastaliksız zaman aralıkları veya en son belgelenen aktif lezyon ile son takip muayenesi arasındaki zaman aralığı olarak tanımlandı.

Vitrit derecesi ≥ 3 olanlar, hipertansif panüveit (vitrit derecesi ≥ 2 olan ve GİB’ı >25 mmHg ve ön kamara reaksiyonu ≥ 1) olanlar, 3 optik disk çapından büyük geniş retina lezyonu olan hastalar “Şiddetli OT” olarak belirlendi.

Görsel sonucun değerlendirilmesinde en son muayenedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği sonuçları dikkate alındı.

“Yasal körlük”, etkilenen gözlerde takip sonunda skarlaşma sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $\leq 20/200$ olarak tanımlandı. Görme keskinlikleri ≤ 0.1 , 0.2-0.5 ve ≥ 0.6 olarak kategorize edildi.

“Oküler komplikasyon” izlem sürecinde oluşan ve takip sonunda retinokoroidal skar dışındaki kalıcı yapısal değişiklikler olarak tanımlandı.

Tedavide, azitromisin (500 mg/gün), trimetoprim-sulfametoksazol (160 mg/800 mg, 2x1), klindamisin (300 mg, 4x1) veya spiramisin (1.5 million IU, 2x1) tek ajan olarak veya kombinasyon halinde kullanıldı. Antiparazitik tedaviye aktif retinit veya retinokoroidit klinik olarak tamamen iyileşene kadar ve en az 4 hafta olacak şekilde devam edildi. Terapötik yaklaşımımızın seçimi, hastaların sistemik durumu, aktif lezyonların ciddiyeti ve yeri, ilaçların bulunabilirliği, ilaç intoleransı ve hastaların tercihleri gibi çeşitli faktörler tarafından belirlendi. Spiramisin gebelerde tercih edildi. Bazı hastalarda trimetoprim-sulfametoksazol (160 mg/800 mg, 2 günde 1 tablet) ile uzatılmış aralıklı tedavi (profilaksi) uygulandı. Bazı hastalarda da sistemik durum ve kombine tedavi ihtiyacı nedeniyle klindamisin intravitreal (1.5 mcg/0.1cc) olarak uygulandı. Klinik duruma göre bazı olgulara ilave olarak oral kortikosteroid tedavisi (prednizolon 0.5 – 1 mg/kg/gün) verildi. Steroidin reçete edildiği tüm hastalarda antiparazitik tedavi uygulamasından en erken 48 saat sonra prednizolon başlandı ve antiparazitik tedavi bitiminden önce mutlaka kesildi. Steroid başlanan hastalarda profilaktik mide koruyucu tedaviler eklendi. Ön üveitli olgularda topikal kortikosteroid ile sikloplejik ajanlar ve akut epizod döneminde GİB yükselmesi görülen hastalarda, gerekli görüldüğü durumlarda, topikal anti-glokomatöz ilaçlar tedaviye eklendi.

Ayrıca primer OT ve rekürren OT grupları da tedavi ve profilaksi tedavisi alıp almamalarına göre;

Grup 1: primer başvurup tedavi ve profilaksi alan

Grup 2: primer başvurup tedavi alan, profilaksi almayan

Grup 3: rekürren başvurup tedavi ve profilaksi alan

Grup 4: rekürren başvurup tedavi alan, profilaksi almayan

Grup 5: rekürren başvurup tedavi almayan

olmak üzere alt gruplara ayrıldı.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı.

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterilirken, kategorik değişkenler gözlem sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi.

Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanıldı. Ancak, 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi uygulandı. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda ise Fisher-Freeman-Halton testi ile inceleme yapıldı.

Son kontroldeki görme keskinliği yönünden (yasal körlük, ara grup ve vizyonu iyi olan grup olmak üzere) olguları ayırt etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkileri çok terimli lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0.25$ olarak saptanan değişkenler aday etkenler olarak regresyon modellerine dahil edildiler. Ardından ileriye dönük adımsal eleme (Forward LR) yöntemi uygulanarak son kontroldeki görme keskinliği yönünden olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenler tespit edildi. Her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı (GA) ve Wald istatistikleri hesaplandı.

İlk defa nüks görülme zamanı primer sonlanım noktası olarak kabul edildiğinde kategorik değişkenlerin nüksüz sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım

analizleriyle incelendi. Kategori sayısının ikiden fazla olduğu ve Log-Rank test istatistiği sonucunun istatistiksel olarak önemli bulunması halinde ise çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi. Ayrıca, her bir alt gruba ilişkin kaba sağkalım oranı, 1, 3 ve 5 yıllık kümülatif sağkalım hızları ile beklenen ortalama nüksüz yaşam süreleri ve bu sürelerle ilişkin %95 GA hesaplandı. Sürekli sayısal değişkenlerin nüks hızı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı ise tek değişkenli Cox regresyon analizleriyle değerlendirildi.

Nüks hızı üzerinde en fazla belirleyici olan faktör(ler) çok değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon modeli oluşturularak araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0.25$ olarak saptanan tüm değişkenler aday faktörler olarak Cox'un oransal hazard regresyon modeline dahil edildiler. Ayrıca, her bir değişkene ait hazard oranları (HR) ve %95 GA hesaplandı.

Tekrarlayan epizodların da dahil edildiği tüm epizodlara ilişkin sağkalım verileri ise paylaşılmış gamma zayıflık dağılımı (Shared Gamma Frailty Distribution) kullanılarak parametrik regresyon analizi ile değerlendirildi. Paylaşılmış zayıflık modelleri gruplar arası heterojenliği açıklamak için ölçülemeyen rastgele etkiyi tehlike fonksiyonuna dahil etmektedir. Zayıflık teriminin grup içinde sabit olduğu varsayılmakta olup zayıflık; grup içi korelasyonu modellemek için kullanılmaktadır. Başvuru anındaki yaş, epizod yaşı ve cinsiyet gibi biyolojik unsurların yanı sıra tek değişkenli parametrik sağkalım analizleri sonucunda rekürrens üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olan değişkenlerin birlikte etkileri çok değişkenli parametrik sağkalım analizi ile incelendi. Her bir değişkene ait HR ve %95 GA hesaplandı. Tekrarlayan epizodlara ilişkin sağkalım verileri STATA 16.1 (Stata Corp., Texas, USA) istatistik paket programında analiz edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 GENEL ÖZELLİKLER

Çalışmaya 125'i (%47) erkek, 141'i (%53) kadın olmak üzere toplam 266 hasta dahil edildi. Ortalama takip süresi 2.7 ± 3.3 (0.2–15.6) yıldır. İlk başvuru anındaki hasta yaşı ortalaması 29.7 ± 11.3 (8–77) yıldır. Kategorize edilmiş takip süreleri ve başvuru yaşlarına göre hasta sayılarının başvuru şekillerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

İzlem süresince toplam 351 aktif epizod saptandı. Epizod anındaki hasta yaşlarına göre 292 (%83.2) epizod 40 yaş ve altında, 59 (%16.8) epizod ise 41 yaş ve üzerinde saptandı.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

		Primer N (%)	Rekürren N (%)	Toplam N (%)
Hasta Sayısı		80 (30.1)	186 (69.9)	266 (100)
Cinsiyet	Erkek	34 (42.5)	91 (48.9)	125 (47)
	Kadın	46 (57.5)	95 (51.1)	141 (53)
Yaş (yıl)	Ort. $\pm$ SS	28.4 ± 12	30.3 ± 11	29.7 ± 11.3
	(Min.–Maks.)	(12-63)	(8-77)	(8 – 77)
	≤ 16	9 (11.3)	18 (9.7)	27 (10.2)
	17-40	55 (68.8)	138 (74.2)	193 (72.6)
	≥ 41	16 (20.0)	30 (16.1)	46 (17.3)
Takip Süresi (yıl)	Ort. $\pm$ SS	3 ± 3.4	2.6 ± 3.3	2.7 ± 3.3
	(Min.–Maks.)	(0.2 – 14.4)	(0.2 – 15.6)	(0.2 – 15.6)
	< 2	44 (55.5)	112 (60.2)	156 (58.6)
	≥ 2 - < 5	16 (20.0)	47 (25.3)	63 (23.7)
	≥ 5 - < 10	16 (20.0)	18 (9.7)	34 (12.8)
Edinim Şekli	≥ 10	4 (5.0)	9 (4.8)	13 (4.9)
	Konjenital	0 (0)	10 (5.4)	10 (3.8)
	Bilinmiyor	79 (98.8)	176 (84.6)	255 (95.9)
	Edinsel	1 (1.3)	0 (0)	1 (0.4)
Seroloji	Var	44 (55.0)	99 (53.2)	143 (53.8)
	Yok	36 (45.0)	87 (46.8)	123 (46.2)
Başvuru Aktif	Sağ Göz	42 (52.5)	103 (55.4)	145 (54.5)
Lezyon Tarafı	Sol Göz	38 (47.5)	83 (44.6)	121 (45.5)
Başvuru	Tek göz	80 (100)	139 (74.7)	219 (82.3)
Anında Taraf	İki göz	0 (0)	47 (25.3)	47 (17.7)

N: sayı, Ort. $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ Standart sapma, Min.–Maks.: Minimum-Maksimum

Aktif oküler toksoplazmozis (OT) ile başvuran 266 hastanın 186'sında (%70) ilk başvuru anında aktif lezyonlara ek olarak en az bir gözde skar mevcuttu (Rekürren OT). Bu eski skarlar 186 rekürren hastanın 139'unda (%74.7) aktif başvuru gözünde,

18'inde (%9.7) diğerk gözde ve 29 hastada (%15.6) ise her iki gözde yerleşimliydi. 80 hastada (%30) ise başvuru anında herhangi bir gözde skar yoktu (Primer OT).

10 hastada (%3.8) konjenital, 255 hastada (%95.9) bilinmeyen, 1 hastada (%0.4) ise serolojik olarak doğrulanan (IgM pozitif) edinsel başvuru mevcuttu (Tablo 1). Konjenital olan hastaların 8'inde (%80) her iki göz de etkilenmişti. Konjenital olmayan 256 hastanın ise 45'inde (%17.6) her iki göz etkilenmişti.

Konjenital olan hastalarda, edinim şekli bilinmeyen ya da edinsel olan hastalara göre gerek başvuru esnasında gerekse takip sonunda tutulumun iki taraflı olma oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

Hastalarda ilk başvurduğu aya ya da mevsime göre belirgin bir kümelenme saptanmadı.

143 hastada (%53.8) seroloji sonucu mevcuttu ve hepsinde pozitif, 123 hastada (%46.2) ise seroloji sonucu mevcut değildi (Tablo 1).

4.2 KLİNİK ÖZELLİKLER

Başvuru şekline göre hastaların başvuru anında çalışma gözlerindeki klinik bulgular Tablo 2'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Başvuru esnasında 266 hastanın 266 başvuru gözünün 137'sinde (%51.5) ön üveit saptanırken, tamamında vitrit mevcuttu. Hastaların 73'ünde (%27.4) granüloamatöz, 64'ünde (%24) ise nongranüloamatöz karakterde keratik presipitat mevcuttu. Başvuru sırasında GİB ≥ 22 mmHg olan 23 göz (%8.6) vardı. Başvuru görme keskinliği seviyeleri ≤ 0.1 olan 75 göz (%28.2) var iken 128 gözde (%48.1) ise görme keskinliği ≥ 0.6 olarak saptandı.

Başvuru gözlerinin 91'inde (%34.2) vaskülit, 26'sında (%9.8) optik disk tutulumu, 22'sinde (%8.3) makuler ödem ve 7'sinde (%2.6) seröz makula dekolmanı saptandı.

Primer ve rekürren OT grupları arasında sırasıyla; ön kamara reaksiyonu, keratik presipitat, başvuru GİB, başvuru görme keskinliği, vaskülit, makula ödemi ve seröz makula dekolmanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Buna karşın primer gruba göre rekürren grupta, 2 ya da daha yüksek vitrit derecesine sahip olanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.017$),

optik disk tutulumu olanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 2. Başvuru şekline göre başvuru esnasında çalışma gözlerindeki klinik bulgular

	Primer (n=80)	Rekürren (n=186)	p değeri
Ön kamara reaksiyonu			0.840†
Yok	39 (%48.8)	90 (%48.4)	
1+	22 (%27.5)	46 (%24.7)	
≥2+	19 (%23.8)	50 (%26.9)	
Vitrit			0.017†
1+	60 (%75.0)	111 (%59.7)	
≥2+	20 (%25.0)	75 (%40.3)	
Keratik presipitat			0.568†
Yok	39 (%48.8)	90 (%48.4)	
Granülomatöz	19 (%23.8)	54 (%29.0)	
Non-granülomatöz	22 (%27.4)	42 (%22.6)	
Başvuru göz içi basıncı			0.782‡
<22 mmHg	72 (%90.0)	171 (%91.9)	
≥22 mmHg	8 (%10.0)	15 (%8.1)	
Başvuru görme keskinliği			0.621†
≤0.1	22 (%27.5)	53 (%28.5)	
0.2-0.5	22 (%27.5)	41 (%22.0)	
0.6-1.0	36 (%45.0)	92 (%49.5)	
Vaskülit	23 (%28.7)	68 (%36.6)	0.218†
Optik disk tutulumu	16 (%20.0)	10 (%5.4)	<0.001‡
Maküla ödemi	9 (%11.3)	13 (%7.0)	0.361‡
Seröz makula dekolmanı	3 (%3.8)	4 (%2.2)	0.433¶

† Pearson'un χ^2 testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ¶ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi. $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar kalın olarak gösterilmiştir.

4.3 LEZYON ÖZELLİKLERİ

Başvuru şekline göre hastaların başvuru esnasındaki aktif lezyon yerleşimleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Primer OT ve rekürren OT ile başvuranlar arasında başvuru anında aktif lezyon yerleşiminin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Primer OT şeklinde başvuranlarda rekürren OT'lere göre, peripapiller yerleşim daha yüksek iken ($p<0.001$), periferik yerleşim daha nadir oranda görülmekteydi ($p=0.002$). Foveal ve ekstrafoveal arkad içi lezyon yerleşimleri açısından primer ve rekürren gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0.832$ ve $p=0.917$).

Tablo 3. Başvuru şekline göre başvuru esnasında gözlerdeki aktif lezyon yerleşimleri

	Primer (n=80)	Rekürren (n=186)	p değeri	Toplam (n=266)
Başvuru aktif lezyon yerleşimi			<0.001†	
Peripapiller	23 (%28.7) ^a	19 (%10.2) ^a		42 (%15.8)
Foveal	6 (%7.5)	11 (%6.0)		17 (%6.4)
Ekstrafoveal arkad içi	33 (%41.3)	78 (%41.9)		111 (%41.7)
Periferik	18 (%22.5) ^b	78 (%41.9) ^b		96 (%36.1)
Başvuru aktif lezyon yerleşimi			0.002†	
Santral	62 (%77.5)	108 (%58.1)		170 (%63.9)
Periferik	18 (%22.5)	78 (%41.9)		96 (%36.1)

† Pearson'un χ^2 testi, a: Peripapiller aktif lezyon yerleşimi yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), b: Periferik lezyon yerleşimi yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.002$). $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar kalın olarak gösterilmiştir.

Başvuru esnasında, başvuru gözünde skar olmayan hastalarda, başvuru gözünde skar olan hastalara göre, aktif lezyon yerleşiminin santralde görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$) (Tablo 4). Ayrıca, başvuru gözünde eski skarın mevcut olduğu 168 hastanın 157'sinde (%93.5) aktif lezyonlar mevcut skarlara bitişik olarak ortaya çıktı (Tablo 4).

Tablo 4. Başvuru esnasında, başvuru gözünde skar saptanan ve saptanmayan hastalara göre aktif lezyon yerleşimleri

	Skarsız başvuru gözü (n=98)	Skarlı başvuru gözü (n=168)	p değeri
Aktif lezyon yerleşimi			0.001†
Santral	75 (%76.5)	95 (%56.5)	
Periferik	23 (%23.5)	73 (%43.5)	
Skara komşu aktif lezyon ile başvuru	-	157 (%93.5)	

† Pearson'un χ^2 testi. $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar kalın olarak gösterilmiştir.

Hastaların yaklaşık %95'i ≤ 2 , %71'i ise ≤ 1 optik disk çapında aktif lezyon ile başvurdu.

Başvuru anında hastaların skar mevcut olan gözlerinin skar lezyonların boyutlarına göre dağılımları, çalışma gözü ve diğer gözlerinde benzer olarak saptandı. Gözlerin yaklaşık %92'sinde ≤ 2 , %69'unda ise ≤ 1 optik disk çapında skar lezyonlar mevcuttu (birden fazla skar varlığında en büyük çaplı skar dikkate alındı).

Başvuruda aktif ve skar lezyonların etkilediği retinal alanların dağılımı Tablo 5'te gösterilmektedir. 266 hastanın 313 gözünde aktif ya da skar lezyonlarla ilişkili

etkilenim saptandı. Gözlerin 32'sinde (%10.2) foveal, 50'sinde (%16) peripapiller, 121'inde (%38.7) ekstrafoveal arkad içi, 105'inde (%33.5) periferik, 5'inde (%1.6) ise hem santral hem periferik bölgelerde etkilenim söz konusuydu. Foveal tutulum izlenen 4 gözde foveal tutulumuna ek olarak 1 gözde peripapiller, 3 gözde ise ekstrafoveal arkad içi tutulum mevcuttu. 266 başvuru gözünün 11'inde (%4.1) geniş retina lezyonları (≥ 3 Optik disk çapı) ile başvuru izlendi.

Tablo 5. Başvuru anında OT'den etkilenmiş gözlerdeki lezyonların retinal yerleşimleri

		Santral			Periferik	Santral ve Periferik
		Foveal	Peripapiller	Ekstrafoveal Arkad İçi		
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Toplam Göz Sayısı (N=313)		32 (10.2)	50 (16.0)	121 (38.7)	105 (33.5)	5 (1.6)
Başvuru Şekli	Primer (n=80)	6 (7.5)	23 (28.8)	33 (41.2)	18 (22.5)	0 (0)
	Rekürren (n=233)	26 (11.2)*	27 (11.6)	88 (37.8)	87 (37.3)	5 (2.1)
Edinim Şekli	Konjenital (n=18)	11 (61.1)	0 (0.0)	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (5.5)
	Edinsel (n=1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bilinmiyor (n=294)	21 (7.1)*	50 (17.0)	117 (39.8)	102 (34.7)	4 (1.4)

N: sayı, Ort. $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ Standart sapma, Min.–Maks.: Minimum-Maksimum, OT: Oküler Toksoplazmozis
 *1 hastada peripapiller, 3 hastada ise ekstrafoveal arkad içi lezyon eşlik ediyordu.

Başvuru şekli primer ve rekürren olan olgular arasında takip sonrası lezyon yerleşiminin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Hem primer OT'lerde hem de rekürren OT'lerde takip sonunda lezyonların santralde görülmesi perifere göre daha sıklı. Ancak primer OT ile başvuranlarda, rekürren OT ile başvuranlara göre, lezyonların santral yerleşimi daha yüksek sıklıkta idi ($p<0.001$). Rekürren OT'lerde ise primer OT'lere göre lezyonların periferik ya da santral ve periferik yerleşimi daha sıklı (sırasıyla, $p=0.018$ ve $p=0.004$) (Tablo 6).

Tablo 6. Başvuru şekline göre başvuru gözlerinde takip sonrası lezyon yerleşimleri

	Primer (n=80)	Rekürren (n=186)	p değeri	Toplam (n=266)
Takip sonrası lezyon yerleşimi			<0.001†	
Santral	62 (%77.5) ^a	98 (%52.7) ^a		160 (%60.2)
Periferik	18 (%22.5) ^b	72 (%38.7) ^b		90 (%33.8)
Santral ve periferik	0 (%0.0) ^c	16 (%8.6) ^c		16 (%6.0)

† Pearson'un χ^2 testi, a: Santral lezyon yerleşimi açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), b: Periferik lezyon yerleşimi yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.018$), c: Santral ve periferik lezyon yerleşimi yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.004$). $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar kalın olarak gösterilmiştir.

4.4 TEDAVİ

Hastalar ilk başvuru anında aktif dönem tedavisi ve profilaksi tedavisi almalarına göre gruplara ayrıldı. Tedavi durumlarına göre hasta gruplarının, cinsiyet, yaş, takip süresi ve uygulanmışsa profilaksi tedavi süreleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri

		Grup 1 N (%)	Grup 2 N (%)	Grup 3 N (%)	Grup 4 N (%)	Grup 5 N (%)
Toplam Hasta sayısı (N=266)		23 (8.6)	57 (21.4)	41 (15.4)	139 (52.3)	6 (2.3)
Cinsiyet	Erkek	6 (26.1)	28 (49.1)	24 (58.5)	66 (47.5)	1 (16.7)
	Kadın	17 (73.9)	29 (50.9)	17 (41.5)	73 (52.5)	5 (83.3)
Yaş (Yıl)	Ort. $\pm$ SS (Min.-Maks.)	28.9 $\pm$ 12.3 (17-49)	28.2 $\pm$ 12 (12-63)	27.4 $\pm$ 10.9 (8-58)	31.5 $\pm$ 10.9 (8-77)	22.7 $\pm$ 7.3 (9-31)
	≤ 16	0 (0.0)	9 (15.8)	9 (22.0)	8 (5.8)	1 (16.7)
	17-40	17 (73.9)	38 (66.7)	26 (63.4)	107 (77.0)	5 (83.3)
	≥ 41	6 (26.1)	10 (17.5)	6 (14.6)	24 (17.3)	0 (0)
Takip Süresi (Yıl)	Ort. $\pm$ SS (Min.-Maks.)	2.9 $\pm$ 2.4 (1-8.2)	3 $\pm$ 3.8 (0.2-14.4)	4.1 $\pm$ 3.4 (1-15.3)	2 $\pm$ 3 (0.2-15.6)	4.6 $\pm$ 3.8 (0.2-11.1)
	<2	13 (56.5)	31 (54.4)	12 (29.3)	99 (71.2)	1 (16.7)
	≥ 2 - <5	3 (13.0)	13 (22.8)	19 (46.3)	25 (18.0)	3 (50.0)
	≥ 5 - <10	7 (30.4)	9 (15.8)	8 (19.5)	9 (6.5)	1 (16.7)
	≥ 10	0 (0.0)	4 (7.0)	2 (4.9)	6 (4.3)	1 (16.7)
Profilaksi Tedavi Süresi (Ay)	Ort. $\pm$ SS (Min.-Maks.)	7.9 $\pm$ 2.4 (6.1 - 12.1)		8 $\pm$ 2.2 (6.1 - 12.1)		

Ort. $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ Standart sapma, Min.-Maks.: Minimum-Maksimum

Grup 1: Primer başvuran profilaksi alan, Grup 2: Primer başvuran profilaksi almayan, Grup 3: Rekürren başvuran profilaksi alan, Grup 4: Rekürren başvuran profilaksi almayan, Grup 5: Tedavi almayan

Tablo 8’de profilaksi tedavisi alan ve profilaksi tedavisi almayan gruplar arasında olguların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir. Profilaksi tedavisi alan grup ile almayan grup arasında sırasıyla başvuru esnasındaki; yaş, cinsiyet, aktif lezyon yerleşimi, skar lezyon yerleşimi, başvuru şekli, görme keskinliği, aktif lezyon boyutu ve optik disk tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 8). Buna karşın profilaksi tedavisi almayan gruba göre profilaksi tedavisi alan grubun medyan takip süresi istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,001$).

Tablo 8. Profilaksi tedavisi alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Profilaksi tedavisi almayan (n=202)	Profilaksi tedavisi alan (n=64)	p değeri
Başvuru yaşı (> 40 yaş)	34 (%16.8)	12 (%18.8)	0.870†
Cinsiyet (Kadın)	107 (%53.0)	34 (%53.1)	0.983‡
Başvuru aktif lezyon yerleşimi (santral)	128 (%63.4)	42 (%65.6)	0.858†
Başvuru skar lezyon yerleşimi			0.680¶
Yok	72 (%35.6)	26 (%40.6)	
Santral	69 (%34.2)	24 (%37.5)	
Periferik	57 (%28.2)	13 (%20.3)	
Santral ve periferik	4 (%2.0)	1 (%1.6)	
Başvuru şekli (primer)	57 (%28.2)	23 (%35.9)	0.309†
Başvuru görme keskinliği			0.165‡
≤0.1	51 (%25.2)	24 (%37.5)	
0.2-0.5	50 (%24.8)	13 (%20.3)	
0.6-1.0	101 (%50.0)	27 (%42.2)	
Başvuru aktif lezyon boyutu			0.608‡
ODÇ <1	147 (%72.8)	43 (%67.2)	
ODÇ 1-2	47 (%23.2)	17 (%26.6)	
ODÇ >2	8 (%4.0)	4 (%6.2)	
Optik disk tutulumu	17 (%8.4)	9 (%14.1)	0.278†
Takip süresi (ay) (medyan) (min-maks)	9 (2-187)	37.5 (7-183)	<0.001¥

† Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ‡ Pearson’un χ^2 testi, ¶ Fisher Freeman Halton testi, ¥ Mann Whitney U testi, min-maks: minimum-maksimum, ODÇ: Optik disk çapı, $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar kalın olarak gösterilmiştir.

İlk başvuruda, akut dönem tedavide kullanılan tedavi preparatlarına göre, tedavi rejimlerinin dağılımı Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Başvuru anında uygulanan tedavi rejimleri

Tedavi rejimleri	Hasta sayısı (n=266) (%)
Tedavi verilmedi	6 (2.3)
Azitromisin + Trimetoprim-Sulfametoksazol + Steroid	205 (77.1)
Azitromisin + Trimetoprim-Sulfametoksazol	15 (5.6)
Trimetoprim-Sulfametoksazol + Steroid	11 (4.1)
Azitromisin + Steroid	2 (0.8)
Trimetoprim-Sulfametoksazol	4 (1.5)
Klindamisin + Azitromisin + Trimetoprim-Sulfametoksazol + Steroid	5 (1.9)
Klindamisin + Trimetoprim-Sulfametoksazol + Steroid	4 (1.5)
Klindamisin + Trimetoprim-Sulfametoksazol	3 (1.1)
Klindamisin + Steroid	1 (0.4)
Spiramisin + Steroid	2 (0.8)
Spiramisin	2 (0.8)
Intravitreal Klindamisin + Azitromisin + Trimetoprim-Sulfametoksazol + Steroid	2 (0.8)
Intravitreal Klindamisin + Trimetoprim-Sulfametoksazol + Steroid	1 (0.4)
Intravitreal Klindamisin + Steroid	1 (0.4)
*Vitreoretinal cerrahi + Intravitreal Klindamisin + Azitromisin + Trimetoprim-Sulfametoksazol + Steroid	2 (0.8)
*Dış merkezden intravitreal deksametazon ve triamsinolon enjeksiyonu yapılarak tarafımıza sevk edilen 2 hastada uygulandı.	

İlk aktif epizodda uygulanan tedavi rejimlerine göre, geniş retina lezyonu gelişme sıklığı, antiparaziter tedavi öncesinde sadece steroid ile tedaviye başlanan 3 hastada, herhangi bir tedavi almayan veya antiparaziter tedavi alan hastalara göre daha yüksekti ($p=0.005$). Bu üç hastanın birinde oral steroid, birinde intravitreal triamsinolon asetonid ve diğerinde ise intravitreal deksametazon implant yapılmış olarak bize sevk edilmişti. İntravitreal enjeksiyon yapılmış olan 2 hastaya vitreo-retinal cerrahi yapılarak intravitreal klindamisin uygulandı ve oral olarak azitromisin, TMP/SMZ ve steroid başlandı. Oral steroid alan hastada ise steroid dozu azaltılarak oral yoldan azitromisin ve TMP/SMZ tedaviye eklendi. Bu üç hastanın intravitreal

enjeksiyon uygulanan ikisinde yaygın retinal lezyon gelişirken, oral olarak steroid başlanan hastada ise klinik daha ılımlı olarak seyretti.

Başvuru anında aktif lezyon skarlaşma süreleri, antiparaziter tedavi ile tedaviye başlanan 257 hastada ortalama 7.5 ± 2.1 hafta iken, herhangi bir tedavi uygulanmadan tedavisiz takip edilen 6 hastada 10.2 ± 3.3 hafta, doğrudan steroid tedavisi ile tedaviye başlanan 3 hastada ise 15.3 ± 3.1 hafta olarak saptandı.

4.5 NÜKSLER

Takip sürelerine ve tedavi gruplarına göre kategorize edilmiş hastaların, takip sürecinde başvuru gözü ve diğer gözlerindeki nöks görülme yüzdeleri, başvuru gözlerindeki ortalama kişi başı nöks sayısı ve ortalama takip süreleri Tablo 10'da gösterilmektedir.

Takip sürecinde 266 hastanın 58'inde (%21.8) nöks görüldü. 2 yıl ve üzeri takip edilen 110 hastanın 52'si (%47.2), 5 yıl ve üzeri takipli 47 hastanın 26'sı (%55.3), 10 yıl ve üzeri takipli 13 hastanın 10'u (%84.6) olacak şekilde takip süresi arttıkça nöks görülen hasta yüzdesi de takip süresiyle doğru orantılı olarak arttı (Tablo 10).

Rekürren başvuran hastaların başvuru epizodlarını da nöks etmiş kabul edersek 266 hastanın 203'ü (%76.3) nöks etti. Bu durumda 2 yıl ve üzeri takip edilen 110 hastanın 90'ında (%81.8), 5 yıl ve üzeri takipli 47 hastanın 36'sında (%76.6), 10 yıl ve üzeri takipli 13 hastanın 11'inde (%84.6) nöks gerçekleşti.

Takip sürecinde diğer gözlerinde nöks yaşayan 9 (%3.4) hasta vardı. 219 sağlıklı diğer gözün 5'inde (%2.3) nöks gelişirken, skarlı olan 47 gözün ise 4'ünde (%8.5) nöks saptandı.

266 hastanın takip sürecinde çalışma gözlerinde ortalama kişi başı 0.32 nöks görüldü, 2 yıl ve üzeri takip edilen 110 hastada bu değer 0.72, 5 yıl ve üzeri takipli 47 hastada 0.98, 10 yıl ve üzeri takipli 13 hastada 1.92 olacak şekilde kişi başı ortalama nöks sayısı takip süresi uzadıkça arttı (Tablo 10).

Çalışma gözünde nöks görülen 58 hastanın 24'ünde (%41.4) ilk nöksler ilk 2 yıl içerisinde gerçekleşti. 39 hasta 1 defa, 13 hasta 2 defa, 4 hasta 3 defa, 2 hasta ise 4 defa nöks etti.

Tablo 10. Takip süreleri ve tedavi gruplarına göre gözlerdeki nüks durumları ve takip süreleri

		Başvuru Gözünde Nüks Olan Hasta N (%)	Diğer Gözde Nüks Olan Hasta N (%)	Başvuru Gözünde Ortalama Nüks Sayısı	Ortalama Takip Süresi (Yıl)
Takip Süresi					
0-16 yıl	Toplam (n= 266)	58 (21.8)	9 (3.4)	0.32	2.7
	Grup 1 (n = 23)	2 (8.7)	0 (0.0)	0.09	2.9
	Grup 2 (n = 57)	15 (26.3)	1 (1.7)	0.41	3.0
	Grup 3 (n = 41)	9 (22.0)	3 (7.3)	0.34	4.1
	Grup 4 (n = 139)	28 (20.4)	5 (3.6)	0.30	2.0
	Grup 5 (n = 6)	4 (66.7)	0 (0.0)	1	4.6
2-16 yıl (≥ 2 yıl)	Toplam (n= 110)	52 (47.2)	6 (5.4)	0.72	5.6
	Grup 1 (n = 10)	2 (20.0)	0 (0.0)	0.2	5.1
	Grup 2 (n = 26)	14 (53.8)	1 (3.8)	0.81	6.0
	Grup 3 (n = 29)	8 (27.6)	3 (10.3)	0.45	5.4
	Grup 4 (n = 40)	24 (60.0)	2 (5.0)	0.9	5.6
	Grup 5 (n = 5)	4 (80.0)	0 (0.0)	1.4	5.5
5-16 yıl (≥ 5 yıl)	Toplam (n=47)	26 (55.3)	4 (8.5)	0.98	8.7
	Grup 1 (n = 7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0.29	6.2
	Grup 2 (n = 13)	7 (53.8)	1 (7.7)	1.15	9.1
	Grup 3 (n = 10)	5 (50.0)	2 (20.0)	0.7	8.9
	Grup 4 (n = 15)	11 (73.3)	1 (6.7)	1.46	9.5
	Grup 5 (n = 2)	1 (50.0)	0 (0.0)	1	8.7
10-16 yıl (≥ 10 yıl)	Toplam (n=13)	10 (76.9)	1 (7.7)	1.92	13.0
	Grup 1 (n = 0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0	0.0
	Grup 2 (n = 4)	2 (50.0)	0 (0.0)	1.75	13.2
	Grup 3 (n = 2)	2 (100.0)	1 (50.0)	2	15.1
	Grup 4 (n = 6)	5 (83.3)	0 (0.0)	2.33	12.5
	Grup 5 (n = 1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0	11.1

Grup 1: Primer başvuran profilaksi alan, Grup 2: Primer başvuran profilaksi almayan, Grup 3: Rekürren başvuran profilaksi alan, Grup 4: Rekürren başvuran profilaksi almayan, Grup 5: Tedavi almayan N: sayı

Çalışma gözünde nüks izlenen 58 hastanın 47'sinde (%81) sadece satellit, 2'sinde (%3.4) satellit + distant, 5'inde (%8.6) satellit+sağlıklı diğer göz, 4'ünde (%6.9) satellit+skarlı diğer göz de olacak şekilde nüks paterni izlendi. Bu 58 hastanın tamamında çalışma gözünde en az bir kez satellit nüks gerçekleşti.

2 yıl ve üzeri takip süreli 110 hastanın cinsiyet, yaş, görme keskinliği ve GİB ölçüm değerleri, takip süreleri, nüks görülme yüzdeleri ve ortalama nüks sayıları, edinim şekli ve başvuru anındaki taraflarına göre genel özellikleri tedavi gruplarına göre ve toplam olarak tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. 2 Yıl ve üzeri takip süreli hastaların tedavi gruplarına göre genel özellikleri

		Grup 1 N(%)	Grup 2 N(%)	Grup 3 N(%)	Grup 4 N(%)	Grup 5 N(%)	Toplam N(%)
Hasta sayısı		10 (9.0)	26 (23.6)	29 (26.3)	40 (36.4)	5 (4.5)	110 (100)
Cinsiyet	Erkek	2 (20.0)	13 (50.0)	16 (55.2)	15 (37.5)	1 (20.0)	47 (42.7)
	Kadın	8 (80.0)	13 (50.0)	13 (44.8)	25 (62.5)	4 (80.0)	63 (57.3)
	Ort. ± SS	24.5 ± 11.4	27.9 ± 11.2	27.2 ± 9.8	30.3 ± 11.6	21 ± 6.8	28 ± 10.9
	(Min.–Maks.)	(17-43)	(12-46)	(8-45)	(8-70)	(9-26)	(8-70)
Yaş	≤16	0 (0.0)	6 (23.1)	6 (20.7)	5 (12.5)	1 (20.0)	18 (16.4)
	17-40	8 (80.0)	15 (57.7)	20 (69.0)	31 (77.5)	4 (80)	78 (70.9)
	≥41	2 (20.0)	5 (19.2)	3 (10.3)	4 (10.0)	0 (0.0)	14 (12.7)
Başvuru Görme Keskinliği	≤ 0.1	4 (40.0)	9 (34.6)	14 (48.3)	11 (27.5)	2 (40.0)	40 (36.4)
	0.1 - 0.5	0 (0.0)	4 (15.4)	7 (24.1)	11 (27.5)	0 (0.0)	22 (20.0)
	≥ 0.6	6 (60.0)	13 (50.0)	8 (27.6)	18 (45.0)	3 (60.0)	48 (43.6)
Başvuru Göz İçi Basıncı	< 22	7 (70.0)	26 (100.0)	27 (93.1)	35 (87.5)	5 (100.0)	100 (90.9)
	≥ 22	3 (30.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	5 (12.5)	0 (0.0)	10 (9.1)
	Ort. ± SS	5.1 ± 2	6 ± 3.9	5.4 ± 3.4	5.6 ± 3.6	5.5 ± 3.4	5.6 ± 3.5
	(Min.–Maks.)	(2.1-8.2)	(2-14.4)	(2-15.3)	(2-15.6)	(2.5-11.1)	(2-15.6)
Takip Süresi	≥2 - <5	3 (30.0)	13 (50.0)	19 (65.5)	25 (62.5)	3 (60.0)	63 (57.3)
	≥5 - <10	7 (70.0)	9 (34.6)	8 (27.6)	9 (22.5)	1 (20.0)	34 (30.9)
	≥10	0 (0.0)	4 (15.4)	2 (6.9)	6 (15.0)	1 (20.0)	13 (11.8)
Nüks	Var	2 (20.0)	14 (53.8)	8 (27.6)	24 (60.0)	4 (80.0)	52 (47.3)
	Yok	8 (80.0)	12 (46.2)	21 (72.4)	16 (40.0)	1 (20.0)	58 (52.7)
	Ort. ± SS	0.2 ± 0.4	0.8 ± 1	0.5 ± 0.9	0.9 ± 1	1.4±0.9	0.7 ± 0.9
	(Min.–Maks.)	(0-1)	(0-4)	(0-3)	(0-4)	(0-2)	(0-4)
Edinim şekli	Konjenital	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.5)	0 (0.0)	5 (4.5)
	Bilinmiyor	10 (100.0)	26 (100.0)	29 (100.0)	35 (87.5)	5 (100.0)	105 (95.5)
Başvuru tarafı	Tek Göz	10 (100.0)	26 (100.0)	25 (86.2)	26 (65.0)	4 (80.0)	91 (82.7)
	İki Göz	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	14 (35.0)	1 (20.0)	19 (17.3)

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart sapma, Min.–Maks.: Minimum-Maksimum N: sayı
Grup 1: Primer başvuran profilaksi alan, Grup 2: Primer başvuran profilaksi almayan, Grup 3: Rekürren başvuran profilaksi alan, Grup 4: Rekürren başvuran profilaksi almayan, Grup 5: Tedavi almayan

2 yıl ve üzeri takip edilen 110 hastada ortalama takip süresi 5.6 ± 3.5 yıl (2 – 15.6 yıl) ve kişi başı ortalama nüks sayısı 0.72 ± 0.94 (0-4) olarak saptanmıştır.

2 yıl ve üzeri takip edilen 110 hastadan takip sürecinde nüks etmeyen 58 hastayı dışlayınca kalan 52 hastada ortalama takip süresi 6.3 ± 3.7 yıl (2-15.6 yıl) ve kişi başı ortalama nüks sayısı 1.52 ± 0.80 (1-4) olarak saptandı.

2 yıl ve üzeri takip edilen 110 hastadan başvuru anında skarları olan hastalarda, skarın eski atakları temsil ettiği düşünülerek, başvuru atağı nüks olarak değerlendirilip, takip sürecindeki nükse eklendiğinde, nüks ettiği kabul edilen 90 hastada ortalama takip süresi 5.6 ± 3.5 yıl (2-15.6 yıl) ve kişi başı ortalama nüks sayısı 1.67 ± 0.95 (1-5) olarak saptandı.

5 yıldan uzun süre takip edilen 47 hastanın 21'inde (%44.7) ilk 5 yıl içinde nüks görülürken, 5 (%10.6) hastada ise ilk 5 yılda nüks görülmeyip 5 yıldan sonra nüks görüldü. Bu 5 hastanın ise sadece 1'inde geç kümelenme tespit edildi.

Tablo 12-a ve 12-b'de skarlaşma sonrası 3 ay ve üzeri takibi olan olgular (n=242) içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabileceği düşünülen kategorik değişkenlerin Kaplan-Meier sağkalım analizi ile tek değişkenli etkilerini göstermektedir.

242 olgu üzerinden yapılan değerlendirmeye göre kaba nükssüzlük oranı %76.0 olarak saptanmıştır. Nükssüz olarak yaşama (sağkalım) hızı; 1 yıl için %95.4, 3 yıl için %65.4 ve 5 yıl için %46.3 idi. Olguların tahmini ortalama nükssüz yaşam süresi ise 7.53 yıl (%95 GA: 6.17-8.89 yıl) olarak tespit edilmiştir.

Nükssüz sağkalım üzerine; ilk epizod yaşı, cinsiyet, başvuru tarafı, başvuru skar lezyon boyutu, başvuru şekli, başvuru aktif lezyon boyutu, başvuru aktif lezyon yerleşimi, şiddetli OT olması, vaskülit varlığı, başvuru görme keskinliği ve kısa dönem tedavinin istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisi görülmedi ($p>0.05$).

Nüks hızı üzerinde başvuru skar lezyon yerleşiminin istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmıştır ($p=0.01$). Başvuruda hem santral hem de periferde skar lezyonu olanların prognozu; skar lezyonu olmayan, santralde skar lezyonu ve periferde skar lezyonu olan gruplara göre, daha kötü idi. Hem santral hem de periferde skar lezyonu olan grupta nüks görülme hızı daha fazla ve ortalama beklenen nükssüz yaşam süresi de daha kısa idi (sırasıyla; $p<0.001$ $p=0.05$ ve $p=0.018$).

Tablo 12-a. Skarlaşma sonrası ≥ 3 ay takip süreli olan hastalar içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabilecek kategorik özelliklere ait Kaplan Meier nüksüz yaşam süresi (sağkalım) analizi sonuçları

	N	Sağkalım hızları				Beklenen ortalama yaşam süresi (yıl) *	Log-Rank	p değeri
		Kaba	1-yıllık	3-yıllık	5-yıllık			
İlk epizod yaşı							1.336	0.248
≤40 yaş	199	75.4	95.8	68.7	47.0	7.63 (6.20-9.08)		
>40 yaş	43	79.1	93.7	41.9	41.9	3.68 (2.62-4.75)		
Cinsiyet							0.330	0.566
Erkek	111	76.6	95.1	62.6	45.5	6.41 (4.83-7.99)		
Kadın	131	75.6	95.6	67.2	46.9	7.68 (5.90-9.46)		
Başvuru anında taraf							0.569	0.451
Unilateral	200	75.5	95.1	64.6	41.1	6.98 (5.60-8.36)		
Bilateral	42	78.6	96.7	68.9	55.7	8.78 (5.71-11.85)		
Başvuru skar lezyon boyutu							5.716	0.126
Yok	90	76.7	97.2	74.5	53.0	8.58 (6.50-10.66)		
ODÇ <1	102	76.5	93.8	59.6	40.1	4.82 (3.78-5.86)		
ODÇ 1-2	35	80.0	92.2	65.9	56.5	6.22 (4.39-8.04)		
ODÇ >2	15	60.0	100.0	38.1	25.4	4.03 (1.72-6.33)		
Başvuru skar lezyon yerleşimi							11.346	0.010
Yok	90	76.7	97.2	74.5	53.0	8.58 (6.50-10.66) ^a		
Santral	84	73.8	95.0	60.5	32.8	4.99 (3.78-6.20) ^b		
Periferik	64	81.3	92.0	64.1	64.1	5.25 (3.92-6.58) ^c		
Santral-periferik	4	25.0	100.0	N/A	N/A	2.00 (1.63-2.38) ^{a,b,c}		
Başvuru şekli							1.848	0.174
Primer	73	76.7	96.6	75.4	51.9	7.93 (5.82-10.04)		
Rekürren	169	75.7	94.8	60.6	43.7	7.16 (5.47-8.85)		
Genel	242	76.0	95.4	65.4	46.3	7.53 (6.17-8.89)	-	-

* Sonuçlar; beklenen ortalama nüksüz yaşam süresi ve (%95 Güven aralığı) olarak verilmiştir. a: Başvuruda skar lezyon yerleşimi olmayan grup ile Santral+Periferik yerleşim olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Santral ile Santral+Periferik arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,050$), c: Periferik ile Santral+Periferik arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,018$). ODÇ: Optik disk çapı, N: sayı, $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar kalın olarak gösterilmiştir.

Tablo 12-b. Skarlaşma sonrası ≥ 3 ay takip süreli olan hastalar içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabilecek kategorik özelliklere ait Kaplan Meier nüksüz yaşam süresi (sağkalım) analizi sonuçları- devamı

	N	Sağkalım hızları				Beklenen ortalama yaşam süresi (yıl) *	Log-Rank	p değeri
		Kaba	1-yıllık	3-yıllık	5-yıllık			
Başvuru aktif lezyon boyutu							4.907	0.086
ODÇ <1	171	74.9	96.0	63.4	42.2	7.01 (5.45-8.58)		
ODÇ 1-2	59	81.4	92.6	74.6	64.3	6.51 (5.18-7.83)		
ODÇ >2	12	66.7	100.0	40.0	20.0	2.60 (1.39-3.80)		
Başvuru aktif lezyon yerleşimi							1.165	0.761
Peripapiller	36	77.8	100.0	69.0	49.3	5.73 (4.22-7.23)		
Foveal	14	71.4	100.0	100.0	N/A	3.86 (3.26-4.46)		
Ekstrafoveal arkad içi	105	73.3	95.1	61.5	44.6	6.42 (4.92-7.92)		
Periferik	87	79.3	92.6	63.6	56.3	8.35 (5.98-10.73)		
Şiddetli OT							0.049	0.825
Yok	206	76.7	95.2	65.8	44.8	7.32 (5.78-8.85)		
Var	36	72.2	96.3	64.3	50.0	5.69 (4.07-7.32)		
Vaskülit							0.267	0.605
Yok	158	74.7	94.9	66.2	43.3	7.16 (5.47-8.85)		
Var	84	78.6	96.3	63.9	52.0	5.82 (4.63-7.01)		
Başvuru görme keskinliği							0.250	0.883
≤ 0.1	69	72.5	100.0	74.8	42.1	5.53 (4.43-6.63)		
0.2-0.5	58	77.6	95.6	59.9	42.8	6.39 (4.22-8.57)		
0.6-1.0	115	77.4	92.0	60.7	51.7	7.52 (5.43-9.62)		
Profilaksi tedavisi							10.673	<0.001
Almayan	178	73.6	94.7	57.3	37.1	6.08 (4.63-7.54)		
Alan	64	82.8	100.0	79.5	64.1	7.23 (6.11-8.37)		
Kısa dönem tedavi							1.798	0.407
Grup 2	50	70.0	94.4	65.4	44.3	6.85 (.56-9.15)		
Grup 4	123	77.2	94.5	51.3	30.6	5.63 (3.71-7.55)		
Grup 5	5	20.0	80.0	40.0	40.0	3.57 (1.59-5.54)		
Genel	242	76.0	95.4	65.4	46.3	7.53 (6.17-8.89)	-	-

* Sonuçlar; beklenen ortalama nüksüz yaşam süresi ve (%95 Güven aralığı) olarak verilmiştir. N: sayı, ODÇ: Optik disk çapı, OT: Oküler toksoplazmozis, $p < 0.05$ olan anlamlı sonuçlar kalın olarak gösterilmiştir.

Profilaksi tedavisi uygulanmayıp sadece kısa dönem tedavi uygulanan (grup 2 ve 4) ya da herhangi bir tedavi uygulanmayan (grup 5) gruplar arasında nüks hızı yönünden farklılık yoktu ($p=0.407$).

Profilaksi tedavisi almayanların, profilaksi tedavisi alanlara göre prognozu daha kötü idi. 1, 3 ve 5 yıllık nüksüz olarak yaşama (sağkalım) hızı; profilaksi tedavisi almayanlarda sırasıyla %94.7, %57.3 ve %37.1 iken, profilaksi tedavisi alanlarda %100, %79.5 ve %64.1 idi ($p<0.001$) (Tablo 12-b) (Şekil 1). Aynı zamanda profilaksi tedavisi almayanlara göre profilaksi tedavisi alanlar ortalama 1.15 yıl kadar daha fazla nüksüz yaşayabilmekteydi (Tablo 12-b).

Tablo 13 ise ilk epizod yaşı, lezyonun skarlaşma süresi ve başvuru anındaki görme keskinliğinin, tek değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon analizi ile, nüks hızı üzerindeki etkilerini göstermektedir.

Tablo 13. Skarlaşma sonrası ≥ 3 ay takip süreli olan hastalar içerisinde ilk epizod yaşı, lezyonun skarlaşma süresi ve başvuru anındaki görme keskinliğinin nüks hızı üzerine etkisi

	Hazard oranı	%95 GA	p değeri*
İlk epizod yaşı (her 1 yıllık artış)	1.015	0.991-1.040	0.225
Lezyon skarlaşma süresi (her 1 haftalık artış)	1.159	1.068-1.259	<0.001
Başvuru görme keskinliği	0.840	0.431-1.638	0.610

*: Tek değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon analizi, $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar ve hazard oranı kalın olarak gösterilmiştir. GA: Güven aralığı

Lezyon skarlaşma süresi (haftalık olarak) uzadıkça nüks görülme hızı da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($p<0.001$).

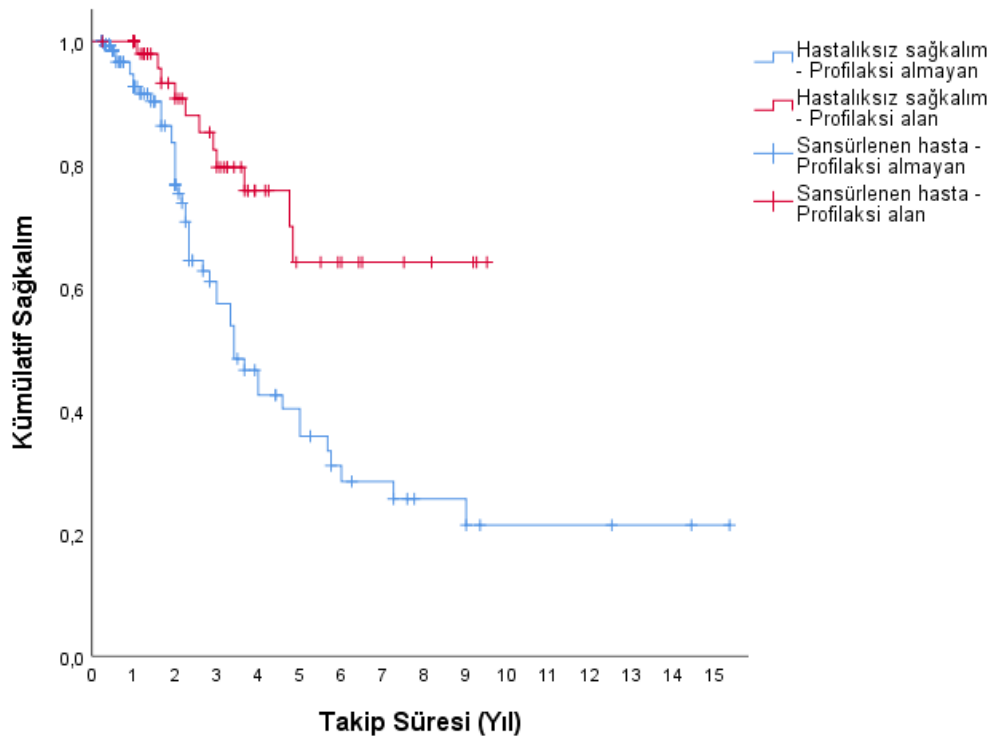
Nüks hızı üzerinde en fazla belirleyici olan faktörler sırasıyla; lezyon skarlaşma süresinin uzaması, profilaksi tedavisi almamak, skar lezyon yerleşiminin santral + periferik olması ve ilk epizod yaşının 40'tan büyük olması idi (Tablo 14). Diğer faktörlerin etkileri sabit tutulduğunda lezyon skarlaşma süresindeki her 1 haftalık uzama nüks hızını 2.276 kat (%95 GA: 1.437-3.606) artırmaktaydı ($p<0.001$). Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında profilaksi tedavisi almamış olmak nüks görülme hızının 3.106 kat (%95 GA: 1.568-6.152) artmasına neden olmaktaydı ($p<0.001$). Skar lezyon yerleşimi olmayanlara göre santral + periferikte skar lezyon yerleşiminin

olması da nüks hızını 9.198 kat (%95 GA: 1.504-56.244) artırmaktaydı (p=0.016). Son olarak diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında epizod yaşının 40'ın üzerinde olması da nüks hızını 2.454 kat (%95 GA: 1.093-5.509) artırmaktaydı (p=0.03) (Tablo 14).

Tablo 14. Skarlaşma sonrası ≥ 3 ay takip süreli olan hastalar içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin incelendiği Cox'un oransal hazard regresyon modeli sonuçları

	Hazard oranı	%95 GA	p değeri
İlk epizod yaşı >40	2.454	1.093-5.509	0.030
Skar lezyon boyutu	1.238	0.774-1.980	0.372
Santral skar lezyon yerleşimi	3.461	0.956-12.535	0.059
Periferik skar lezyon yerleşimi	1.792	0.466-6.893	0.396
Santral + periferikte skar lezyon yerleşimi	9.198	1.504-56.244	0.016
Rekürren başvuru	0.394	0.120-1.296	0.125
Başvuru aktif lezyon boyutu	0.820	0.501-1.341	0.429
Lezyon skarlaşma süresi (her 1 haftalık artış)	2.276	1.437-3.606	<0.001
Profilaksi tedavisi almamış olmak	3.106	1.568-6.152	<0.001

p<0.05 olan anlamlı sonuçlar ve hazard oranları kalın olarak gösterilmiştir. GA: Güven aralığı



Şekil 1: Skarlaşma sonrası en az 3 ay takip edilen hastaların, birinci epizodda profilaksi uygulanım durumlarına ve ilk nüks epizodunda sonlanımlarına göre kümülatif sağkalım grafiği

Başvuru anında hiçbir tedavi almadan takip edilen hastalar dışlanarak kalan hastalardan (Grup 1+2+3+4) 24 ay ve daha üzeri takipte olanlarla analiz tekrarlandığı zaman, profilaksi tedavisi alanlara göre profilaksi tedavisi almayanlarda nüksün ortaya çıkma hızı istatistiksel anlamlı olarak artmakta idi ($p=0.016$).

Skarlaşma sonrası en az 3 ay takip süreli hastalarda yaptığımız ve yukarda gösterdiğimiz tek değişkenli ve çoklu değişkenli analizlerimizi, takip süresi en az 24 ay ve üzerinde olan hastalarda ($n=110$) tekrarladık.

110 olgu üzerinden yapılan değerlendirmeye göre kaba nüksüzlük oranı %52.7 olarak saptanmıştır. 1, 3 ve 5 yıllık nüksüz olarak yaşama (sağkalım) hızları ise sırasıyla; %97.3, %66.9 ve %47.4 idi. Olguların tahmini ortalama nüksüz yaşam süresi ise 7.69 (%95 GA: 6.3-9.08) yıl olarak tespit edilmiştir.

Nüksüz sağkalım üzerinde; ilk epizod yaşı, cinsiyet, başvuru tarafı, başvuru skar lezyon boyutu, başvuru şekli, başvuru aktif lezyon boyutu, başvuru aktif lezyon yerleşimi, şiddetli OT olması, vaskülit varlığı, başvuru görme keskinliği ve kısa dönem tedavinin istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir ($p>0.05$).

Nüks hızı üzerinde başvuru skar lezyon yerleşiminin istatistiksel olarak anlamlı etkisi tespit edilmiştir ($p=0.010$). Başvuruda skar lezyonu olmayan, sadece santralde skar lezyonu olan ve sadece periferde skar lezyonu olan gruplara göre hem santral hem de periferde skar lezyonu olanların prognozu daha kötü olup söz konusu grupta nüks görülme hızı daha fazla, ortalama beklenen nüksüz yaşam süresi de daha kısa idi (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.02$, ve $p=0.004$).

Profilaksi tedavisi alanlara göre profilaksi tedavisi almayanların da prognozu daha kötü olup profilaksi tedavisi alanlarda 1-3 ve 5 yıllık sağkalım (nüksüz olarak yaşama) hızları sırasıyla; %100; %80,9 ve %65,2 iken profilaksi tedavisi almayanlarda 1-3 ve 5 yıllık sağkalım hızları daha düşüktü (sırasıyla; %95.8, %62.7 ve %38.2). Aynı zamanda profilaksi tedavisi almayanlara göre profilaksi tedavisi alanlar ortalama 1.1 yıl kadar daha fazla nüksüz yaşayabilmekteydi.

Profilaksi tedavisi uygulanmayıp sadece kısa dönem tedavi uygulanan (grup 2 ve 4) ya da herhangi bir tedavi uygulanmayan (grup 5) gruplar arasında nüks hızı yönünden farklılık yoktu ($p=0.338$).

Lezyon skarlaşma süresi (haftalık olarak) uzadıkça nüks görülme hızı da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (HR=1.173; %95 GA: 1.076-1.277 ve $p<0.001$).

Sadece primer OT'lerin dahil edilerek en az 24 ay ve üzeri takipli hastalarımızda yapılan bir alt analizimizde ise birinci epizod yaşının her yıllık artışının ya da 40'tan fazla yaşta olmanın nüks üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu (HR=0.994, %95 GA: 0.949-1.041, $p=0.794$) (HR=1.093, %95 GA: 0.299-3.987, $p=0.893$). Profilaksi alıp almama durumuna göre düzeltme yapıldığında da etkisizliğini koruyordu. (HR=0.987, %95 GA: 0.942-1.035, $p=0.601$) (HR=1.340, %95 GA: 0.381-4.710, $p=0.648$).

Nüks hızı üzerinde en fazla belirleyici olan faktörler sırasıyla; lezyon skarlaşma süresinin uzaması, profilaksi tedavisi almamak ve skar lezyon yerleşiminin santral + periferik olması idi. Diğer faktörlerin etkileri sabit tutulduğunda lezyon skarlaşma süresindeki her 1 haftalık uzama nüks hızını 2.097 kat (%95 GA: 1.361-3.230) artırmaktaydı ($p<0.001$). Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında profilaksi tedavisi almamış olmak nüks görülme hızının 2.757 kat (%95 GA: 1.354-5.612) artmasına neden olmaktaydı ($p=0.005$). Skar lezyon yerleşimi olmayanlara göre santral + periferikte skar lezyon yerleşiminin olması da diğer faktörlerden bağımsız olarak nüks hızını 5.044 kat (%95 GA: 1.036-24.562) artırmaktaydı ($p=0.045$) (Tablo 15).

Tablo 15. Takip süresi ≥ 24 ay olan hastalar içerisinde nüks hızı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin incelendiği Cox'un oransal hazard regresyon modeli sonuçları

	Hazard oranı	%95 GA	p değeri
Skar lezyon boyutu	1.183	0.704-1.987	0.525
Santralde skar lezyon yerleşimi	1.568	0.590-4.163	0.367
Periferikte skar lezyon yerleşimi	0.994	0.347-2.845	0.991
Santral + periferikte skar lezyon yerleşimi	5.044	1.036-24.562	0.045
Başvuru aktif lezyon boyutu	0.696	0.393-1.234	0.215
Lezyon skarlaşma süresi (her 1 haftalık artış)	2.097	1.361-3.230	<0.001
Profilaksi tedavisi almamış olmak	2.757	1.354-5.612	0.005

$p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar ve hazard oranları kalın olarak gösterilmiştir. GA: Güven aralığı

Skarlaşma sonrası en az 3 ay ve üzeri takip süreli hastaların tekrarlayan epizodlarının da dahil edilerek, epizodlar üzerinden yapılan tek değişkenli ve nüks üzerine etkili olabilecek tüm faktörlerin birlikte etkilerini değerlendirmek için yaptığımız çok değişkenli analiz sonuçlarımız Tablo 16’da gösterilmektedir.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda ilk başvuru yaşı, herhangi bir epizod anında 40 yaşı üzerinde olunması, cinsiyet, bilateral olma, başvuru skar lezyon boyutu ve yerleşimi, rekürren başvuru olması, başvuru aktif lezyon boyutu ve yerleşimi, şiddetli OT, vaskülit öyküsü ve başvuru görme keskinliğinin nüks üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisi görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 16).

Buna karşın, ilk epizottan itibaren geçen süre uzadıkça nüks hızı istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı ($p<0.001$). Bu ilişki hiç profilaksi almamış hastalar ($HR=0.980$; %95 GA: 0.972-0.989; $p<0.001$), primer OT ile başvuran hastalar tüm hastalar ($HR=0.974$; %95 GA: 0.956-0.992; $p=0.005$), ve primer OT ile başvurup profilaksi almamış hastalar ($HR=0.976$; %95 GA: 0.960-0.993; $p=0.005$) için de geçerliydi.

Aynı zamanda bir önceki epizottan bu yana geçen süre (interval - hastalıksız sağkalım) uzadıkça da nüks hızı istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı. ($p<0.001$).

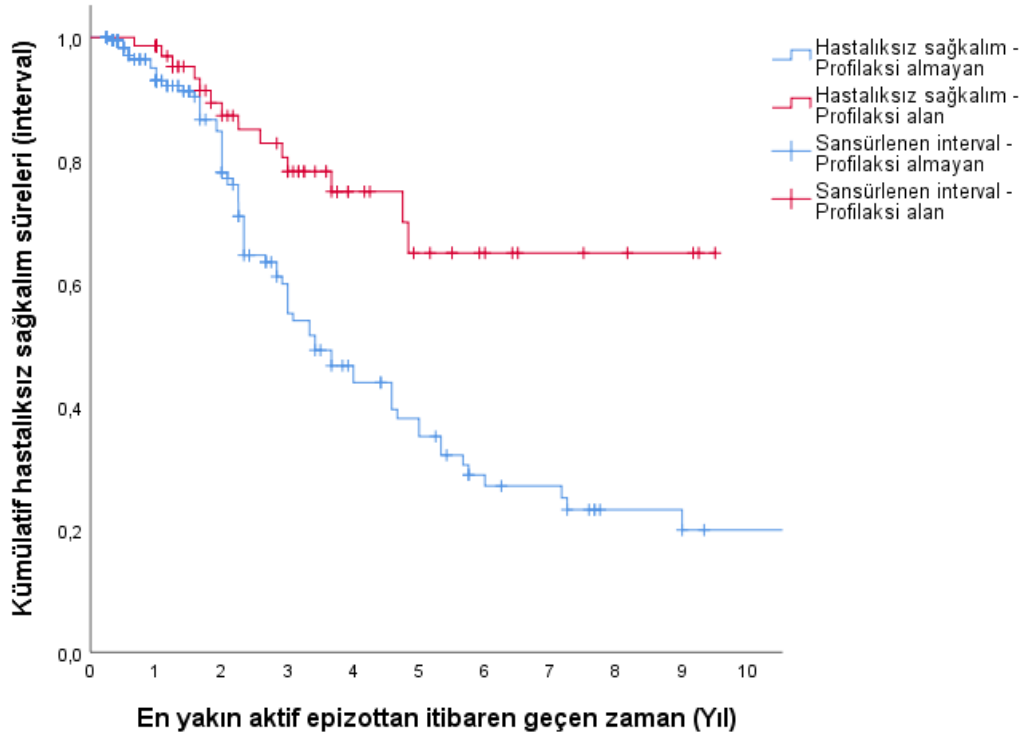
Profilaksi tedavisi alanlara göre profilaksi tedavisi almayanlarda nüks hızı istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($p=0.012$). Lezyon skarlaşma süresi uzadıkça nüks hızı istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($p=0.015$).

Nüks üzerine etkili olabilecek tüm faktörlerin birlikte etkileri değerlendirildiğinde, diğer faktörlerden bağımsız olarak profilaksi tedavisi alanlara göre profilaksi tedavisi almayanlarda nüks hızındaki artışın anlamlılığı devam ediyordu ($p=0.011$). Ayrıca, ilk epizottan itibaren geçen süre (hastalık süresi) uzadıkça ve bir önceki epizottan bu yana geçen süre (hastalıksız sağkalım süresi – interval) uzadıkça nüks hızı yine istatistiksel anlamlı olarak azalamaya devam etmekteydi (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p=0.013$). Son olarak başvuru lezyon skarlaşma süresindeki her bir haftalık uzama nüks hızında artışa neden olmaya devam ediyordu ($p=0.034$).

Tablo 16. Skarlaşma sonrası takip süresi ≥ 3 ay olan tüm epizotların dahil edildiği nüks hızı üzerinde etkili olabilecek tüm faktörlere ait tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Univariate			Multivariate		
	HR	%95 GA	p değeri	HR	%95 GA	p değeri
İlk başvuru anındaki yaş (her 10 yıllık artış)	1.105	0.884-1.381	0.381	1.051	0.802-1.377	0.720
Epizod anındaki yaş (>40 yıl)	1.388	0.708-2.719	0.339	0.689	0.280-1.699	0.419
Bir önceki epizottan bu yana geçen süre (her 1 yıllık artış)	0.639	0.570-0.716	<0.001	0.832	0.720-0.962	0.013
İlk epizottan itibaren geçen süre (hastalık süresindeki her 1 yıllık artış)	0.339	0.266-0.432	<0.001	0.392	0.306-0.505	<0.001
Kadın cinsiyet	1.054	0.653-1.701	0.828	1.105	0.702-1.738	0.666
Bilateral olmak	0.760	0.415-1.391	0.374	-	-	-
Başvuru skar lezyon boyutu	1.137	0.889-1.454	0.306	-	-	-
Başvuru skar lezyon yerleşimi ¹						
Santral	1.000	Referans	-	-	-	-
Yok	0.736	0.428-1.265	0.267	-	-	-
Periferik	1.044	0.546-1.995	0.896	-	-	-
Santral-periferik	1.589	0.486-5.187	0.443	-	-	-
Rekürren başvuru	1.296	0.784-2.140	0.311	-	-	-
Başvuru aktif lezyon boyutu	1.165	0.746-1.821	0.501	-	-	-
Başvuru aktif lezyon yerleşimi ²						
Peripapiller	1.000	Referans	-	-	-	-
Foveal	1.853	0.601-5.719	0.283	-	-	-
Ekstrafoveal arkad içi	1.642	0.791-3.409	0.183	-	-	-
Arkad dışı periferik	1.202	0.543-2.659	0.650	-	-	-
Şiddetli OT	0.873	0.463-1.647	0.675	-	-	-
Vaskülit	1.018	0.622-1.665	0.942	-	-	-
Başvuru görme keskinliği	0.734	0.408-1.320	0.302	-	-	-
Herhangi bir epizod anında profilaksi tedavisi almamış olmak ³	2.102	1.176-3.755	0.012	2.133	1.194-3.811	0.011
Lezyon skarlaşma süresi (her 1 haftalık artış)	1.103	1.019-1.193	0.015	1.078	1.006-1.156	0.034

HR: Hazard oranı, GA: Güven aralığı, OT: Oküler toksoplazmozis, ¹ Başvuru skar lezyon yerleşimi santral olanlar referans olarak alındı, ² Başvuru aktif lezyon yerleşimi peripapiller olanlar referans olarak alındı, ³ Herhangi bir epizod anında profilaksi tedavisi alanlar referans olarak kabul edildi. p<0.05 olan anlamlı sonuçlar ve hazard oranları kalın olarak gösterilmiştir.



Şekil 2: Skarlaşma sonrası en az 3 ay ve üzeri takip süreli, profilaksi tedavisi uygulanan ve profilaksi uygulanmayan epizodları takip eden intervallerin sağkalımlarının ilk 10 yılını gösteren Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.

Profilaksi tedavisi uygulanmayan epizodların tahmini ortalama nüksüz sağkalım süresi 5.79 yıl (%95 GA: 4.64 – 6.95 yıl) iken profilaksi tedavisi uygulanan epizodların tahmini ortalama nüksüz yaşam süresi 7.20 yıl (%95 GA: 6.17–8.23 yıl) idi (Şekil 2). Profilaksi tedavisi uygulanmayan epizodların 1, 3, 5 ve 10 yıllık nüksüz sağkalım hızları sırasıyla; %95, %59.9, %38 ve %19.9 iken profilaksi tedavisi uygulanan epizodların 1, 3, 5 ve 10 yıllık nüksüz sağkalım hızları ise sırasıyla; %98.6, %80.5, %64.9 ve %64.9 idi (Şekil 2). Herhangi bir epizod anında profilaksi tedavisi uygulanan epizodların prognozu daha iyidir ($p<0.001$).

4.6 KOMPLİKASYONLAR

Takip sürecinde 266 hastanın 48'inde (%18) komplikasyon saptandı. Epiretinal membran 10 (%3.8) hastada görüldü ve en sık görülen komplikasyondur. Diğer görülen komplikasyonlar detaylı olarak Tablo 17'de belirtilmiştir.

Primer başvuran grup ile rekürren başvuran grup arasında komplikasyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.104$). Epiretinal membran, katarakt, inatçı vitreus opasitesi rekürren OT'lerde daha sık saptanmış olsa da gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 17. Başvuru şekline göre hastaların takip sürecinde saptanan komplikasyonlar yönünden frekans dağılımları

	Primer (n=80)	Rekürren (n=186)	p değeri
Yok	71 (%88.8)	147 (%79.0)	0.104†
Epiretinal membran	1 (%1.3)	9 (%4.8)	0.290‡
Optik atrofi	1 (%1.3)	3 (%1.6)	>0.999‡
Retinal vasküler tıkanıklık	2 (%2.5)	6 (%3.2)	>0.999‡
Retinal yırtık	1 (%1.3)	2 (%1.1)	>0.999‡
Retinal iskemi	1 (%1.3)	2 (%1.1)	>0.999‡
İnatçı vitreus opasitesi	0 (%0.0)	4 (%2.2)	0.319‡
Retina dekolmanı	1 (%1.3)	1 (%0.5)	0.512‡
Koroid neovasküler membran	2 (%2.5)	1 (%0.5)	0.216‡
Katarakt	0 (%0.0)	4 (%2.2)	0.319‡
Vitreus hemorajisi	0 (%0.0)	1 (%0.5)	>0.999‡
Posterior sineşi	0 (%0.0)	5 (%2.7)	0.327‡
Makula deliği	0 (%0.0)	1 (%0.5)	>0.999‡

† Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

4.7 GÖRSEL SONUÇ

Çalışmaya dahil edilen hastaların çalışma gözlerinde başvuru anındaki ve son muayenedeki EİDGK, başvuru şekli ve tedavi gruplarına göre ayrı ayrı olarak Tablo 2, Tablo 8 ve Tablo 18'de gösterilmiştir.

Son görme keskinliğine göre oluşturulan gruplar arasında sırasıyla; yaş, cinsiyet, başvuru şekli, kısa dönem tedavi ve profilaksi tedavisi, vaskülit, geniş retina lezyonları, şiddetli OT, başvuru aktif lezyon boyutu, maküler ödem, optik disk tutulumu ve takip süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Buna karşın gruplar arasında başvuru esnasında aktif lezyon yerleşimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0.001$), söz konusu farka neden olan durum görme keskinliği ≤ 0.1 olanlarda 0.6-1.0 arasında olanlara göre başvuru esnasında periferde aktif lezyon yerleşiminin daha az, santralde aktif lezyon yerleşiminin ise daha fazla olması idi ($p<0.001$). Gruplar arasında başvuru esnasında skar lezyon yerleşimi yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.013$), söz konusu farka neden olan durum görme keskinliği ≤ 0.1 olanlarda 0.2-0.5 arasında olanlar ve 0.6-1.0 arasında olanlara göre başvuru esnasında periferde skar lezyon yerleşiminin daha az, santralde skar lezyon yerleşiminin ise daha fazla olması idi ($p<0.05$). Gruplar arasında başvuru görme keskinliği düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0.001$), söz konusu farka neden olan durum son görme keskinliği 0.6-1.0 arasında olan grupta ≤ 0.1 ve 0.2-0.5 arasında olanlara göre başlangıç görme keskinliği ≤ 0.1 olanların oranının daha düşük, 0.6-1.0 arasında olanların oranının ise daha yüksek olması idi ($p<0.001$). Gruplar arasında başvuru GİB düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.033$), söz konusu farka neden olan durum son görme keskinliği 0.6-1.0 arasında olan grupta 0.2-0.5 arasında olanlara göre başlangıç GİB ≥ 22 mmHg olanların oranının daha düşük, <22 mmHg olanların oranının ise daha yüksek olması idi ($p=0.037$). Gruplar arasında vitrit derecesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.024$), söz konusu farka neden olan durum son görme keskinliği 0.6-1.0 arasında olan grupta 0.2-0.5 arasında olanlara göre vitrit derecesi $\geq 2+$ olanların oranının daha düşük, $1+$ olanların oranının ise daha yüksek olması idi ($p=0.034$). Gruplar arasında seröz maküla dekolmanı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.016$), söz konusu farka neden olan durum son görme keskinliği 0.2-0.5 arasında olanlarda ≤ 0.1 olan grup ile 0.6-1.0 arasında olan gruba göre seröz maküla dekolmanının daha yüksek oranlarda görülmüş olması idi ($p=0.033$ ve $p=0.034$).

Tablo 18. Son görme keskinliklerine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	≤0.1 (n=43)	0.2-0.5 (n=10)	0.6-1.0 (n=213)	p değeri
Yaş				0.273†
≤40 yaş	32 (%74.4)	8 (%80.0)	180 (%84.5)	
>40 yaş	11 (%25.6)	2 (%20.0)	33 (%15.5)	
Cinsiyet				0.316†
Erkek	16 (%37.2)	4 (%40.0)	105 (%49.3)	
Kadın	27 (%62.8)	6 (%60.0)	108 (%50.7)	
Başvuru şekli				0.754†
Primer	12 (%27.9)	4 (%40.0)	64 (%30.0)	
Rekürren	31 (%72.1)	6 (%60.0)	149 (%70.0)	
Başvuru aktif lezyon yerleşimi				<0.001†
Santral	40 (%93.0) ^a	8 (%80.0)	122 (%57.3) ^a	
Periferik	3 (%7.0) ^a	2 (%20.0)	91 (%42.7) ^a	
Başvuru skar lezyon yerleşimi				0.013‡
Yok	14 (%32.6)	5 (%50.0)	79 (%37.1)	
Santral	26 (%60.5) ^{a,b}	2 (%20.0) ^b	65 (%30.5) ^a	
Periferik	2 (%4.7) ^{a,b}	3 (%30.0) ^b	65 (%30.5) ^a	
Santral ve periferik	1 (%2.3)	0 (%0.0)	4 (%1.9)	
Profilaksi tedavisi almak	7 (%16.3)	1 (%10.0)	56 (%26.3)	0.214†
Başvuru görme keskinliği				<0.001‡
≤0.1	34 (%79.1) ^a	8 (%80.0) ^c	33 (%15.5) ^{a,c}	
0.2-0.5	6 (%14.0)	2 (%20.0)	55 (%25.8)	
0.6-1.0	3 (%7.0) ^a	0 (%0.0) ^c	125 (%58.7) ^{a,c}	
Başvuru göz içi basıncı				0.033‡
<22 mmHg	38 (%88.4)	7 (%70.0) ^c	198 (%93.0) ^c	
≥22 mmHg	5 (%11.6)	3 (%30.0) ^c	15 (%7.0) ^c	
Vitrit				0.024†
1+	24 (%55.8)	3 (%30.0) ^c	144 (%67.6) ^c	
≥2+	19 (%44.2)	7 (%70.0) ^c	69 (%32.4) ^c	
Vaskülit	11 (%25.6)	4 (%40.0)	76 (%35.7)	0.411†
Geniş retina lezyonları	4 (%9.3)	1 (%10.0)	6 (%2.8)	0.093‡
Şiddetli OT	8 (%18.6)	2 (%20.0)	27 (%12.7)	0.504†
Başvuru aktif lezyon boyutu				0.052‡
ODÇ <1	27 (%62.8)	5 (%50.0)	158 (%74.2)	
ODÇ 1-2	11 (%25.6)	4 (%40.0)	49 (%23.0)	
ODÇ >2	5 (%11.6)	1 (%10.0)	6 (%2.8)	
Maküler ödem	5 (%11.6)	1 (%10.0)	16 (%7.5)	0.823‡
Seröz makula dekolmanı	0 (%0.0) ^b	2 (%20.0) ^{b,c}	5 (%2.3) ^c	0.016‡
Optik disk tutulumu	6 (%14.0)	0 (%0.0)	20 (%9.4)	0.340‡
Takip süresi (ay) (medyan) (min-maks)	20 (2-161)	9,5 (3-115)	12 (2-187)	0.483¶

† Pearson'un χ^2 testi, ‡ Fisher Freeman Halton testi, ¶ Kruskal Wallis testi, a: Görme keskinliği ≤0.1 olan grup ile görme keskinliği 0.6-1.0 arasında olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), b: Görme keskinliği ≤0.1 olan grup ile görme keskinliği 0.2-0.5 arasında olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), c: Görme keskinliği 0.2-0.5 arasında olan grup ile görme keskinliği 0.6-1.0 arasında olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$). OT: Oküler toksoplazmozis, ODÇ: Optik disk çapı, min.-maks.: minimum-maksimum, $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar kalın olarak gösterilmiştir.

Takip sonunda 266 hastanın 42'sinde (%15.8) bir gözde, 4'ünde (%1.5) iki gözde olmak üzere, toplam 46 (%17.3) hastanın 50 gözünde yasal körlük tespit edildi. Tek gözde yasal körlük olan 42 hastanın 39'unda çalışma gözünde, 3'ünde ise diğer gözde yasal körlük mevcuttu.

En az bir gözde yasal körlük gelişen 46 hastanın 10 unda (%21.7) ve iki gözünde de yasal körlük gelişen 4 hastanın 3'ünde (%75) edinim şekli konjenitaldi.

Takip sonunda yasal körlük gelişen 50 gözün 29'unda (%58) foveal, 10'unda (%20) peripapiller, 8'inde (%16) ektrafoveal arkad içi, 6'sında (%12) periferik ve 3'ünde (%6) hem santral hem de periferik lezyonlar mevcuttu.

Yasal körlük yaşayan 46 hastanın 14'ünde (%30.4) nüks görülürken yasal körlük yaşamayan 220 hastanın 44'ünde (%20) nüks görüldü.

Konjenital grupta, edinsel veya edinim şekli bilinmeyenlere göre hem tek hem de her iki gözde yasal körlük görülme sıklığı daha yüksekti ($p<0.001$).

Son görme keskinliklerine göre 0.6-1.0 Snellen eşiğine sahip olan grup ile ≤ 0.1 Snellen eşiğine sahip hastaları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenler sırasıyla; başvuru görme keskinliği, profilaksi tedavisi alıp almama ve başvuruda aktif lezyon lokalizasyonu idi (Tablo 19). Mevcut modele göre diğer faktörlerin etkileri sabit tutulduğunda, profilaksi tedavisi almayanlarda profilaksi tedavisi alanlara göre final görme keskinliğinin ≤ 0.1 düzeyinde kalma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak 4.167 kat (%95 GA: 1.491-11.649) yüksekti ($p=0.007$). Benzer şekilde başvuru esnasında aktif lezyonun santralde lokalize olması durumunda, periferde olmasına göre final görme keskinliğinin ≤ 0.1 düzeyinde kalma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak 5.655 kat (%95 GA: 1.521-21.028) yüksekti ($p=0.010$).

Son görme keskinliklerine göre 0.6-1.0 Snellen eşiğine sahip olan grup ile 0.2-0.5 Snellen eşiğine sahip gözlemleri ayırt etmede en fazla belirleyici olan etken ise başvuru anındaki görme keskinliği idi. Başvuru görme keskinliği 0.2-0.5 arasında olanlarda 0.6-1.0 arasında olanlara göre ya da başvuru görme keskinliği ≤ 0.1 olanlarda 0.2-0.5 arasında olanlara göre, diğer faktörlerden bağımsız olarak, final görme keskinliğinin 0.2-0.5 arasında kalma riski istatistiksel anlamlı olarak büyümekteydi (Odds oranı=12.209; %95 GA: 3.004-49.618 ve $p<0.001$). Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında profilaksi tedavisi alıp almamanın ve başvuru esnasındaki aktif

lezyon lokalizasyonunun final görme keskinliğinin 0.2-0.5 arasında kalma durumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliği görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 19. Çok terimli lojistik regresyon analizi sonucunda son görme keskinliğine göre 0.6-1.0 olan hastalar ile ≤ 0.1 ve 0.2-0.5 olan hastaları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenler

	Odds oranı	%95 GA	Wald	p değeri
Görme keskinliği ≤ 0.1				
Başvuru santral aktif lezyon	5.655	1.521-21.028	6.685	0.010
Profilaksi tedavisi almamış olmak	4.167	1.491-11.649	7.406	0.007
Başvuruda düşük görme keskinliği	8.043	4.129-15.666	37.559	<0.001
Görme keskinliği 0.2-0.5				
Başvuru santral aktif lezyon	1.641	0.300-8.983	0.326	0.568
Profilaksi tedavisi almamış olmak	7.703	0.886-66.945	3.425	0.064
Başvuruda düşük görme keskinliği	12.209	3.004-49.618	12.232	<0.001

Son kontrolde görme keskinliği 0.6-1.0 arasında olanlar referans olarak kabul edildi, GA: Güven aralığı. $p<0.05$ olan anlamlı sonuçlar ve odd oranları kalın olarak gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Oküler toksoplazmozis (OT) dünyada posterior enfeksiyöz üveitlerin en önde gelen nedenidir (3). Yasal körlükle sonuçlanabilecek kadar önemli görme kayıplarına sebep olan bu hastalığı iyi anlamak göz sağlığı için kritik bir öneme sahiptir. Ne yazık ki hastalığın doğası ve prognozunu etkileyen faktörler henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Son dekatlarda yapılan araştırmalar, OT hakkında uzun yıllardır kabul görmüş bilgilerin doğru olmayabileceğini ve eski kavramların tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu sebeplerden dolayı toksoplazma enfeksiyonunun oküler bulguları, hastalığın bulaş yolları, prezentasyonu ve tedavisi yeniden değerlendirilmiştir.

Günümüzde OT halen önlenabilir bir körlük nedeni olmaya devam etmektedir. Ne yazık ki, OT için küratif bir tedavi henüz yoktur ve mevcut tedavi yaklaşımlarının etkililiği de tartışmalıdır (11). Aksine yanlış tedavi yıkıcı sonuçlar doğurabilmektedir. Bu nedenle doğru tanı koymak ve yanlış tedavi uygulamamak, diğer hastalıklarda olduğu gibi, OT için de çok önemlidir. Farklı genetik yapıdaki topluluklarda hastalığın seyri farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalığın kendi coğrafyamıza ait demografik ve klinik bulgularını anlamak bu yüzden önemlidir.

OT tipik olarak nekrotizan retinokoroidit ile seyrederek skar ile sonlanmakta, aynı zamanda komplikasyonlara da yol açabilmektedir. OT’de gözlenen ilerleyici görme kaybı ve yaşam kalitesinde düşme ilk enfeksiyon anında oluşan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin yanı sıra, hastaların çoğunluğunda görülen nökslerin de bir sonucudur (10, 11).

Son yıllarda nöks riskini azaltmayı, görme ve yaşam kalitesini korumayı amaçlayan bir tedavi stratejisi olarak aralıklı uzatılmış profilaksi tedavisi tartışılmaktadır (12, 13). Antimikrobiyal ilaçların toksik etkilerine hastaların gereksiz maruziyetini önlemek için yüksek nöks riski ile ilişkili prognostik faktörleri anlamak çok önemlidir.

Çalışmamızdan elde edilen bilgiler, nöks riski en yüksek olan hastaları ve riskin en yüksek olduğu dönemi tanımlamak ve profilaksi tedavisine en uygun hastaları ve dönemi belirlemek için yol göstericidir. Ayrıca çalışmamız, görsel sonuçta etkili faktörlerin belirlenmesi ve hastalığa dair demografik ve klinik bulguların tekrar

gözden geçirilmesi için de faydalıdır. Türk hasta popülasyonunda, profilaksi tedavisinin etkinliğinin incelendiği ilk çalışma ve ülkemizde bugüne kadar OT ile ilişkili tanımlayıcı analizlerin yapıldığı en geniş vaka sayılı çalışmadır.

Literatürde OT'nin tüm üveitler içerisindeki görülme sıklığı farklılıklar göstermektedir. Yurt dışında yapılan araştırmalarda üveit nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların %4.2-8.4'ünü OT oluşturunurken ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %4.7-7.3 olarak saptanmıştır (7, 28-30, 32-34). Biz ise çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, üvea polikliniğinde takip ve tedavisini uyguladığımız tüm hastaların %5.2'sinde OT saptadık.

Literatürde hastaların cinsiyet yönünden dağılımı farklılıklar göstermektedir ve kadın cinsiyet yüzdesi %38.7-63.9 aralığında bildirilmektedir (4, 12, 13, 33, 34, 124, 195). Çalışmamızda ise hastalarımızın %53'ü kadın cinsiyette olup cinsiyet yönünden farklılık gözlenmemiştir. Çalışmalar arası farklılıkların hasta seçim kriterleri farklılıklarından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Aktif toksoplazmik retinokoroidit epizodlarının hasta yaşına göre dağılımı ya da ilk semptomatik atak ile başvuru yaşı, birçok çalışmada araştırma konusu olmuş ve çoğunda dikkate değer ölçüde benzerlikler saptanmıştır. OT'nin ilk ataklarının ortalama yaşı farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda 25.3 - 32.4 arasında bildirilmiştir (4, 33, 111, 112, 124, 195). Bizim çalışmamızda ise semptomatik OT ile ilk başvuru yaş ortalaması 29.7 olup, başvuru anında hastaların %82.8'i 40 yaş ve altındaydı ve literatür ile benzerdi. Çalışmalar arası metodolojik farklılıklar bu serileri doğrudan karşılaştırmayı zorlaştırır da, farklı klinik ve coğrafik ortamlardan farklı zaman aralıklarında bildirilmiş serilerde, aktif hastalık epizodları ile genç yaş arasında ilişki olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, OT'nin başlangıcındaki kesin yaş, çoğu OT hastası için bilinmemektedir. Semptomatik aktif OT ile ilk başvuru anında hastalarımızın çoğunda (266 hastanın 186'sı; %70) subklinik retinokoroidal skarların mevcudiyeti bunun en önemli kanıtıdır. Aktif lezyonlarla ilk başvuru anında retina skarlarının varlığı zaten daha önce de raporlanmıştır (33, 68, 111, 124, 195). OT'li hastaların çoğunda eski skarların varlığı, sistemik semptomların olmaması ve akut toksoplazmik enfeksiyonun serolojik kanıtının olmaması nedeniyle, önceleri hastalığın hep konjenital enfeksiyon sonucu geliştiği düşünülmekteydi (111, 196).

Artık biliyoruz ki; skar varlığı hastalığın konjenital olduğu anlamına gelmemektedir. Semptomatik aktif OT ile ilk başvuru anında hastaların birçoğunda eski skarların mevcut olması hastaların bu enfeksiyonu fark etmedikleri ya da çocukluk döneminde geçirmiş olabileceklerini de düşündürmektedir. Çalışmamızda, başvuru anında skar mevcut olmayan primer OT olguları ile rekürren OT olguları arasında başvuru yaşı açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.

OT için kesin edinim şekli hastalarımızın büyük çoğunluğunda literatürde de olduğu gibi tam olarak saptanamamıştır (4, 8, 33, 124, 195, 197). Sadece bir hastamız akut sistemik enfeksiyon belirtilerine ve serolojisine sahip olduğu için edinsel olarak değerlendirilmiştir. Genellikle makulaya yerleşen ancak periferde de saptanabilen geniş, atrofik, ekskavasyon oluşturan skarlar konjenital enfeksiyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (68, 88). Bizim çalışmamızda 10 hasta tipik konjenital enfeksiyon olarak nitelendirilebilecek skarlara sahipti.

Başvuru anında bilateral hastalık görülme oranımız %18 olup literatür ile uyumlu idi (4, 33, 124, 195). Tipik konjenital OT hastalarımızda, edinim şekli bilinmeyen ya da edinsel hastalarımıza göre, başvuru anında ve takip sonunda göz tutulumunun bilateral olması, literatürle uyumlu olarak daha yüksek saptandı.

OT'de tanı klinik olarak konulur. *T.gondii*'ye özgü IgG antikorlarının yüksek seroprevalansı nedeniyle, bu serolojik belirtecin pozitifliğinin OT tanısında önemi sınırlıdır ve yalnızca doğrulayıcı olarak kabul edilir (21). Hastalığın seyri klinik tanı için önemli olduğu ve çalışmamıza klinik olarak OT ile uyumlu seyir gösteren hastaları dahil ettiğimiz için, aktif başvuru anından itibaren 2 aydan kısa takip süreli hastaları dışladık. Dahil edilen hastalarımızın %53.8'inde seroloji sonucu mevcuttu. Başvuru anında klinik olarak atipik prezentasyonu olan bazı hastalarımızda ise PZR ile tanı doğrulandı.

OT'de bulaş yollarından bazıları çevre şartlarıyla doğrudan ilişkilidir. Çalışmamızda Bosch-Driesen ve ark. (4)'na benzer şekilde hastaların başvuru zamanlarına göre mevsimsel bir kümelenme saptamadık. Ancak hastalarımızın büyük çoğunluğu enfeksiyonun ilk akut döneminde başvurmadığı için nüks üzerine mevsimlerin bir etkisi olup olmadığı da bilinmemektedir.

Tutkun ve ark. (33)'nın çalışmasında aktif epizod döneminde hastaların %100'ünde vitreusta inflamasyon, %49.5'inde ön üveit ve nongranulomatoz ağırlıklı

keratik presipitat paterni bildirilmiştir. Biz ise; çalışmamızda, benzer olarak hastaların %100'ünde vitreusta inflamasyon, %51.5'inde ön üveit saptadık, ancak farklı olarak granüloamatöz ya da nongranüloamatöz tip keratik presipitat dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Ön üveit saptanan hastalarımızın %53.3'ü granüloamatöz, %46.7'si nongranüloamatöz keratik presipitat ile başvurdu.

Bazı literatür yayınlarında OT, GİB artışı ile ilişkilendirilmiştir (4, 33, 69, 86). İlk muayenede yüksek GİB trabekülite bağlı olup inflamasyonun ciddiyeti ile ilişkili olabilir. OT'de intraoküler inflamasyonun ciddiyeti ise, çok sayıda konakçı ve hastalıkla ilişkili faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. Aktif dönemde hastaların %8.3-37.7'sinde GİB artışı bildiren çalışmalar vardır (4, 33, 69, 86). Dodds ve ark. (69), OT'nin endemik olduğu ve atipik suşlarla enfeksiyonların görüldüğü Brezilya'daki hastalarla yaptıkları çalışmalarında, %30 GİB artışı bildirmiştir. Biz ise çalışmamızda aktif epizod anında hastaların %8.6'sında 22 mmHg ve üzerinde GİB saptadık. Bizim serimizde GİB artışının daha düşük oranda görülmesi, intraoküler inflamasyon şiddetinin daha hafif olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu ise, klinik özelliklerin coğrafi farklılıklar gösterebileceğinin bir kanıtıdır. Bununla birlikte hiçbir hastamızda kalıcı GİB yüksekliği görülmemiş ve uzun dönem tedavi gerektirmemiştir. Dolayısıyla OT'de GİB artışı hastalık prognozuna etkili önemli bir parametre değildir.

Theodossiadis ve ark. (187) FFA'nın rutin olarak yapıldığı çalışmalarında, akut toksoplazmik retinokoroiditli 64 hastanın %100'ünde retinal vasküler tutulum olduğunu bildirmişlerdir. Biz ise klinik muayene ve mevcut FFA sonuçlarımıza göre hastaların %34.2'sinde vaskülit saptadık. Merkezimizde OT hastalarına rutin olarak FFA yapılmamaktadır. Öte yandan çalışmamızda bulduğumuz yüzdeye benzer şekilde Atmaca ve ark. (198) gözlerin %33'ünde, Tutkun ve ark. (33) klinik olarak hastaların %33'ünde, FFA uyguladıkları hastaların ise %43'ünde retinal vasküler floresein sızıntısı bildirmişlerdir. Vaskülit oranları arasındaki farklılıkların FFA kullanım sıklığındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Optik disk tutulumu son dönemlerde yapılan çalışmalarda daha fazla dikkat çekmektedir. Primer olarak izole papillit şeklinde olabileceği gibi, retinokoroidit odağına eşlik eden optik disk tutulumu şeklinde de olabilir. Tutulum sıklıkla peripapiller yerleşimli lezyonlarla ilişkilidir. Bosch-Driesen ve ark. (4) 154 hasta ile yaptıkları çalışmalarında OT'ye bağlı optik sinir tutulumu oranı %13 olarak

bildirilmiştir. OT'nin endemik olduğu bir bölgeden yapılan ve aktif OT'si olan 926 hastadan oluşan bir seride ise, optik sinir tutulumu nadir ve tüm gözlerin yalnızca %5.4'ünde bildirilmiştir (199). Ülkemizden Tutkun ve ark. (33) 109 hastanın dahil edildiği olgu serilerinde ise %16.5 oranında optik disk tutulumu bildirmişlerdir (33). Merkezimizde daha önce yapılan çalışmalarda ise aktif OT tanısı almış 118 hastadan oluşan bir seride hastaların 17'sinde (%14.4), 60 hastadan oluşan bir diğer seride ise hastaların %11.7'sinde optik disk tutulumu bildirilmiştir (32, 200). Biz ise serimizde hastaların %9.8'inde optik disk tutulumu saptadık. Eckert ve ark. (199) optik sinir tutulumu olan gözlerin neredeyse yarısında, bunun enfeksiyonun ilk oküler bulgusu olduğunu ve OT tanısındaki önemini belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmadan farklı olarak Şimşek ve ark. (200) optik disk tutulumlu hastaların büyük çoğunluğunda OT ile ilişkili eski skar lezyonlar bildirmiştir. Biz ise çalışmamızda optik disk tutulumunu primer OT ile başvuran hastalarımızda, rekürren OT ile başvuran hastalarımıza göre anlamlı derecede daha sık bulduk. Eckert ve ark.'nın (199) yaptığı, OT ile ilgili bugüne kadar yapılmış en geniş vaka serisi olan çalışmada, optik disk tutulumuna en sık uzak aktif lezyona sekonder olarak rastlandığı bildirilmiştir. Ancak Tutkun ve ark. (33) optik disk tutulumu olan tüm hastalarında peripapiller bölgede veya optik diske en yakın bölgede aktif lezyon bildirmişlerdir. Merkezimizde yapılmış olan bir çalışmada da Şimşek ve ark. (200), en sık peripapiller bölgede aktif lezyon bildirmişlerdir. Biz de serimizde optik disk tutulumu olan tüm hastalarımızda peripapiller aktif lezyon ile ilişkili optik disk tutulumu saptadık. OT eski bir skar lezyon olmaksızın doğrudan peripapiller aktif lezyon ve buna bağlı optik disk tutulumu ile karşımıza çıkabilir. Bu nedenle tek taraflı optik disk tutulumlarında OT olasılığı ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.

OT ile ilişkili ani görme kaybı sebeplerinden birisi makula ödemi ve bazen eşlik edebilen seröz makula dekolmanıdır. Serimizde hastaların %8.3'ünde maküler ödem, %2.6'sında ise seröz makula dekolmanı tespit ettik. Literatürde ise maküler ödem görülme sıklığını %11.7-16.5 aralığında bildiren çalışmalar vardır (4, 32, 33). Çalışmalar arası farklılıklar farklı lezyon yerleşimlerinden ve tutulum şiddetlerinden, FFA ve OKT kullanım sıklıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Birçok çalışmada OT ile ilişkili lezyonların lokalizasyonu ve boyutu dikkate alınmamıştır (111, 112, 124, 125, 201, 202). Biz ise çalışmamızda aktif ya da skar lezyonları boyutlarına ve yerleşim yerlerine göre de değerlendirdik.

Serimizde başvuru anında aktif lezyonların %95.5'i, skar lezyonların %91.6'sı 2 optik disk çapında veya daha küçüktü, aktif lezyonların %4.1'i ise 3 optik disk çapında veya daha büyüktü. Tutkun ve ark. (33) aktif lezyonların %100'ünün 2 disk çapından küçük olduğunu bildirmiştir. Bosch-Driesen ve ark. (4) da 3 optik disk çapından büyük aktif lezyon görülme oranını %11.7 olarak bildirmiştir. Balıkoğlu ve ark. (32) tarafından merkezimizde daha önce yapılan bir çalışmada ise aktif lezyonların 96.7'si iki disk çapından küçük olarak bildirilmiştir. Bu farklılıklar konak ve parazit özelliklerinden kaynaklanabileceği gibi, çalışmaya dahil edilme kriterlerinden de kaynaklanıyor olabilir. Tutkun ve ark. (33) çalışmalarına atipik vakaları dahil etmediklerini bildirmiştir. Tipik OT neredeyse her zaman 2 ve daha küçük optik disk boyutunda lezyonlar ile ortaya çıkmaktadır.

Bosch-Driesen ve ark. (4) 3 optik disk çapından büyük aktif lezyonları primer OT olgularında daha sık olarak bildirilmiştir. Biz ise serimizde bu durumu rekürren OT olgularında daha sık bulduk. Ancak çalışmamızda primer ve rekürren OT olguları arasında aktif lezyon boyutlarında farklılık saptamadık.

Literatürle uyumlu olarak tüm hastalarımızda aktif lezyonların santralde daha sık yerleştiğini saptadık (4, 10, 32, 33, 111, 192, 195, 198). Ancak rekürren hastalarda santral aktif lezyon ile başvuruyu daha sık görmemize rağmen, rekürren OT'lerde periferde aktif lezyon ile başvuru sıklığı primer OT'lere göre daha yüksekti. Bu durumun, merkezi aktif lezyonların daha semptomatik olması, buna karşılık periferik lezyonların ise farkedilmeden iyileşmiş olabilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ayrıca serimizde; daha önce hiç etkilenmemiş bir gözde ilk defa ortaya çıkan aktif lezyonlar, daha önce etkilenmiş gözlerde ortaya çıkan aktif lezyonlara göre, santralde daha sık yerleşiyordu. Aynı durum Tutkun ve ark. (33)'nın serisinde de bildirilmişti. Göz tutulumunun hematojen yolla geliştiği düşünülürse, zengin vasküler dolaşım bu bölge için tercihi açıklayabilir (33). Bununla birlikte, primer OT'li hastaların neredeyse yarıya yakınında ilk lezyonların periferik olduğunu bildiren çalışma da mevcuttur (4).

Başvuru gözünde eski skarın mevcut olduğu 168 hastanın 157'sinde (%93.5) aktif lezyonlar skarlara bitişik olarak ortaya çıktı. Aynı durum Tutkun ve ark. (33)'nın serisinde 76 hastanın 60'ında (%79) bildirilmişti. Bu bulgu, parazitin nükslerle aktif odak çevresindeki retinaya yayıldığı ve daha yeni ve canlı doku kistlerinin tekrarlayan aktivasyonlara neden olma olasılığının daha yüksek olduğu hipotezini desteklemektedir (3, 33).

Nüks riski ve nüksün zamansal paternleri üzerinde; hastalıksız sağkalım süresi, hastalık süresi, tedavi, başvuru yaşı, epizod anındaki yaş, şiddetli OT, lezyon skarlaşma süresi, edinim şekli, başvuru şekli, lezyon özellikleri ve son dönemlerde güncel bir konu olarak profilaksi tedavisi gibi nüks üzerinde etkili olabilecek çok sayıda faktör tartışılmaktadır. Nüks üzerine etkili faktörlerin belirlenmesinde ortalama nüks sayısı ve takip süresi gibi verilerin ya da sağkalım analizinin kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda zaten tahmin edilebileceği ve daha önceden literatürde de gösterildiği gibi takip süresi arttıkça nüks görülen hasta yüzdesinin ve kişi başı nüks sayısının arttığını saptadık. Ancak bu durum takip süresinin artmasının nüks riskini artıran bir etken olduğu anlamına gelmez, kümülatif olarak nüks görülme yüzdesinin artması kişisel olarak o andaki riski ya da nüks hızını temsil etmez. Zaman içerisinde birden fazla kez tekrarlayan olayların analizinde daha doğru bir metod olan paylaşılmış kırılma modellemesinin kullanıldığı analiz sayısı çok azdır. Biz ise çalışmamızda nüks üzerine etkili olabilecek bütün faktörlerin tek başına ve karıştırıcı faktörlerle birlikte düzeltilmiş çok faktörlü analizini hem geleneksel yöntemlerle hem de güncel kırılma modellemesi ile araştırdık.

Aksini belirten çalışmalar olsa da, yayınlanan çalışmaların büyük çoğunluğu aktif bir retinokoroidit atağını takip eden ilk yıllar içinde nüks riskinin sonraki senelere göre daha yüksek olduğunu, hastalığın ilk epizodundan itibaren geçen toplam hastalık süresi ve özellikle aktif epizodları takip eden daha uzun hastalıksız aralıkların nüks riskini azalttığını bildirmiştir (3, 124-127). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürü doğrulamaktadır. İlk epizottan itibaren geçen toplam hastalık süresi ve özellikle aktif epizodları takip eden hastalıksız aralıklarda uzama ile nüks görülme hızı da azalmaktadır. Nükslerin sıklıkla doku kistlerinden ortaya çıkan canlı organizmaların çoğalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aktif epizod sonrası hastalıksız geçen zamanda uzamanın nüks riskini azaltıcı etkisi, zamanla doku

kistlerinin canlılığının kendiliğinden azalabileceği, bu durumun da reaktivasyonun meydana geldiği kist havuzunu azaltacağı şeklinde açıklanabilir (10, 125, 140).

Nüksleri tetikleyen olası etkenler hala bilinmemektedir ve nükslerin zaman içerisinde rastgele olup olmadığı birçok çalışmanın araştırma konusu olmuştur (124, 125, 127). Birbirini takip eden aktif epizodlar arası hastalıksız sürelerin (interval) incelendiği çalışmalarda, intervaller arasında ilişki bulmayan araştırmacılar olduğu gibi, nükslerin önceki nükslere yakın zamanda geliştiği kümelenme şeklinde nüks paterni bildiren araştırmacılar da mevcuttur (124, 125, 127). Holland ve ark. (125) 5 yıllık hastalıksız bir aradan sonraki herhangi bir 5 yıllık süre içinde meydana gelen 3 nüks epizodunu "geç kümelenmeler" olarak tanımlamıştır. Çalışmamızda birbirini takip eden interval süreleri arasında bir farklılık saptamadık. Ancak 5 yıldan uzun süre nüks görülmeyip 5 yıldan sonra nüks görülen 5 hasta içerisinde 1 kişide (%20) geç kümelenme saptadık. Daha uzun takip süresine sahip daha çok sayıda hasta ile benzer örneklerin artması olasıdır. Zaman içerisinde canlılığı ve sayısı azalan doku kistlerinden oluşan her nüks, parazitlerin tekrar çoğalarak ve çevre retinaya saçılarak yeni doku kistleri oluşturmaya neden olabilir ve bu durum kümelenmeleri açıklayabilir (125). Geç kümeler yeni enfeksiyonlara da bağlanabilir, ancak yeniden enfeksiyonun yaygın olmadığı düşünülmektedir (125).

Aktif OT’de tedavide kullanılan çok çeşitli tedavi modaliteleri vardır, standartlaşmış bir tedavi protokolü yoktur. Primetamin ve sülfadiazin kombinasyonu “klasik tedavi” olarak bilinir ve 1950’lerin başlarından beri kullanılmaktadır (21, 161, 162). Yeni ilaçların da ortaya çıkmasıyla birlikte OT tedavisinde alternatif olarak klindamisin, spiramisin, azitromisin, TMP/SMZ, atovaquone’un kullanılabileceğini bildiren çalışmalar vardır (165-169). Alternatif ilaçlarla özellikle klindamisin ile intravitreal tedaviye yönelik yapılan çalışmalar da mevcuttur (179-182). Ayrıca hamilelik döneminde oluşan aktif enfeksiyonda spiramisin kullanılabileceği de bildirilmiştir (184).

Ancak 1950’lerden bugüne kadar aktif OT’de antibiyotiklerle kısa dönem tedavinin etkisini araştıran yalnızca birkaç kontrollü çalışma vardır (11). Yapılan çalışmaların neredeyse tamamında akut OT’nin kısa dönem tedavisi, nüksleri ve skar lezyon oluşmasını önleme konusunda etkisiz bulunmuştur (163, 167, 174, 177). Ancak bu durum, antibiyotik tedavisinin hiçbir etkisi olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır.

Yapılan bazı çalışmalar antibiyotik tedavisi ile nihai skar lezyon boyutunun küçülmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (173, 176). OT sıklıkla kendiliğinden skarlaşan küçük aktif lezyonlardan, daha büyük progresif lezyonlara uzanan geniş bir heterojen klinik spektruma sahiptir (10, 111, 203). Yapılan bazı çalışmalarda inflamasyon süresinin en önemli belirleyicisinin retinokoroidal lezyonun başlangıçtaki boyutu olduğu ve 1 disk alanından büyük lezyonlarının daha kötü görsel sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (111, 173).

Biz merkezimizde tedaviyi kabul eden ve tedaviye engel bir durumu olmayan her yaşta hastayı, lezyon boyutundan ve lokalizasyonundan bağımsız olarak tedavi etmekteyiz.

Akut dönem tedavide kortikosteroidlerin etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışma yoktur (10). Tek başına kortikosteroid tedavisinin artmış nüks oranına, yaygın ve şiddetli toksoplazmik retinokoroidite yol açabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir (4, 124, 126, 130, 201, 204, 205).

Merkezimizde ise steroid monoterapisi hiçbir OT'li hastaya uygulanmamakta olup, dış merkezde intravitreal steroid uygulanan 2 hasta ve oral steroid uygulanan 1 hasta klinik durumda kötüleşme olması üzerine sevk edilmişti. İntravitreal ve subtenon steroid uygulanan hastalarda cerrahi ile steroid temizlenip sistemik ve intravitreal antibiyotik tedavisi verilmesine rağmen geniş retinal lezyon gelişti ve buna bağlı geniş skar alanı ile sonuçlandı. Ancak oral steroid uygulanmış olan hasta antibiyotik tedavisi eklenmesi sonrasında daha ılımlı seyretti.

Gebelik ya da emzirme döneminde aktif OT tedavisi zorlayıcı olabilmektedir. Literatürle uyumlu olarak gebelik döneminde aktif enfeksiyon saptanan 4 hastanın 6 epizodunda spiramisin, 1 hastada intravitreal klindamisin uygulandı, 2 hasta ise ilaçsız takip edildi. Emzirme döneminde aktif enfeksiyon saptanan 1 hastada intravitreal klindamisin uygulandı, 6 hasta ise ilaçsız takip edildi.

Merkezimizde akut dönem tedavide sıklıkla azitromisin ve TMP/SMZ kombinasyonu kullanılmaktadır. Vaka serimiz, azitromisin ve TMP/SMZ kombinasyonunun çok sayıda hastada kullanıldığı en geniş seridir. Ayrıca klasik tedavi olarak bilinen primetamin ve sülfadiazin uygulanan hiç hastamız yoktur. Birçok farklı tedavi rejimi uygulanmış olmasına rağmen hastalarımızın başvuru epizodlarının %83'ünde (266 epizodun 220'ü), tüm epizodların ise %79'unda (351 epizodun 277'i)

başka bir antibiyotik kullanılmadan azitromisin ve TMP/SMZ kombinasyonu uygulanmıştır. Aynı zamanda bu hastaların başvuru epizodlarının %24'ünde (266 epizodun 64'ü), tüm epizodlarının ise %21'inde (351 epizodun 73'ü) uzun dönem aralıklı profilaksi tedavisi olarak en az 6 ay en fazla 1 yıl süresi boyunca 2 günde bir tablet TMP/SMZ ile tedavi sürdürülmüştür.

Akut dönem ya da uzun dönem profilaksi tedavisinde etkinliğin yanı sıra tartışmalı olan bir diğer durum da, tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle tedavinin tolere edilemeyebilmesidir (173, 206). Rothova ve ark. ciddi yan etkilerin sıklığını primetamin (trombositopeni ve lökopeni) için %26, klindamisin (ishal ve hafif hepatotoksisite) için %17, kotrimoksazol için %4 olarak bildirmiştir ve azitromisin ile ilişkili yan etkiye ise rastlamamışlardır (167, 173). Mevcut literatürde, OT'nin TMP/SMZ ile profilaksi tedavisinin olası yan etkileri ile ilgili veri ise sınırlıdır. Silveria ve ark. (13) çalışmalarında tedavi grubundaki dört hastada (%6.6) tedaviyi durdurmaya neden olacak hafif alerjik reaksiyonlar saptarken, Felix ve ark. (191) ise hiçbir hastada tedaviyi durdurmaya gerektiren yan etki olmadığını, sadece 2 hastada hafif epigastrik yanma ağrısı meydana geldiğini bildirdi. Ancak literatürde TMP/SMZ ile ilişkilendirilen en yaygın yan etkiler, hastaların %3'ünden daha azında bulantı, kusma, ishal, anoreksi, kramplar, glossit, stomatit veya sarılık gibi hafif gastrointestinal semptomlardır. Her türden deri döküntüleri daha seyrek olarak bildirilmiştir, ancak eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve eksfoliyatif dermatit, nadir de olsa ciddi ve hatta ölümcül olabilir (207-209).

Serimizde ise; akut dönem tedavi esnasında kombinasyonumuzun uygulandığı 3 hastada döküntü, 1 hastada ise ishal gelişmesi üzerine TMP/SMZ kesilerek tedaviye 3 hastada azitromisin ile devam edilmiş, 1 hastada ise intravitreal klindamisin uygulanmıştır. 1 hastada ise kısa dönem tedavide herhangi bir yan etki oluşmamış olup profilaksi tedavisinin birinci ayı içerisinde ishal gelişmesi üzerine profilaksi tedavisi kesilmiştir. Bütün hastalarda tedavinin kesilmesiyle yan etkiler tamamen düzelmiştir. Yan etki gelişen hiçbir hastamıza sonraki epizotlarında tekrar TMP/SMZ uygulanmamıştır. Akut dönem tedavisinde azitromisin ve TMP/SMZ uyguladığımız hastalarda yan etki görülme sıklığımızı, kişi başına %2.2 ve epizod başına %1.4 olarak saptadık. Profilaksi tedavisi uyguladığımız 74 epizodun 1'i (%1.4) ise profilaksinin ilk

ayı içerisinde durduruldu. Kombinasyon tedavimizin (azitromisin ve TMP/SMZ), klasik tedavi olarak bilinen primetamin ve sülfadiazin kombinasyonunun literatürde belirtilen yan etki profiline kıyasla oldukça güvenli olduğunu düşünüyoruz. Aynı zamanda literatürdeki az sayıda veriye rağmen TMP/SMZ de antibiyotik profilaksisi için uygun ve makul bir seçim gibi görünmektedir (13, 191, 210). Ancak, çalışmamızın retrospektif yapısı gereği, hastaların tedaviyi bıraktırmamasını gerektirmeyen yan etkilerinin fark edilmemiş olmasından dolayı yan etki sıklığımız normalden düşük saptanmış olabilir.

Klasik tedavi olarak bilinen primetamin ve sülfadiazin kombinasyonunun, sıklıkla tedavinin kesilmesine yol açan ciddi yan etkilerle ilişkili olması (163), TMP/SMZ ve azitromisinin ise, daha iyi tolere edilebilmesi nedeniyle azitromisin ve TMP/SMZ kombinasyonu klasik tedaviye iyi bir alternatif oluşturmaktadır (211). Kliniğimizde daha önce yapılan ve bu kombinasyonun (azitromisin ve TMP/SMZ) sonuçlarını yansıtan çalışma da bu sonuçları desteklemektedir (19 hastanın 1'inde ishal gelişmiş, diğer tüm hastalarda ise iyi tolere edilmiştir) (211). Ayrıca prospektif ve randomize olarak yapılan bir çalışmada, klasik tedavi (primetamin ve sülfadiazin) ile TMP/SMZ arasında lezyon boyutunda küçülme miktarı, görme artışı ve nüks sıklığı üzerinde herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir (176). Bütün bu bilgiler ışığında klasik tedaviye kıyasla daha az maliyetli, kolay ulaşılabilir, daha az yan etki profilili ve bu yüzden daha iyi hasta uyumuna yol açması ve benzer etkinlikte olması nedeniyle; kombinasyon tedavimizin iyi bir akut dönem tedavi alternatifi olduğunu düşünmekteyiz.

Nükslerle seyreden bir hastalığın her epizodunda uygulanan tedavi, daha sonraki epizodlarda uygulanan tedavileri etkileme olasılığına sahiptir. Ayrıca OT'nin prognozu üzerine başka faktörlerin de etkisi vardır. Bu sebeplerden dolayı OT'de kısa dönem tedavinin etkinliğini değerlendirmek güçtür. Steroid monoterapisi uyguladığımız hiç hasta olmaması ve tedavisiz izlediğimiz hasta sayısının çok az olmasından dolayı kısa dönem tedavinin etkisini değerlendirmemiz zor olsa da, tedavi verilmeyen ve sadece kısa dönem tedavi uygulanan hastalarımız arasında, nüks görülmesi yönünden, literatüre benzer şekilde herhangi bir fark saptanmamıştır. Ancak tedavi verdiğimiz hastalarda lezyon skarlaşma süresi, tedavisiz takip ettiğimiz

hastalara göre ve özellikle de tedaviye sadece steroidle başlanan hastalarımıza göre daha kısaydı.

Nüksler komplikasyonlara ve görme kayıplarına sebep olabilir. Anti-toksoplazma ajanlarının nüksü önlemek amacıyla uzun süreli kullanımı son yıllarda güncel bir konu olarak tartışılmaktadır (11-13, 21, 157, 160). 2002 yılında Silveira ve ark. (13) tarafından yayınlanan ileriye dönük ve randomize olarak yapılmış bir çalışmada, uzun süreli ve aralıklı TMP/SMZ kullanımının toksoplazma retinokoroiditinin nüks oranları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, tekrarlayan toksoplazmik retinokoroidit öyküsü olan 124 hasta, 1:1 oranında olacak şekilde gözlem grubuna veya 20 ardışık ay boyunca her 3 günde bir TMP/SMZ almak üzere profilaksi grubuna randomize edilmiştir. 20 aylık takip süresinde gözlem grubundaki hastaların %23.8'inde nüks görülürken, bu durum profilaksi uygulanan grupta %6.6 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir (13). Ancak, 2015 yılında aynı yazarlar, yaptıkları çalışmanın 10 yıllık sonuçlarını yayınlamış ve ilk çalışmadaki olumlu sonucun uzun vadede devam etmediğini bildirmişlerdir (189). Bu çalışmada yazarlar, profilaktik tedavinin etkisinin tedavi durdurulduğunda ortadan kalktığını, bu nedenle TMP/SMZ ile uzun süreli aralıklı tedavinin, yalnızca tedavi süresince tekrarlayan toksoplazmik retinokoroidit oranını azaltabileceğini vurgulamışlardır (189). Bu çalışmalar dışında 2014 yılında Felix ve ark. (12) tarafından TMP/SMZ'nin toksoplazma retinokoroiditinin nüks oranları üzerindeki etkilerini araştırarak çift maskeli, randomize, plasebo kontrollü bir diğer çalışmanın da sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada, bütün katılımcılar 45 gün boyunca TMP/SMZ ile aktif toksoplazma retinokoroidit tedavisinin ardından, 95 hasta 1:1 oranında, her 2 günde bir TMP/SMZ profilaksisi veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir (12). 12 aylık dönemde tedavi grubunda nüks görülmezken, plasebo grubundaki hastaların %12.8'inde nüks gözlenmiştir (12). Sonuç olarak bu çalışma da, yukarıdaki diğer çalışma gibi, aktif bir epizodu takiben 1 yıl boyunca her 2-3 günde bir aralıklı olarak TMP/SMZ kullanımının, profilaksi süresince nüks riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (12). Felix ve ark. tarafından yapılan bu çalışmanın 2016'da 3.yıl ve 2020'de 6.yıl sonuçlarının yayınlandığı araştırmalarda nüks oranları, Silveira ve ark. tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarından farklılık göstermektedir (12, 189, 190, 191). Öyle ki, Felix ve ark. (191) tarafından yapılan

çalışmada ilk enfeksiyondan 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 yıl sonra kümülatif nüks olasılığı plasebo grubunda sırasıyla %13.0 (9/69), %17.4 (12/69), %20.3 (14/69), %23.2 (16/69), %26.1 (18/69) ve %27.5 (19/69) bulunurken, TMP-SMZ grubunda %0, %0, %0, %0, %0 ve %1.4 (1/72) bulunmuştur. Felix ve ark. (191), Silveira ve ark.(13)'nın yaptığı çalışmanın plasebonun kullanılmadığı açık etiketli maskesiz bir klinik çalışma olduğunu ve ayrıca da deneklerin parazit ile yeniden enfeksiyon riskinin yüksek olduğu endemik bir bölgede yaşadığının dikkate alınması gerekliliğini belirtmiştir.

Biz ise çalışmamızda; ilk epizoddan 1, 3 ve 5 yıl sonra kümülatif nüks olasılığını profilaksi uygulamadığımız hastalarda sırasıyla %5.3, %42.7, %62.9 bulurken, profilaksi uyguladığımız grupta %0, %21.5, %35.9 olarak bulduk. Ayrıca tekrarlayan nükslerin de dahil edildiği modellememiz üzerinden yaptığımız analizde de herhangi bir epizod anında profilaksi uygulanmasının nüks hızını azalttığını gözledik. Çalışmamızın retrospektif nitelikte olması, bazı çelişkili durumlara yol açmaktadır. Çalışmamızda her epizotta standart bir akut dönem tedavisi uygulamamış olsak da, büyük bir çoğunluğunda (başvuru epizodlarının %83'ü, tüm epizodların %79'u) sabit kombinasyonumuz (azitromisin+TMP/SMZ) ile tedavi uygulanmıştır. Diğer yandan, profilaksi uygulama sürelerimiz de epizodlar arası farklılıklar göstermiştir (en az 6 ay en fazla 12 ay, ortalama 8 ay). Ayrıca profilaksi uygulanan 64 hastamızın tekrarlayan 16 nüks epizodunun 9'unda profilaksi tekrarlanmış, 7'sinde ise sadece akut dönem tedavisi uygulanmıştır. Ayrıca da subklinik seyreden ve görsel şikayet yaratmayan nükslerin farkedilmemiş olma olasılığı vardır. Çalışmamızın sonuçlarını Felix ve ark. (191) ve Silveira ve ark.'nın (13) çalışmaları ile doğrudan kıyaslamak mümkün olmasa da, çalışmamız uzatılmış aralıklı TMP/SMZ tedavisinin OT'de nüks hızını ve riskini azaltmada etkili olduğunu doğrulamaktadır.

Konvansiyonel sağkalım analizimizde ve tekrarlayan epizodları dahil ederek yaptığımız güncel sağkalım analizimizde, tek değişkenli ve nüks üzerine etkili olabilecek faktörlerin birlikte değerlendirildiği çok değişkenli analizlerimizin tamamında profilaksi tedavisi uygulanmasının nüks hızını azalttığını gösterdik. Bununla birlikte yine tüm analizlerimizde lezyon skarlaşma süresinde uzamanın nüks hızını arttırdığını da gördük. Nüksün aktif epizodu takip eden ilk yıllarda en sık görüldüğü düşünülürse, profilaksi tedavisinin aktif epizodu takip eden en yakın sürede uygulanmasının doğru olacağı sonucuna vardık.

Literatürde hasta yaşının nüks riskine etkisi tartışmalıdır. Holland ve ark. (125) ve Reich ve ark. (124) ileri yaştaki hastalarda daha yüksek bir nüks riski bildirirken, Garweg ve ark. (127) ve Bustillo ve ark. (212) ise daha genç yaştaki hastalarda daha yüksek bir nüks riski bildirmiştir. *T.gondii* seroprevalansının kümülatif olarak yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Ancak bu kümülatif artış, *T.gondii* ile ilk bulaşın ileri yaşlarda daha fazla yaşandığı anlamına gelmez. *T.gondii* ile ilk sistemik enfeksiyonun gençlerde daha fazla sıklıkta görüldüğü neredeyse bütün çalışmalarda gösterilmiştir (1, 4, 27, 111, 112, 124, 125, 127, 212-217). Bununla birlikte, çalışmamızda gösterdiğimiz ve daha önce de literatürde gösterildiği gibi, hastalık süresi ve hastaliksız sağkalım süresi uzadıkça nüks görülme hızı da azaldığı için, nüksler özellikle enfeksiyon başlangıcına yakın zamanlarda gelişmektedir (124, 125). Bu nedenle, tüm aktif epizodların yaşa bağlı dağılımında, büyük bir çoğunluğun gençlerde gözlenmesi (bizim çalışmamız için tüm epizodların %83'ü 40 yaş ve altında), daha genç yaşta daha fazla hastanın ilk sistemik ve oküler enfeksiyonu yaşaması ile açıklanabilir. Sonuç olarak, genç yaşta daha yüksek sayıda aktif lezyona rastlanması, daha genç yaştaki bireylerin daha yüksek nüks riskine sahip olduğunu göstermez (131). Bununla birlikte, Holland ve ark. (125), Bosch-Driesen ve ark.(4)'nın verilerini kullanarak ve tüm epizodları dahil ederek yaptıkları multivaryant analizde tanı anında daha yaşlı yaştan neredeyse anlamlı bir koruyucu etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ancak herhangi bir aktif atakta 40 yaşın üzerinde olan hastaların sonraki nüks riskinin daha yüksek olduğunu da vurgulamışlardır (125).

Çalışmamızda Holland ve ark. (125)'na benzer yöntemle, hastalık süresinin yanı sıra başka faktörleri de dahil ederek daha kapsamlı olarak tüm epizodlar üzerinden yaptığımız multivaryant analizde, ister başvuru anında ister epizod anında 40 yaş üzerinde olmayı onların aksine nüks hızı ile ilişkili bulmadık. Ancak yaptığımız konvansiyonel multivaryant sağkalım analizimizde ilk epizod yaşının 40'tan büyük olmasını artıran nüks hızı ile ilişkili bulduk. Fakat sadece 2 yıl ve üzeri takipli hastalarımızın dahil edildiği alt analizimizde ise nüks hızı ile ilişkisiz bulduk.

Çalışmaların sonuçları arasındaki bu farklılıkların temelinde; Holland ve ark. (125)'nin yaptıkları analizde Bosch-Driesen ve ark.(4)'nin çalışmasının verilerini kullanması yatıyor olabilir. Çünkü Bosch-Driesen ve ark. (4) tarafından bildirilen hastaların çoğunun yakın zamanda enfeksiyon kapıldığı bilinirken (serolojik olarak

akut/kronik sistemik enfeksiyon yaşıyan hasta sayısı 17/83), bizim çalışmamızda ise hastaların çoğunda *T.gondii* ile bulaş muhtemelen başvurudan uzun zaman önce olmuştu (serolojik olarak akut/kronik sistemik enfeksiyon 1/142 yaşıyan hasta sayısı). Ayrıca Holland ve ark. (125)'nın analizinde epizodların çoğunluğu nükslerden oluşurken, bizim çalışmamızda ise genellikle başvuru epizodlarını içeriyordu. Ek olarak Holland ve ark. (125)'nin çalışmasında 45 yaşından sonra nüks eden 19 hastanın 10'u (%53), 45 yaşından sonra primer OT ile başvuran hastalardan oluşuyorken, çalışmamızda ise bu durum 10 hastanın 3'ü (%30) için geçerliydi.

Hastalık süresinin bu karıştırıcı etkisini azaltmak amacıyla, sadece primer OT'leri dahil ederek, kısıtlı sayıda hasta ile yaptıkları çalışmalarında Reich ve ark. (124), hastalığın ilk birkaç yılında nüks riskinin ilk aktif lezyon anındaki hasta yaşı ile pozitif korelasyon içinde olduğunu gösterdi. Biz de çalışmamızda, başvuru şeklinin (primer ya da rekürren) de dahil edildiği ilk epizodlar üzerinden yaptığımız multivaryant analizimizde, 40 yaş ve üzerinde olmayı artmış nüks hızı ile ilişkili bulduk. Ancak bunu sadece 2 yıl ve üzeri takipli hastalarımızı dahil ederek tekrarladığımız analizde ve tüm epizodları dahil ederek yaptığımız analizimizde gösteremedik. Bu çelişkinin sebebi, çalışmamızdaki farklı yaştaki hastaların farklı takip sürelerine sahip olması olabilir. Başvuru epizodu ya da herhangi bir epizod anındaki yaşı nüks hızı ile kesin olarak ilişkilendiremesek de, özellikle akut sistemik enfeksiyon anında oluşan ilk oküler tutulumu ileri yaşta yaşıyan hastaların, aynı durumu genç yaşta yaşıyan hastalara göre nüks riskinin daha yüksek olması muhtemeldir.

Hastalarımızın %18'inde takip sürecinde komplikasyon gelişti. Literatür ile bizim serimiz arasında komplikasyon görülme sıklığı ve çeşitliliği yönünden bazı farklılıklar mevcut olsa da genel olarak literatür ile uyumludur (4, 32, 33, 195). Farklılıklar, tedavi algoritmaları, takip süreleri ve FFA/OKT kullanım sıklıklarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Serimizde genel komplikasyon oranı, Bosch-Driesen ve ark. (4)'nın bildirdiği seriye göre düşüktür. Çalışmamızda steroid monoterapisi uyguladığımız hasta olmazken, Bosch-Driesen ve ark. (4)'nın serisinde kötü prognoz ile ilişkilendirilebilecek miktarda steroid monoterapisi uygulanmış hastanın mevcut olması bunun en önemli nedenidir. Ayrıca merkezimizde mümkün olduğunca aktif epizodların tamamını tedavi ediyoruz. OT'li hastalarımıza rutin olarak

OKT ve FFA yapmadığımız için, epiretinal membran, retinal vasküler tıkanıklık ve iskemi gibi komplikasyonlar daha az sayıda saptanmış olabilir.

Önlenebilir bir körlük nedeni olmasının yanı sıra düşük görme düzeyleri ve görme alanı kusurlarına da neden olabilen OT'de görsel sonuca ilişkili prognostik faktörleri belirlemek önemlidir. Çalışmamız kapsamlı olarak görsel sonuçlara ilişkin bilgiler sunmaktadır.

Çoklu antiparaziter ilaçlarla tedavinin yaygın olarak uygulanmasına rağmen, OT'de antibiyotik tedavisinin uzun vadeli görsel sonuçları iyileştirdiğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar yoktur ve OT'nin görsel prognozu son 50-60 yılda iyileşmemiştir (163, 172, 218). OT sıklıkla yaşam kalitesinde düşmeye neden olan ilerleyici görme kaybı riski ile ilişkilidir ve bu tür bir kayıp, ilk lezyondan ziyade tekrarlayan toksoplazmik retinokoroidit epizodları ile ilişkilidir (10, 195).

Literatürdeki birçok çalışma, terapötik rejimlerin ve profilaksi tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için, görsel sonucu ve nüks sayısını bir ölçü olarak kabul eder. Ancak lezyonun yeri dikkate alınmadan yapılan bu değerlendirmelerden hatalı sonuçlar çıkarılabilir. Lezyonun yeri tedavi rejimi ile ilgili değildir ancak görsel sonuç lezyon yerleşimi ile doğrudan ilişkilidir (11, 12, 195). Felix ve ark. (191) uzatılmış aralıklı TMP/SMZ tedavisi ile ilgili yaptıkları plasebo kontrollü randomize çalışmalarında, 6 yıllık takip sonrasında profilaksi tedavisi ile görme keskinliğinde iyileşme açısından plasebo tedavisine göre herhangi bir fark saptamamışlardır. Ayrıca görme keskinliğinde iyileşme ve sonuç görme keskinliği açısından, birden fazla nüks yaşayan hastalarında bile, tek nüks yaşayan ya da hiç nüks yaşamayan hastalara kıyasla fark olmadığını bildirmişlerdir (191, 219). Biz ise tek değişkenli analizimizde, başvuru aktif ve skar lezyon yerleşimlerinin santralde olmasının ve başvuru düşük görme keskinliğinin yasal körlük ile doğrudan ilişkili olduğunu gösterdik. Görsel sonuçlar üzerinde etkili olma ihtimali olan faktörlere göre düzeltmenin yapıldığı çok terimli lojistik regresyon analizinde ise yasal körlük oluşmasında en etkili faktörler, başvuruda düşük görme keskinliği, başvuruda santralde yerleşen aktif lezyon mevcudiyeti ve profilaksi tedavisi almamak olarak saptanmıştır.

Profilaksi tedavisinin nüks üzerine olumlu olarak etki ettiği ve görsel sonucun tekrarlayan nüksler nedeniyle bozulabileceği bildirilmiştir. Ancak bu zamana kadar profilaksi tedavisinin yasal körlük oluşmasını engellediğini gösteren bir çalışma

yoktur ve bizim çalışmamız bu konuda ilktir. Felix ve ark.(191)'nın çalışmasında lezyonların çoğu periferiktir (TMP-SMZ grubunda %69.4 ve plasebo grubunda %65.2). Bizim çalışmamızda ise lezyonların çoğu santral yerleşimliydi (aktif lezyonlar için; TMP-SMZ grubunda %65.6 ve profilaksi verilmeyen grupta %63.4, skar lezyonlar için TMP-SMZ grubunda %61.5 ve profilaksi verilmeyen grupta %54.5). Felix ve ark. (220) çalışmalarında nükslerin önceki skarlara bitişik olduğunu ve önceden var olan periferik skarlardan makulada nüks meydana gelmediğini bildirdi. Çalışmamızda da nüks eden hastaların başvuru gözlerinin %100'ünde en az 1 defa satellit nüks ve sadece %3.4 ünde uzak nüks saptadık. Ayrıca, diğer gözlerinde skar olan hastalarda skar olmayanlara göre, nüks yaşanma ihtimali daha yüksekti ve diğer skarlı gözlerdeki nükslerin de tamamı satellit olarak gerçekleşti. OT'de görme keskinliği ve görme alanı kayıpları sıklıkla, maküla veya optik sinir başının tutulumu nedeniyle oluşur ve nükslerin nerdeyse tamamı eski skar lezyonların kenarında ortaya çıkar. Bu yüzden çalışmamızda ortaya koyduğumuz profilaksi tedavisinin nüksleri azaltıcı etkisi ve lezyonların Felix ve ark.'ndan (191) farklı olarak santralde ağırlıklı olarak yerleşiminden dolayı, profilaksi tedavisi yasal körlüğü önlemede başarılı bulunmuştur.

Çalışmamız OT'de profilaksi tedavisi ile nükslere bağlı yasal körlüğün engellenebileceğini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Tüm vakalarda profilaksi uygulamak yerine, özellikle makulaya, ana damar arklarına ve optik diske yakın lezyonlarda profilaksi tedavisi uygulanması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmanın retrospektif olmasından dolayı ve tedavi seçiminde yanlılık yapılmış olma ihtimalinden ötürü profilaksi tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastaları görsel sonuç üzerinde doğrudan etkili olabilecek faktörler yönünden kıyasladığımızda ise; yaş, cinsiyet, başvuruda santralde yerleşen aktif lezyon, başvuruda santralde yerleşen skar lezyon, başvuru şekli (primer/rekürren OT), başvuru görme keskinliği, başvuru aktif lezyon boyutu ve optik disk tutulumu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Takip süresi nüks görülme sıklığıyla doğrudan ilişkilidir ve profilaksi alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ancak profilaksi alan grupta almayan gruba göre takip süresi 4 kat daha uzundu. Bu takip süresi uzunluğuna rağmen profilaksi alan grupta görsel sonuç daha iyi olarak saptanmıştır. Ancak çalışmamızın dizaynı retrospektif olduğu ve görsel

sonuç üzerinde çok farklı faktörlerin etkili olabileceği bilindiği için, saptadığımız anlamlı koruyucu etkinin, prospektif, randomize, iyi tasarlanmış geniş vaka serileri ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. Oküler toksoplazmozis (OT) enfeksiyöz arka üveitlerin en sık sebebidir.
2. Aktif hastalık genç yaşta daha sık görülür, cinsiyet ayrımı ise yoktur.
3. İlk semptomatik atak ile başvuru anında bile zaten hastaların çoğunda daha önceki etkilenimlere dair skar mevcuttur.
4. Özellikle daha önce etkilenim olmayan gözlerde aktif lezyonlar santralde daha sık ortaya çıkar.
5. Optik disk tutulumu OT'nin ilk bulgusu olabilir. Primer OT'lerde optik disk tutulumu ve peripapiller aktif lezon yerleşimi rekürren OT'lere göre daha sıktır.
6. Yasal körlük çok büyük sıklıkla santralde lezyon yerleşimi ile ilişkilidir.
7. Kombinasyon tedavimiz (azitromisin ve TMP/SMZ), akut dönem tedavisindeki başarısı, daha az yan etki profili, daha kolay ulaşılabilir olması, dolayısıyla da hasta uyumunun daha iyi olmasından dolayı, klasik tedavi (primetamin ve sülfadiazin) yerine şu an için mevcut olan en uygun alternatiftir ve klasik tedavinin yerini alabilir.
8. Nüks gelişimi OT ile ilgili en önemli sorun olmaya devam etmektedir.
9. Nüksler çok büyük sıklıkla satellit lezyon olarak gerçekleşir.
10. Aktif lezyon skarlaşma süresi uzadıkça nüks hızı artar.
11. Yaşın nüks riski ile ilişkisi tartışmalıdır.
12. Hastalık süresi ve hastalıksız sağkalım süresindeki uzama ile nüks görülme hızı azalır.
13. Profilaksi tedavisi nüks hızını azaltmada etkilidir.
14. Profilaksi nükslere bağlı yasal körlüğün azaltılmasında etkilidir ve şu an için bilinen en etkin tedavi yöntemidir.
15. Fovea veya optik diske yakın santral yerleşimli, görsel prognoz açısından risk oluşturan lezyonlara sahip hastaların akut dönem tedavisini takip eden ilk 1 yıl (hatta çok riskli hastalarda belki 2 yıl) süresince, eğer uygulanmasına engel bir durum yoksa, profilaksi tedavisi önerilmelidir.

16. Çalışmamıza göre daha güçlü bir çalışma; standardize bir tedavi protokolü ile, nükse etkili faktörlerin ve mutlaka lezyon lokalizasyonlarının dikkate alındığı, görme keskinliklerinin yanı sıra görme alanlarının da analize dahil edildiği, prospektif plasebo kontrollü randomize iyi tasarlanmış uzun takip süreli bir kohort analizi olacaktır.
17. Sadece sistemik enfeksiyonun akut dönemindeki hastaların değerlendirmeye alındığı bir çalışma ile hastalık süresi, hastalıksız sağkalım süresi, hasta yaşı ve profilaksi tedavisinin nüks ve görsel sonuç üzerine etkileri prospektif olarak doğrulanabilir.
18. Ülkemizde *T.gondii* suşlarının dağılımı araştırılmalı, farklı suşların klinik ve prognostik özellikleri üzerine çalışmalar yapılmalıdır.
19. Parazitin bütün formlarına etki edebilen parazitosidal etkili tedaviye ihtiyaç vardır ve çalışmalar bu yönde olmalıdır.
20. Olası faydaları ve nadir, ancak olası ölümcül yan etkileri akılda tutularak, standardize tedavi endikasyonları ve rejimi (tipi, dozu, sıklığı ve süresi) tanımlanmalı ve hastaların gereksiz ilaç maruziyetine uğramaması sağlanmalıdır.
21. *T.gondii* konusunda, hekimler ve ülkemizde yaşayan bireylerde toplumsal bilinç oluşturulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 15;154(4):357-65.
2. Subauste CS, Ajzenberg D, Kijlstra A. Review of the series "Disease of the year 2011: toxoplasmosis" pathophysiology of toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Oct;19(5):297-306.
3. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003 Dec;136(6):973-88.
4. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):869-78.
5. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. *Int J Parasitol*. 2000 Nov;30(12-13):1217-58.
6. Fan C-K, Lee L-W, Liao C-W, Huang Y-C, Lee Y-L, Chang Y-T, et al. Toxoplasma gondii infection: relationship between seroprevalence and risk factors among primary schoolchildren in the capital areas of Democratic Republic of São Tomé and Príncipe, West Africa. *Parasit Vectors*. 2012 Jul 13;5:141.
7. Şengün A, Karadağ R, Karakurt A, Sarıcaoğlu MS, Abdik O, Hasıripi H. Original article causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005 Feb;13(1):45-50.
8. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: new directions for clinical investigation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000 Mar;8(1):1-7.
9. Su C, Khan A, Zhou P, Majumdar D, Ajzenberg D, Dardé M-L, et al. Globally diverse Toxoplasma gondii isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Apr 10;109(15):5844-9.
10. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment: part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1):1-17.
11. Harrell M, Carvounis PE. Current treatment of toxoplasma retinochoroiditis: an evidence-based review. *J Ophthalmol*. 2014;2014:273506.
12. Felix JPF, Lira RPC, Zacchia RS, Toribio JM, Nascimento MA, Arieta CEL. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of Toxoplasma gondii retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2014 Apr;157(4):762-766.e1.
13. Silveira C, Belfort Jr R, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jul;134(1):41-6.
14. Pleyer U, Torun N, Liesenfeld O. Okuläre toxoplasmose. *Der Ophthalmologe*. 2007;104(7):603-16.
15. Ferguson DJ. Toxoplasma gondii: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar;104(2):133-48.
16. Janku J. Pathogens a pathologica anatomie tak nazvaného vrozeného kolobu žluté skvrny v oku normalně velikem a mikrophtalmickem s nálezem parazitu v sítnici. *Cas Lek Ses*. 1923;62:1021-7.
17. Gilbert RE, Stanford MR. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophthalmol*. 2000 Feb;84(2):224-6.
18. Akçay Ş, Pamukçu M, Baran S. Bir köpekte ilk toxoplasmose observasyonu. *Türk Vet Hek Dern Derg*. 1950;20(47-48):245-54.

19. Unal E, Alyanak N, Şahin V. Milier tüberküloz ile birlikte bulunan bir kahil toksoplazmozisi vakası. *Türk Tıp Cem Mec.* 1954;578.
20. Tüzmen B. Bir toksoplazmik koryoretinit vakası. *Ankara Numune Hastanesi Bülteni.* 1964;75.
21. Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Mar;39:77-106.
22. Beder D, Taşbent FE. Genel Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı ile *Toxoplasma gondii* Enfeksiyonları. *Türkiye Parazitolojii Dergisi.* 2020;44(2):94.
23. Malatyalı E, Yıldız İ, Tileklioğlu E, Ertabaklar H, Ertuğ S. Retrospective Analysis of *Toxoplasma gondii* Serology Results from Adnan Menderes University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory from 2007 to 2017. *Türkiye Parazitolojii Dergisi.* 2019;43(1):1.
24. Yolasigmaz A, Sakru N, Yazar S, Akisu C, Guruz A, Kuman H, ve ark. Investigation of anti-*Toxoplasma* antibodies in residence of urban and rural areas. *Türkiye Parazitolojii Dergisi.* 2003;27(2):81-4.
25. Englander M, Young LH. Ocular toxoplasmosis: advances in detection and treatment. *Int Ophthalmol Clin.* 2011 Fall;51(4):13-23.
26. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep.* 2016 Mar 3;6:22551.
27. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D, Martins MC, Burnier Jr M, Silveira S, et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *Am J Ophthalmol.* 1992 Aug 15;114(2):136-44.
28. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center—analysis of 1916 patients. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):127-36.
29. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, La Cava M, Colabelli Gisoldi RA, Abdulaziz MA. Endogenous uveitis: an analysis of 1,417 cases. *Ophthalmologica.* 1996;210(4):234-8.
30. London NJ, Hovakimyan A, Cubillan LD, Siverio Jr CD, Cunningham Jr ET. Prevalence, clinical characteristics, and causes of vision loss in patients with ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Nov-Dec;21(6):811-9.
31. Soylu M, Özdemir G, Anli A. Pediatric uveitis in southern Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 1997 Sep;5(3):197-202.
32. Balikoğlu M, ÖZDAL P, ÖZDEMİR P, Kavuncu S, Öztürk F. Aktif Oküler Toksoplazmoziste Nüks ve Sonuç Görme Keskinliğini Etkileyen Prognostik Faktörler. *J Retina-Vitreous.* 2009;17(4):255-62.
33. Tugal-Tutkun I, Corum I, Ötük B, Urgancioglu M. Active ocular toxoplasmosis in Turkish patients: a report on 109 cases. *Int Ophthalmol.* 2005 Dec;26(6):221-8.
34. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Özyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008 Sep-Oct;15(5):285-93.
35. Ma J, He J-J, Hou J-L, Zhou C-X, Zhang F-K, Elsheikha HM, et al. Metabolomic signature of mouse cerebral cortex following *Toxoplasma gondii* infection. *Parasites & vectors.* 2019;12(1):1-11.
36. Dubey J, Lindsay D, Speer C. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev.* 1998 Apr;11(2):267-99.
37. Lyons RE, McLeod R, Roberts CW. *Toxoplasma gondii* tachyzoite–bradyzoite interconversion. *Trends Parasitol.* 2002 May;18(5):198-201.

38. Weiss LM, Kim K. The development and biology of bradyzoites of *Toxoplasma gondii*. *Front Biosci*. 2000 Apr 1;5:D391-405.
39. Zadeh AE, Bamedi T, Etemadi S, Shahrakipour M, Saryazdipour K. Toxoplasmosis as a complication of transfusion in hemodialysis patients. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2014;4(1):22-5. Epub 2014 Feb 20.
40. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr;25(2):264-96.
41. Yıldız Ç, Akkar ÖB, Karakuş S, Cetin A. Congenital toxoplasmosis. *Basic and Clinical Sciences*. 2015;4(1):62-9.
42. Kuk S, Özden M. Hastanemizde dört yıllık *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2007;31(1):1-3.
43. Demiroglu T, Polat ZA, Çelik C. Investigation of the risk factors affecting *Toxoplasma gondii* seropositivity in women of reproductive age applying to the maternity clinic of Kilis State Hospital. *Türkiye Parazitolojii Dergisi*. 2015;39(4):299.
44. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *The Lancet*. 1997;350(9072):173-7.
45. Jones J, Dubey J. Waterborne toxoplasmosis—recent developments. *Exp Parasitol*. 2010 Jan;124(1):10-25.
46. Dubey J, Jones J. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol*. 2008 Sep;38(11):1257-78.
47. Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis*. 1995 Dec;172(6):1561-6.
48. Cooper L, Alford C, Rubella Remington J. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edn Philadelphia. Elsevier, Saunders; 2006.
49. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé ML, Dei-Cas E, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn*. 2010 Sep;30(9):902-5.
50. Dollfus H, Dureau P, Hennequin C, Uteza Y, Bron A, DUFIER JL. Congenital toxoplasma chorioretinitis transmitted by preconceptionally immune women. *Br J Ophthalmol*. 1998 Dec;82(12):1444-5.
51. Desmonts G, Couvreur J, Thulliez P. Congenital toxoplasmosis. 5 cases of mother-to-child transmission of pre-pregnancy infection. *Presse Med*. 1990 Sep 29;19(31):1445-9.
52. Fortier B, Aissi E, Ajana F, Dieusart P, Denis P. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet*. 1991 Aug 17;338(8764):444.
53. Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, Jacquier P, Aebi-Ochsner C, Aebi C, et al. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Mar;23(3):272-4.
54. Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. *Toxoplasma gondii*. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: Elsevier; 2015. p. 3122-53. e7.
55. Liu Q, Wang Z-D, Huang S-Y, Zhu X-Q. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasites & vectors*. 2015;8(1):1-14.
56. Goldstein EJ, Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):554-66.
57. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76.
58. Sensini A. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jun;12(6):504-12.
59. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2004 Mar;42(3):941-5.

60. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 1996 Aug;23(2):277-82.
61. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis*. 2012 Nov;44(11):805-14.
62. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jul;134(1):102-14.
63. Rothova A. Ocular manifestations of toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003 Dec;14(6):384-8.
64. Labalette P, Delhaes L, Margaron F, Fortier B, Rouland J-F. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *Am J Ophthalmol*. 2002 Apr;133(4):506-15.
65. Smith JR, Cunningham ET. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002 Dec;13(6):387-92.
66. Delair E, Laskany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézin A. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Apr;19(2):91-102.
67. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, Swisher CN, Roizen N, Stein L, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1996 Sep;122(3):309-24.
68. Rothova A. Ocular involvement in toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1993 Jun;77(6):371-7.
69. Dodds EM, Holland GN, Stanford MR, Yu F, Siu WO, Shah KH, et al. Intraocular inflammation associated with ocular toxoplasmosis: relationships at initial examination. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec;146(6):856-65.e2.
70. Delair E, Monnet D, Grabar S, Dupouy-Camet J, Yera H, Brézin AP. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec;146(6):851-5.
71. Hogan MJ, Kimura SJ, O'Connor GR. OCULAR TOXOPLASMOSIS. *Arch Ophthalmol*. 1964 Nov;72:592-600.
72. Dutton GN, McMenamin PG, Hay J, Cameron S. The ultrastructural pathology of congenital murine toxoplasmic retinochoroiditis. Part II: The morphology of the inflammatory changes. *Exp Eye Res*. 1986 Oct;43(4):545-60.
73. Commodaro AG, Belfort RN, Rizzo LV, Muccioli C, Silveira C, Burnier MN, Jr., et al. Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar;104(2):345-50.
74. Bonfioli AA, Orefice F. Toxoplasmosis. *Semin Ophthalmol*. 2005 Jul-Sep;20(3):129-41.
75. Matthews JD, Weiter JJ. Outer retinal toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 1988;95(7):941-6.
76. Doft BH, Gass JDM. Punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*. 1985 Sep;103(9):1332-6.
77. Vallochi AL, Muccioli C, Martins MC, Silveira C, Belfort Jr R, Rizzo LV. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am J Ophthalmol*. 2005 Feb;139(2):350-1.
78. Goldenberg D, Goldstein M, Loewenstein A, Habot-Wilner Z. Vitreal, retinal, and choroidal findings in active and scarred toxoplasmosis lesions: a prospective study by spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Aug;251(8):2037-45.
79. Saito M, Barbazetto IA, Spaide RF. Intravitreal cellular infiltrate imaged as punctate spots by spectral-domain optical coherence tomography in eyes with posterior segment inflammatory disease. *Retina*. 2013 Mar;33(3):559-65.
80. de Souza EC, Casella AM. Clinical and tomographic features of macular punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*. 2009 Oct;127(10):1390-4.
81. Song A, Scott IU, Davis JL, Lam BL. Atypical anterior optic neuropathy caused by toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jan;133(1):162-4.

82. Fish RH, Hoskins JC, Kline LB. Toxoplasmosis neuroretinitis. *Ophthalmology*. 1993 Aug;100(8):1177-82.
83. Miserocchi E, Modorati G, Rama P. Atypical toxoplasmosis masquerading late occurrence of typical findings. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Nov-Dec;19(6):1091-3.
84. Rudich DS, Bhatnagar P. Scleritis associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol*. 2012 May;130(5):659-60.
85. Hovakimyan A, Cunningham ET, Jr. Ocular toxoplasmosis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2002 Sep;15(3):327-32.
86. Westfall AC, Lauer AK, Suhler EB, Rosenbaum JT. Toxoplasmosis retinochoroiditis and elevated intraocular pressure: a retrospective study. *J Glaucoma*. 2005 Feb;14(1):3-10.
87. Kodjikian L, Wallon M, Fleury J, Denis P, Binquet C, Peyron F, et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Jan;244(1):14-21.
88. Meenken C, Assies J, van Nieuwenhuizen O, Holwerda-van der Maat WG, van Schooneveld MJ, Delleman WJ, et al. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1995 Jun;79(6):581-4.
89. Arun V, Noble AG, Group TS. Cataracts in congenital toxoplasmosis. *J AAPOS*. 2007 Dec;11(6):551-4.
90. Fine SL, Owens SL, Haller JA, Knox DL, Patz A. Choroidal neovascularization as a late complication of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1981 Mar;91(3):318-22.
91. Yahia SB, Herbort CP, Jenzeri S, Hmidi K, Attia S, Messaoud R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary and rescue treatment for choroidal neovascularization secondary to ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol*. 2008 Aug;28(4):311-6.
92. Gentile RC, Berinstein DM, Oppenheim R, Walsh JB. Retinal vascular occlusions complicating acute toxoplasmic retinochoroiditis. *Can J Ophthalmol*. 1997 Aug;32(5):354-8.
93. Williamson TH, Meyer PA. Branch retinal artery occlusion in toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol*. 1991 Apr;75(4):253.
94. Kahloun R, Mbarek S, Khairallah-Ksiaa I, Jelliti B, Yahia SB, Khairallah M. Branch retinal artery occlusion associated with posterior uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013 Jan 21;3(1):16.
95. Adan A, Giralt J, Alvarez G, Alforja S, Burés-Jeslstrup A, Casaroli-Marano RP, et al. Pars plana vitrectomy for vitreoretinal complications of ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Nov-Dec;19(6):1039-43.
96. Bosch-Driessen LH, Karimi S, Stilma JS, Rothova A. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2000 Jan;107(1):36-40.
97. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, et al. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol*. 2008 Sep;146(3):375-384.
98. Faucher B, Garcia-Meric P, Franck J, Minodier P, Francois P, Gonnet S, et al. Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect*. 2012 Jan;64(1):104-9.
99. Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res*. 1986;26(6):847-55.
100. Zamora D, Rosenbaum J, Smith J. Invasion of human retinal vascular endothelial cells by *Toxoplasma gondii* tachyzoites. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jun;92(6):852-5.
101. Yang P, Das PK, Kijlstra A. Localization and characterization of immunocompetent cells in the human retina. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000 Sep;8(3):149-57.
102. McLeod R, Brown C, Mack D. Immunogenetics influence outcome of *Toxoplasma gondii* infection. *Res Immunol*. 1993 Jan;144(1):61-5.

103. Brown C, McLeod R. Class I MHC genes and CD8+ T cells determine cyst number in *Toxoplasma gondii* infection. *J Immunol*. 1990 Nov 15;145(10):3438-41.
104. Mack DG, Johnson JJ, Roberts F, Roberts CW, Estes RG, David C, et al. HLA-class II genes modify outcome of *Toxoplasma gondii* infection. *Int J Parasitol*. 1999 Sep;29(9):1351-8.
105. Nussenblatt RB, Mittal KK, Fuhrman S, Sharma SD, Palestine AG. Lymphocyte proliferative responses of patients with ocular toxoplasmosis to parasite and retinal antigens. *Am J Ophthalmol*. 1989 Jun 15;107(6):632-41.
106. Bhongsatiern J, Ohtsuki S, Tachikawa M, Hori S, Terasaki T. Retinal-specific ATP-binding cassette transporter (ABCR/ABCA4) is expressed at the choroid plexus in rat brain. *J Neurochem*. 2005 Mar;92(5):1277-80.
107. Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano M, Rendine S, Curtioni E. Genotyping for cytokine polymorphisms: allele frequencies in the Italian population. *Eur J Immunogenet*. 2003 Feb;30(1):5-10.
108. Cordeiro CA, Moreira PR, Bessa TF, Costa GC, Dutra WO, Campos WR, et al. Interleukin-6 gene polymorphism (– 174 G/C) is associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Acta Ophthalmol*. 2013 Jun;91(4):e311-4.
109. Meenken C, Rothova A, De Waal L, Van der Horst A, Mesman BJ, Kijlstra A. HLA typing in congenital toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1995 May;79(5):494-7.
110. Holland GN. Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. *Int Ophthalmol*. 1989 Dec;13(6):399-402.
111. Friedmann CT, Knox DL. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol*. 1969 Apr;81(4):481-93.
112. Gilbert R, Dunn D, Lightman S, Murray P, Pavesio C, Gormley P, et al. Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol Infect*. 1999 Oct;123(2):283-9.
113. Ronday MJ, Luyendijk L, Baarsma GS, Bollemeijer J-G, Van der Lelij A, Rothova A. Presumed acquired ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*. 1995 Dec;113(12):1524-9.
114. Ongkosuwito J, Bosch-Driessen E, Kijlstra A, Rothova A. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am J Ophthalmol*. 1999 Oct;128(4):407-12.
115. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, King A, Werker D, Bowie WR. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology*. 1998 Jun;105(6):1032-7.
116. Fardeau C, Romand S, Rao NA, Cassoux N, Bettembourg O, Thulliez P, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):196-203.
117. Silva ACAL, Rodrigues BSC, Micheletti AMR, Tostes S, Meneses ACO, Silva-Vergara ML, et al. Neuropathology of AIDS: an autopsy review of 284 cases from Brazil comparing the findings pre-and post-HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and pre-and postmortem correlation. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:186850.
118. Holland G, O'Connor G, Diaz R, Minasi P, Wara W. Ocular toxoplasmosis in immunosuppressed nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Jun;29(6):835-42.
119. Cunningham Jr ET, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):236-44.
120. Balansard B, Bodaghi B, Cassoux N, Fardeau C, Romand S, Rozenberg F, et al. Necrotising retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jan;89(1):96-101.
121. Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC, Margolis TP. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2001 Sep 1;184(5):633-9.

122. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature*. 1992 Sep 3;359(6390):82-5.
123. Dubremetz JF, Lebrun M. Virulence factors of *Toxoplasma gondii*. *Microbes Infect*. 2012 Dec;14(15):1403-10.
124. Reich M, Ruppenstein M, Becker MD, Mackensen F. Time patterns of recurrences and factors predisposing for a higher risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Retina*. 2015 Apr;35(4):809-19.
125. Holland GN, Crespi CM, ten Dam-van Loon N, Charonis AC, Yu F, Bosch-Driessen LH, et al. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Jun;145(6):1007-1013.
126. de-la-Torre A, Rios-Cadavid A, Cardozo-Garcia C, Gomez-Marin J. Frequency and factors associated with recurrences of ocular toxoplasmosis in a referral centre in Colombia. *Br J Ophthalmol*. 2009 Aug;93(8):1001-4.
127. Garweg JG, Scherrer JN, Halberstadt M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 2008 Sep;92(9):1253-6.
128. Holland GN, Engstrom RE, Jr., Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1988 Dec 15;106(6):653-67.
129. Yeo JH, Jakobiec FA, Iwamoto T, Richard G, Kreissig I. Opportunistic toxoplasmic retinochoroiditis following chemotherapy for systemic lymphoma: a light and electron microscopic study. *Ophthalmology*. 1983 Aug;90(8):885-98.
130. Jasper S, Vedula SS, John SS, Horo S, Sepah YJ, Nguyen QD. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4(4):CD007417.
131. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar;104(2):351-7.
132. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2006 Nov;12(11):1638-43.
133. Dahl H, Fjaertoft G, Norsted T, Wang FZ, Mousavi-Jazi M, Linde A. Reactivation of human herpesvirus 6 during pregnancy. *J Infect Dis*. 1999 Dec;180(6):2035-8.
134. O'Connor GR. Factors related to the initiation and recurrence of uveitis. XL Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol*. 1983 Nov;96(5):577-99.
135. Chiam NP, Hall AJ, Stawell RJ, Busija L, Lim LL. The course of uveitis in pregnancy and postpartum. *Br J Ophthalmol*. 2013 Oct;97(10):1284-8.
136. Garweg JG, Scherrer J, Wallon M, Kodjikian L, Peyron F. Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG*. 2005 Feb;112(2):241-2.
137. Braakenburg AM, Crespi CM, Holland GN, Wu S, Yu F, Rothova A. Recurrence rates of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *Am J Ophthalmol*. 2014 Apr;157(4):767-773.e2.
138. Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stilma JS, Van der Lelij A, Rothova A. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmology*. 2002;109(1):41-5.
139. Heringer GC, Oueghlani E, Dell'Omo R, Curi AL, Oréfice F, Pavésio CE. Risk of reactivation of toxoplasmic retinitis following intraocular procedures without the use of prophylactic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep;98(9):1218-20.
140. Pleyer U, Schlüter D, Mänz M. Ocular toxoplasmosis: recent aspects of pathophysiology and clinical implications. *Ophthalmic Res*. 2014;52(3):116-23.
141. Aspinall TV, Guy EC, Roberts KE, Joynson DH, Hyde JE, Sims PF. Molecular evidence for multiple *Toxoplasma gondii* infections in individual patients in England and Wales: public health implications. *Int J Parasitol*. 2003 Jan;33(1):97-103.

142. Silveira C, Vallochi AL, da Silva UR, Muccioli C, Holland GN, Nussenblatt RB, et al. *Toxoplasma gondii* in the peripheral blood of patients with acute and chronic toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3):396-400.
143. Hasanreisoglu M, Özdek Ş. Ocular Toxoplasmosis: Epidemiology, Transmission, Pathogenesis, Population Biology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. *J Retina-Vitreous*. 2013;21(4):235-46.
144. Bidgoli S, Koch P, Caspers L. Toxoplasmic chorioretinitis: positive PCR on vitreous with negative serology for *Toxoplasma gondii*. *J Fr Ophtalmol*. 2011 Jun;34(6):384.e1-5.
145. Harper TW, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jan;147(1):140-147.e2.
146. Rothova A, de Boer JH, Ninette H, Postma G, de Visser L, Zuurveen SJ, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):306-11.
147. Goldmann H, Witmer R. [Antibodies in the aqueous humor]. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1954;127(4-5):323-30.
148. Vasconcelos-Santos DV. Ocular manifestations of systemic disease: toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Nov;23(6):543-50.
149. Errera M-H, Goldschmidt P, Batellier L, Degorge S, Héron E, Laroche L, et al. Real-time polymerase chain reaction and intraocular antibody production for the diagnosis of viral versus toxoplasmic infectious posterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Dec;249(12):1837-46.
150. Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F, Le Hoang P, Mazier D, Paris L. 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*. 2008 Jun;46(6):1965-7.
151. De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, Schuller M, Ten Dam-Van Loon NH, De Boer JH, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2006 Feb;141(2):313-8.
152. Talabani H, Asseraf M, Yera H, Delair E, Ancelle T, Thulliez P, et al. Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmic retinochoroiditis. *J Clin Microbiol*. 2009 Jul;47(7):2131-5.
153. Ammar F, Mahjoub A, Abdesslam NB, Knani L, Ghorbel M, Mahjoub H. Spectral optical coherence tomography findings in patients with ocular toxoplasmosis: A case series study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Apr 24;54:125-128.
154. Cho DY, Nam W. A case of ocular toxoplasmosis imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2012 Feb;26(1):58-60.
155. Chen KC, Jung JJ, Engelbert M. Single acquisition of the vitreous, retina and choroid with swept-source optical coherence tomography in acute toxoplasmosis. *Retin Cases Brief Rep*. 2016 Summer;10(3):217-20.
156. Monnet D, Averous K, Delair E, Brézin AP. Optical coherence tomography in ocular toxoplasmosis. *Int J Med Sci*. 2009;6(3):137-8.
157. Garweg JG, Stanford MR. Therapy for ocular toxoplasmosis—the future. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Aug;21(4):300-5.
158. Basu S, Biswas J, Pleyer U, Pathangay A, Babu BM. An ophthalmologist survey-based study of the atypical presentations and current treatment practices of ocular toxoplasmosis in India. *J Parasit Dis*. 2011 Oct;35(2):148-54.

159. Torun N, Sherif Z, Garweg J, Pleyer U. Diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis: a survey of German-speaking ophthalmologists. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Ophthalmologe.* 2008 Nov;105(11):1023-8.
160. Kim SJ, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Ip MS, et al. Interventions for toxoplasma retinochoroiditis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2013 Feb;120(2):371-8.
161. Eyles DE, Coleman N. Antibiotics in the treatment of toxoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1953 Jan;2(1):64-9.
162. Perkins ES, Smith C, Schofield P. Treatment of uveitis with pyrimethamine (Daraprim). *Br J Ophthalmol.* 1956 Oct;40(10):577-86.
163. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Baarsma GS, Boen-Tan TN, de Jong PT, et al. Therapy of ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol.* 1989 Dec;13(6):415-9.
164. Yücel Taşan M. Düşük yapan hastalarda toksoplasma gondii antikorları dağılımının makroelisa tekniği ile araştırılması. Şanlıurfa: Harran Univ. 2008.
165. Ferguson Jr J. Clindamycin therapy for toxoplasmosis. *Ann Ophthalmol.* 1981 Jan;13(1):95-100.
166. Cassady J, Bahler J, Hinken M, Hogan MJ. Spiramycin for toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1964 Feb;57:227-35.
167. Rothova A, Bosch-Driessen LE, van Loon NH, Treffers WF. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 1998 Nov;82(11):1306-8.
168. Opremcak EM, Scales DK, Sharpe MR. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 1992 Jun;99(6):920-5.
169. Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, Jaffe GJ. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology.* 1999 Jan;106(1):148-53.
170. Tabbara KF, O'Connor GR. Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazine. *Ophthalmology.* 1980 Feb;87(2):129-34.
171. McMaster PR, Powers KG, Finerty JF, Lunde MN. The effect of two chlorinated lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice. *Am J Trop Med Hyg.* 1973 Jan;22(1):14-7.
172. Lakhanpal V, Schocket SS, Nirankari VS. Clindamycin in the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 1983 May;95(5):605-13.
173. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1993 Apr 15;115(4):517-23.
174. Winterhalter S, Severing K, Stammen J, Maier AK, Godehardt E, Jousen AM. Does atovaquone prolong the disease-free interval of toxoplasmic retinochoroiditis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Aug;248(8):1187-92.
175. Huskinson-Mark J, Araujo FG, Remington JS. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis.* 1991 Jul;164(1):170-1.
176. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Dehghan MH, Yazdani S, Behboudi H, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2005 Nov;112(11):1876-82.
177. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng CB, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jul;134(1):34-40.

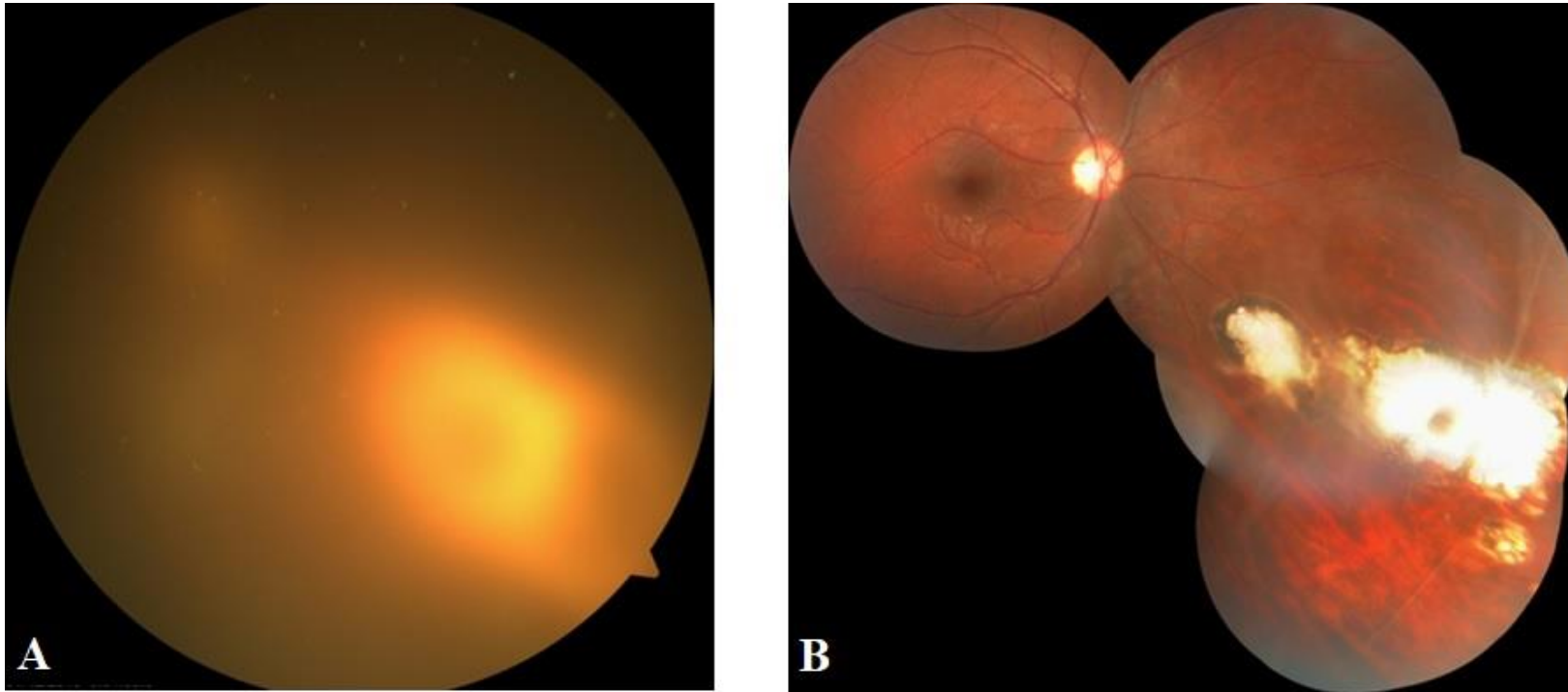
178. Balaskas K, Vaudaux J, Boillat-Blanco N, Guex-Crosier Y. Azithromycin versus Sulfadiazine and Pyrimethamine for non-vision-threatening toxoplasmic retinochoroiditis: a pilot study. *Med Sci Monit.* 2012 May;18(5):CR296-302.
179. Lasave AF, Díaz-Llopis M, Muccioli C, Belfort Jr R, Arevalo JF. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four months. *Ophthalmology.* 2010 Sep;117(9):1831-8.
180. Baharivand N, Mahdavi-fard A, Fouladi RF. Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: a prospective randomized clinical trial. *Int Ophthalmol.* 2013 Feb;33(1):39-46.
181. Sobrin L, Kump LI, Foster CS. Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina.* 2007 Sep;27(7):952-7.
182. Choudhury H, Jindal A, Pathengay A, Bawdekar A, Albin T, Flynn HW. The role of intravitreal trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of toxoplasma retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015 Jan;46(1):137-40.
183. Kim P, Younan N, Coroneo MT. Hypersensitivity reaction to intravitreal clindamycin therapy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2002 Apr;30(2):147-8.
184. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008 Aug 13;2(8):e277.
185. SPALTER HF, CAMPBELL CJ, NOYORI KS, RITTNER MC, KOESTER CJ. Prophylactic photocoagulation of recurrent toxoplasmic retinochoroiditis: a preliminary report. *Arch Ophthalmol.* 1966 Jan;75(1):21-31.
186. Desmettre T, Labalette P, Fortier B, Mordon S, Constantinides G. Laser photocoagulation around the foci of toxoplasma retinochoroiditis: a descriptive statistical analysis of 35 patients with long-term follow-up. *Ophthalmologica.* 1996;210(2):90-4.
187. Theodossiadis G, Koutsandrea C, Tzonou A. A comparative study concerning the treatment of active toxoplasmic retinochoroiditis with argon laser and medication (follow-up 2–9 years). *Ophthalmologica.* 1989;199(2-3):77-83.
188. Gormley PD, Pavesio CE, Minnasian D, Lightman S. Effects of drug therapy on Toxoplasma cysts in an animal model of acute and chronic disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Jun;39(7):1171-5.
189. Silveira C, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort Jr R. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis: 10 years of follow-up. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015 Jun;23(3):246-7.
190. Fernandes Felix JP, Cavalcanti Lira RP, Cosimo AB, Cardeal da Costa RL, Nascimento MA, Leite Arieta CE. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Placebo in Reducing the Risk of Toxoplasmic Retinochoroiditis Recurrences: A Three-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2016 Oct;170:176-182.
191. Fernandes Felix JP, Cavalcanti Lira RP, Grupenmacher AT, Assis Filho HLG, Cosimo AB, Nascimento MA, et al. Long-term Results of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Placebo to Reduce the Risk of Recurrent Toxoplasma gondii Retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2020 May;213:195-202.
192. Holland GN, O'Connor GR, Belfort Jr R, Remington JS. Toxoplasmosis In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR,(1996) *Ocular Infection & Immunity.* St Louis, Missouri: Mosby-Year Book.
193. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509-16.

194. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985 Apr;92(4):467-71.
195. Aleixo ALQdC, Curi ALL, Benchimol EI, Amendoeira MRR. Toxoplasmic Retinochoroiditis: Clinical Characteristics and Visual Outcome in a Prospective Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 May 2;10(5):e0004685.
196. Perkins ES. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1973 Jan;57(1):1-17.
197. Silveira C, Belfort Jr R, Muccioli C, Abreu MT, Martins MC, Victora C, et al. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *Am J Ophthalmol*. 2001 Mar;131(3):351-4.
198. Atmaca LS, Simsek T, Atmaca Sonmez P, Sonmez K. Fluorescein and indocyanine green angiography in ocular toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Dec;244(12):1688-91.
199. Eckert GU, Melamed J, Menegaz B. Optic nerve changes in ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond)*. 2007 Jun;21(6):746-51.
200. Simsek M, Ozdal PC, Kocer AM. Optic nerve involvement in ocular toxoplasmosis: 12 year data from a tertiary referral center in Turkey. *Arq Bras Oftalmol*. 2019 Jul-Aug;82(4):302-309.
201. Reich M, Becker MD, Mackensen F. Influence of drug therapy on the risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 2016 Feb;100(2):195-9.
202. Reich M, Mackensen F. Ocular toxoplasmosis: background and evidence for an antibiotic prophylaxis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 Nov;26(6):498-505.
203. Vasconcelos-Santos DV, Dodds EM, Oréface F. Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Jun;19(3):171-9.
204. Sabates R, Pruett RC, Brockhurst RJ. Fulminant ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1981 Oct;92(4):497-503.
205. Oray M, Ozdal PC, Cebeci Z, Kir N, Tugal-Tutkun I. Fulminant Ocular Toxoplasmosis: The Hazards of Corticosteroid Monotherapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Dec;24(6):637-646.
206. Iaccheri B, Fiore T, Papadaki T, Androudi S, Janjua S, Bhaila I, et al. Adverse drug reactions to treatments for ocular toxoplasmosis: a retrospective chart review. *Clin Ther*. 2008 Nov;30(11):2069-74.
207. Frisch JM. Clinical experience with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Dis*. 1973 Nov;128:Suppl:607-12 p.
208. Bernstein LS. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole, with particular reference to long-term therapy. *Can Med Assoc J*. 1975 Jun 14;112(13 Spec No):96-8.
209. Wormser GP, Keusch GT. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the United States. *Ann Intern Med*. 1979 Sep;91(3):420-9.
210. Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan-Feb;41(1):95-108.
211. Yazici A, Ozdal PC, Taskintuna I, Kavuncu S, Koklu G. Trimethoprim/Sulfamethoxazole and azithromycin combination therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 Jul-Aug;17(4):289-91.
212. Bustillo JL, Diaz JD, Pacheco IC, Gritz DC. Cuban Ocular Toxoplasmosis Epidemiology Study (COTES): incidence and prevalence of ocular toxoplasmosis in Central Cuba. *Br J Ophthalmol*. 2015 Mar;99(3):382-6.
213. Jacquier P, Nadal D, Zuber P, Eckert J. The status of infection with *Toxoplasma gondii* in the Swiss population: contribution of a seroepidemiologic study from the Zurich canton. *Schweiz Med Wochenschr Suppl*. 1995;65:23S-28S.

214. Joynson DH. Epidemiology of toxoplasmosis in the U.K. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1992;84:65-9.
215. Sagel U, Krämer A, Mikolajczyk RT. Incidence of maternal *Toxoplasma* infections in pregnancy in Upper Austria, 2000-2007. *BMC Infect Dis.* 2011 Dec 14;11:348.
216. Sousa OE, Saenz RE, Frenkel JK. Toxoplasmosis in Panama: a 10-year study. *Am J Trop Med Hyg.* 1988 Mar;38(2):315-22.
217. Silveira C, Belfort R, Burnier M, Nussenblatt R. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol.* 1988 Sep 15;106(3):362-4.
218. Fajardo RV, Furgiuele FP, Leopold IH. Treatment of toxoplasmosis uveitis. *Arch Ophthalmol.* 1962 Jun;67:712-20.
219. Kumawat D, Samanta R, Sahay P. Comment on: Long-term Results of Trimethoprim Sulfamethoxazole Versus Placebo to Reduce the Risk of Recurrent *Toxoplasma gondii* Retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2020 Dec;220:216-217.
220. Fernandes Felix JP, Cavalcanti Lira RP, Grupenmacher AT, de Assis Filho HLG, Cosimo AB, Nascimento MA, et al. Reply to Comment on: Long-term Results of Trimethoprim Sulfamethoxazole Versus Placebo to Reduce the Risk of Recurrent *Toxoplasma gondii* Retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2020 Dec;220:217-218.

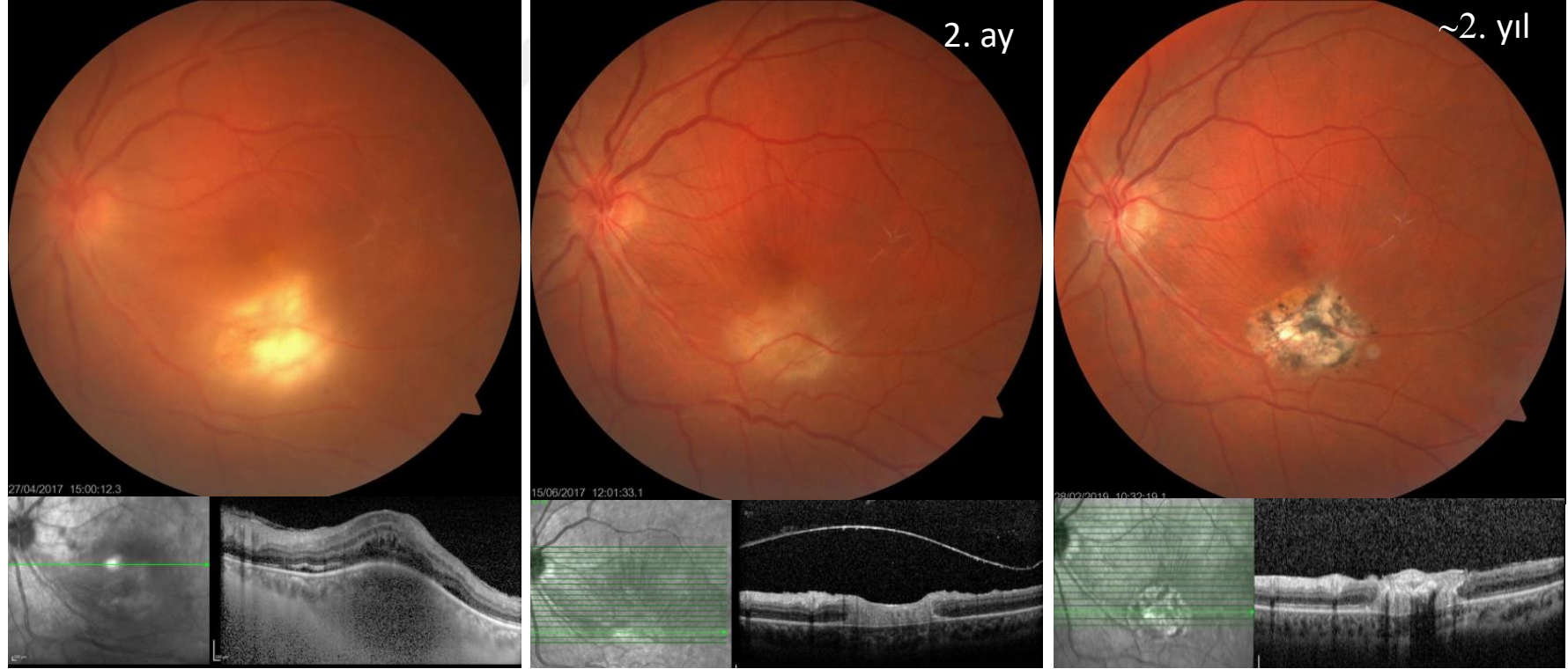
8. EKLER

Ek 1: Şekil 3



Şekil 3: Tipik “sis içindeki far görünümü” (A: aktif dönemde görünüm, B: skarlaşma sonrası görünüm)

Ek 2: Şekil 4



Şekil 4: Primer OT olgusunun aktif dönem, 2.ay ve uzun dönemde fundus fotoğrafı ve OKT görünümü (aktif dönemde koroidde ve retinada kalınlaşma, 2. ay kontrolünde lezyonda gerileme ve arka hyaloidde ayrışma, uzun dönemde skar izlenmekte)

Ek 3: Şekil 5



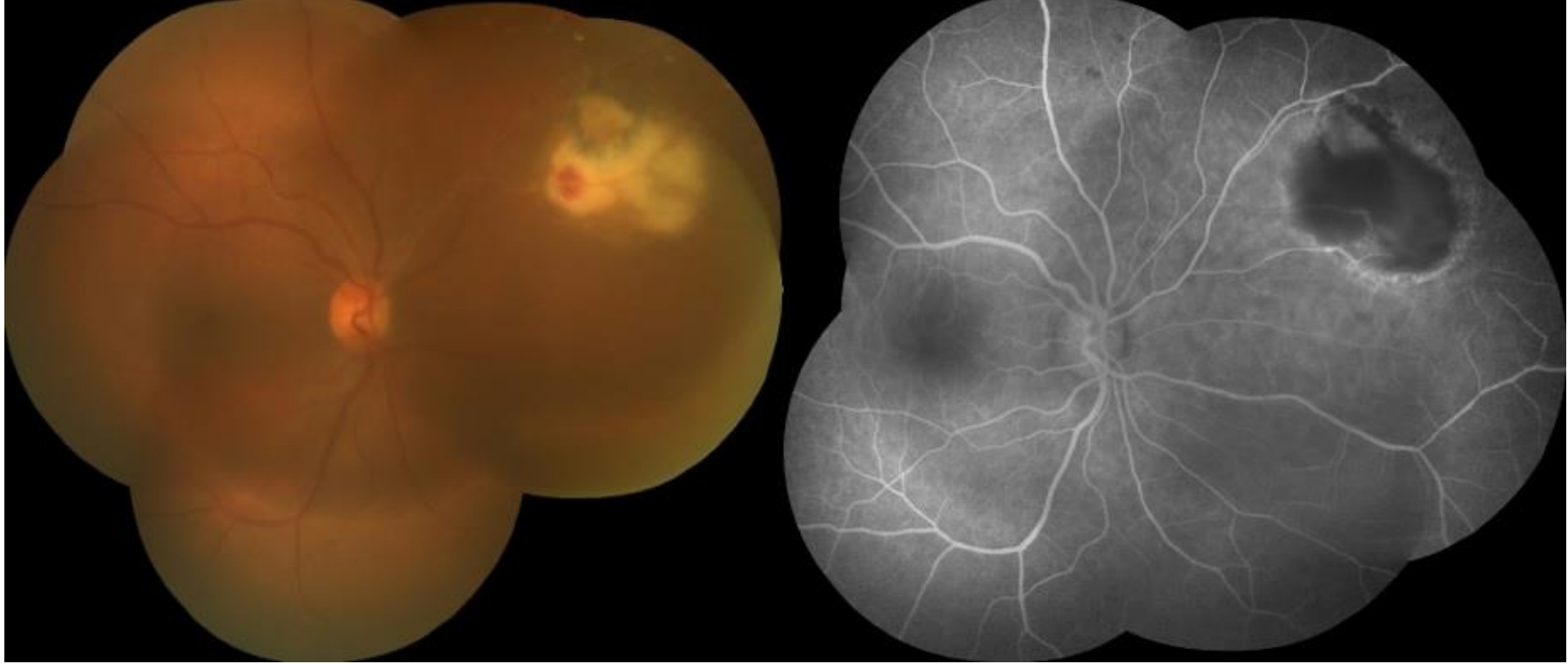
Şekil 5: Diğer gözde nüks olan olgu örneği (sol gözünde skar izlenen hastanın sağ gözünde gelişen aktif lezyon)

Ek 4: Şekil 6



Şekil 6: Tipik konjenital OT olguları fundus fotoğraf örnekleri

Ek 5: Şekil 7



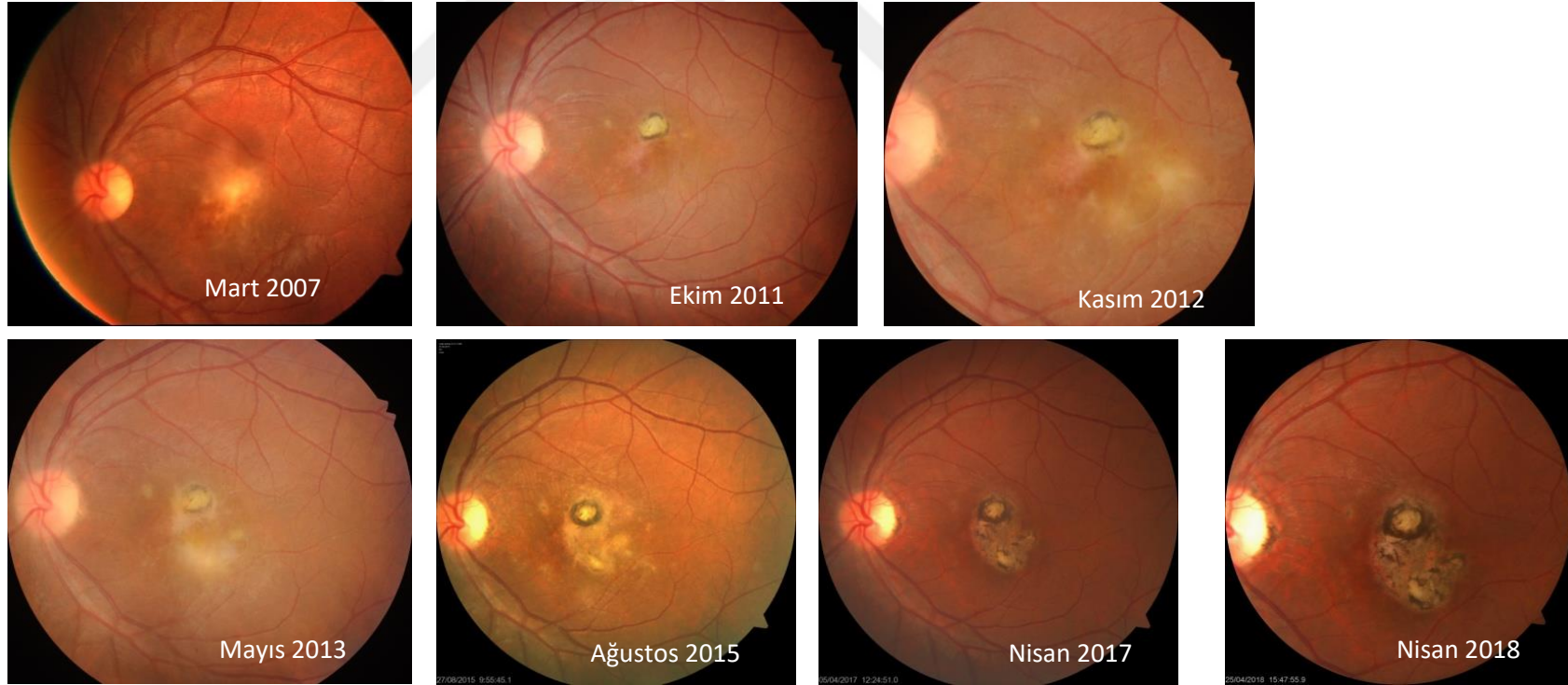
Şekil 7: Geniş aktif lezyonun fundus fotoğrafı ve FFA görünümü (skar kenarında satellit gelişen arteritin ve hemorajinin eşlik ettiği aktif lezyon; FFA’da skar kenarında hiperfloresan görünüm izlenmekte)

Ek 6: Şekil 8



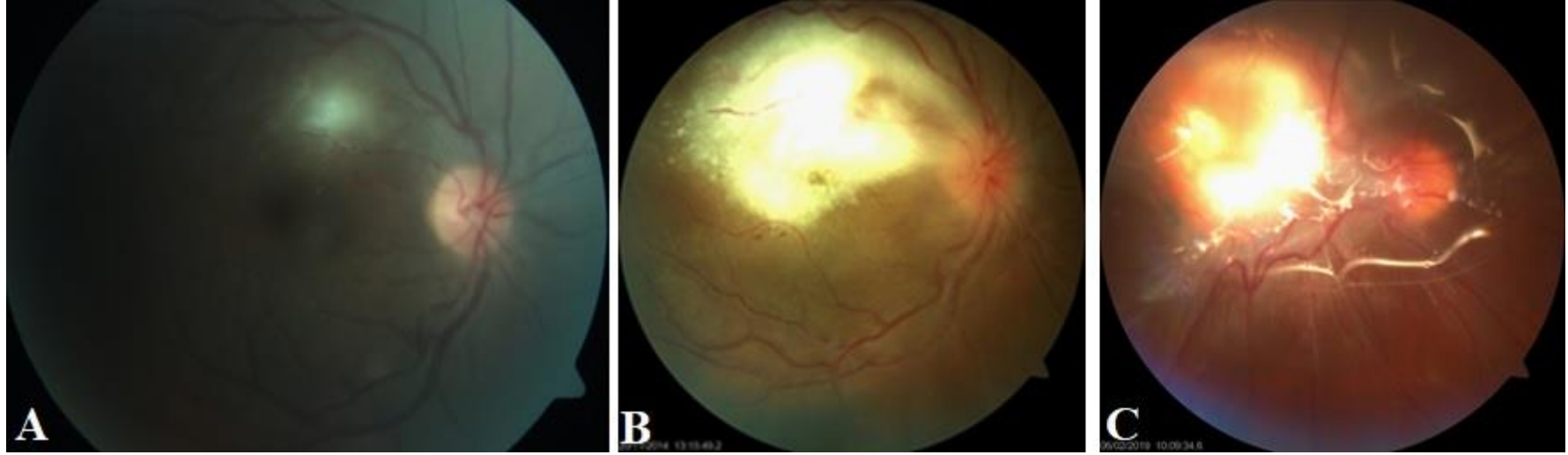
Şekil 8: Peripapiller aktif lezyon ve nöroretinit örnekleri (A: rekürren OT, peripapiller skar kenarında gelişen aktif lezyon B: primer OT peripapiller aktif lezyon, optik disk tutulumu ve maküler star görünümü ile nöroretinit tablosu)

Ek 7: Şekil 9



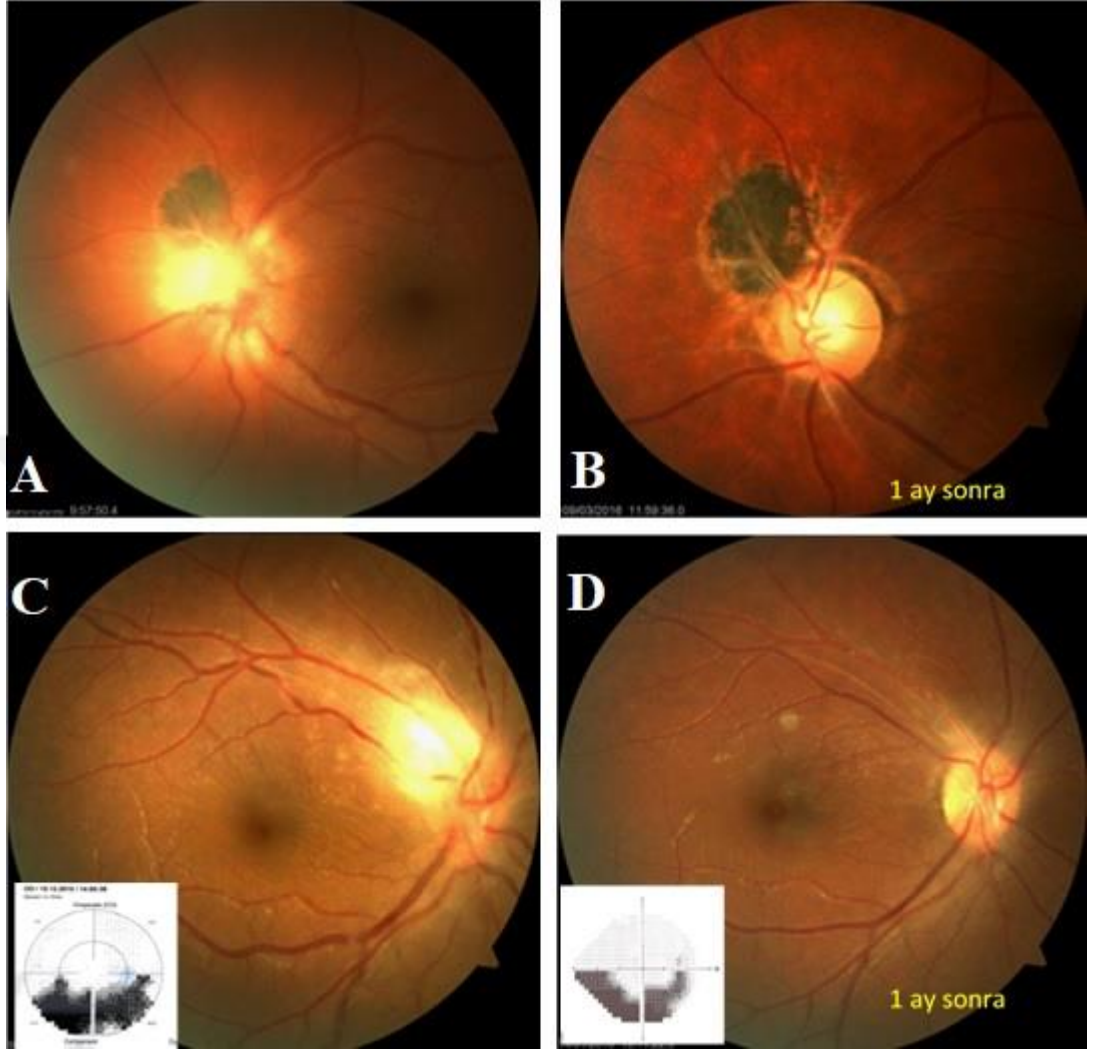
Şekil 9: Primer OT olgusunda tekrarlayan nüksler sonucunda lezyonun uzun zaman içerisinde değişimi

Ek 8: Şekil 10



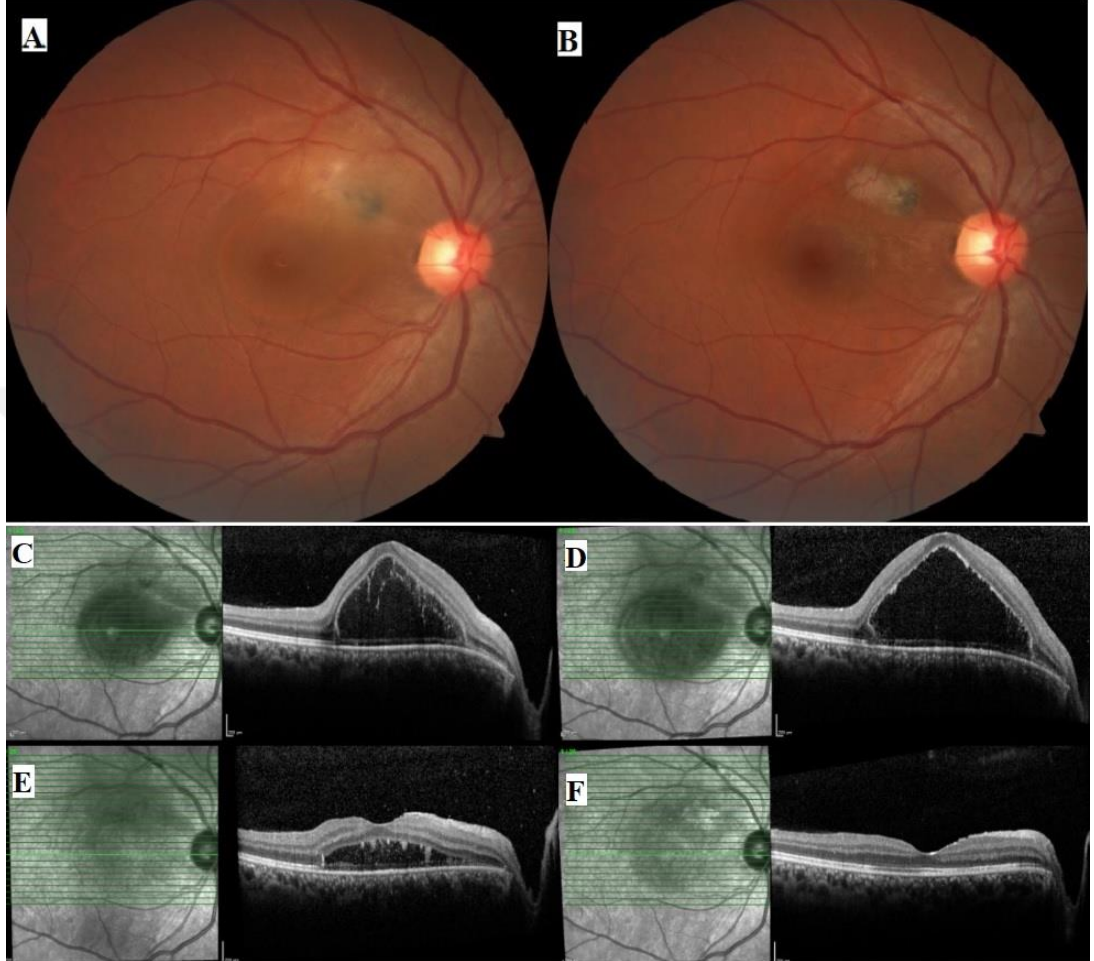
Şekil 10: İntravitreal deksametazon implant yapılmış OT olgusu (A: dış merkezde implant yapılmadan önce çekilmiş fundus fotoğrafı, B: implant sonrası merkezimize başvurudaki geniş aktif lezyon C: aynı olgunun 5.yıldaki fundus görünümü

Ek 9: Şekil 11



Şekil 11: Optik disk tutulumu olgu örnekleri (A: skar kenarında rekürren peripapiller aktif lezyon ve optik disk tutulumu B: 1 ay sonraki fundus görünümü C: primer aktif lezyon, optik disk tutulumu ve tutulum ile uyumlu görme alanı kaybı D: 1 ay sonraki fundus görünümü ve lezyon ile uyumlu görme alanı kaybı)

Ek 10: Şekil 12



Şekil 12: Seröz retina dekolmanı olgusu (A: skara komşu ekstrafoveal arkad içi aktif lezyon ve seröz dekolman, B: skarlaşma sonrası fundus görünümü, C: 1.gün OKT görünümü D: 4.gün OKT görünümü, E: 14.gün OKT görünümü, F: 3.ay OKT görünümü)

Ek 11: Şekil 13



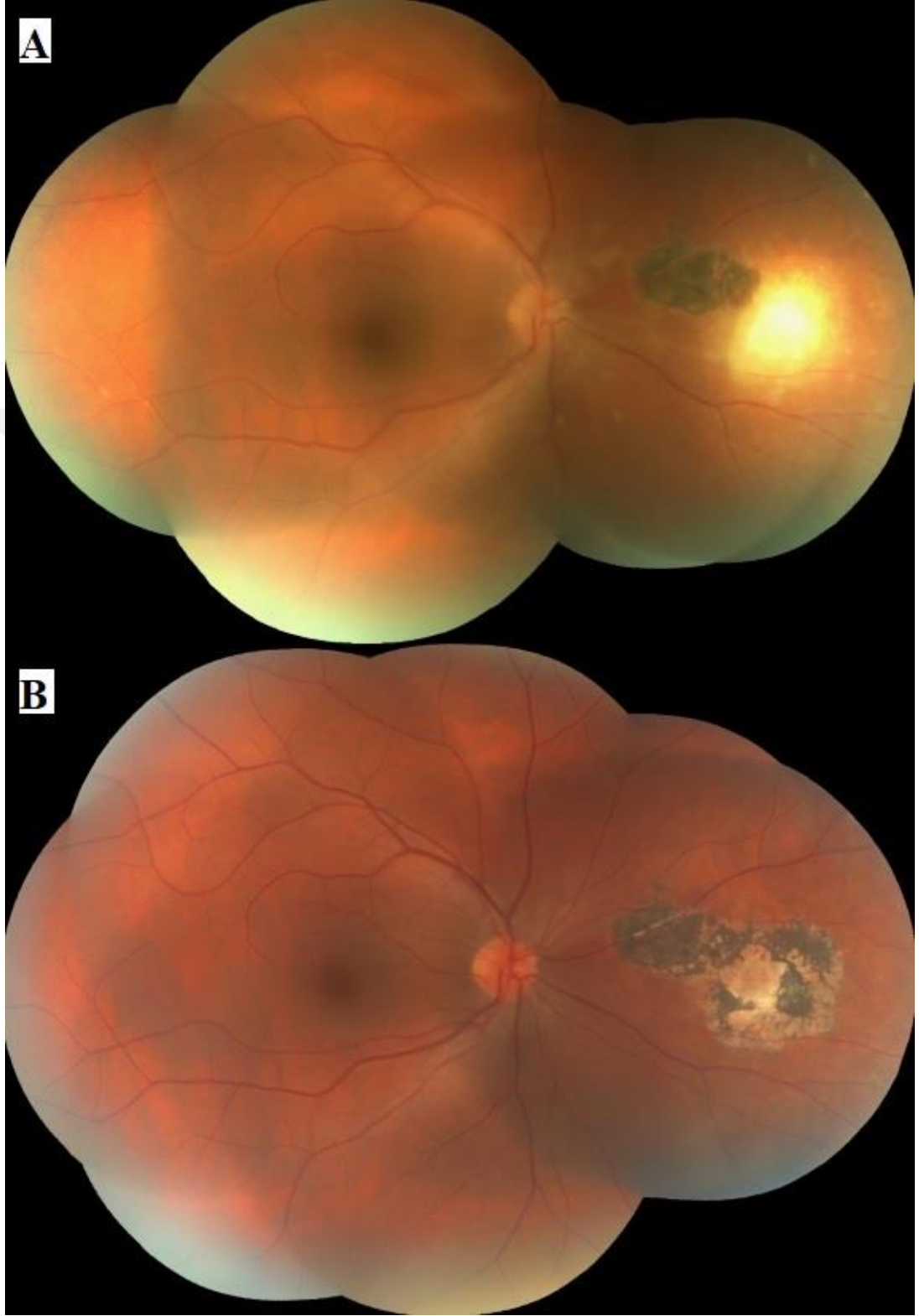
Şekil 13: Arteriolit, vitrit ve preretinal eksudaların olduğu bir olgunun fundus görünümü

Ek 12: Şekil 14



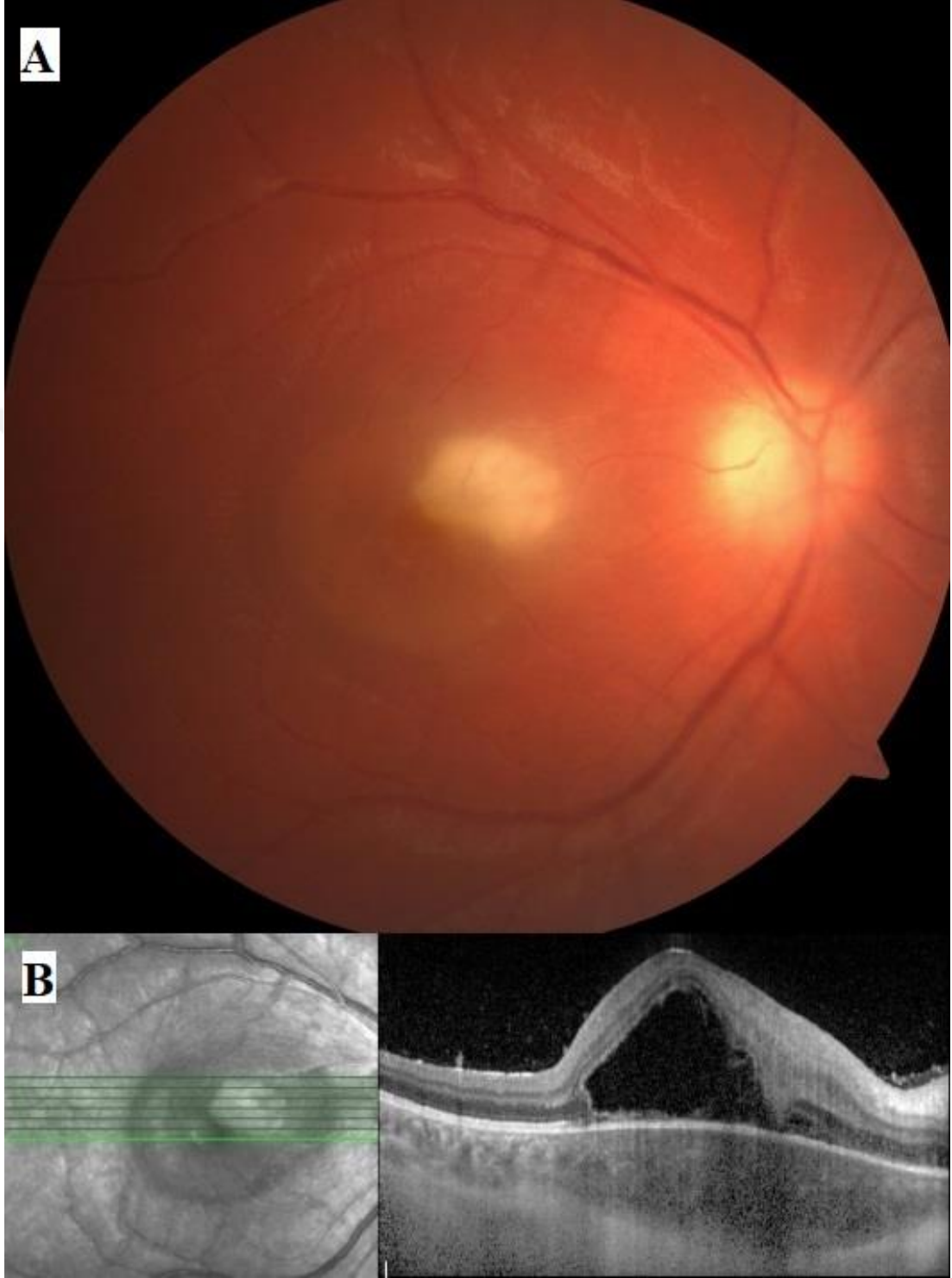
Şekil 14: Skar kenarında küçük aktif lezyon ve eşlik eden arteriolit

Ek 13: Şekil 15



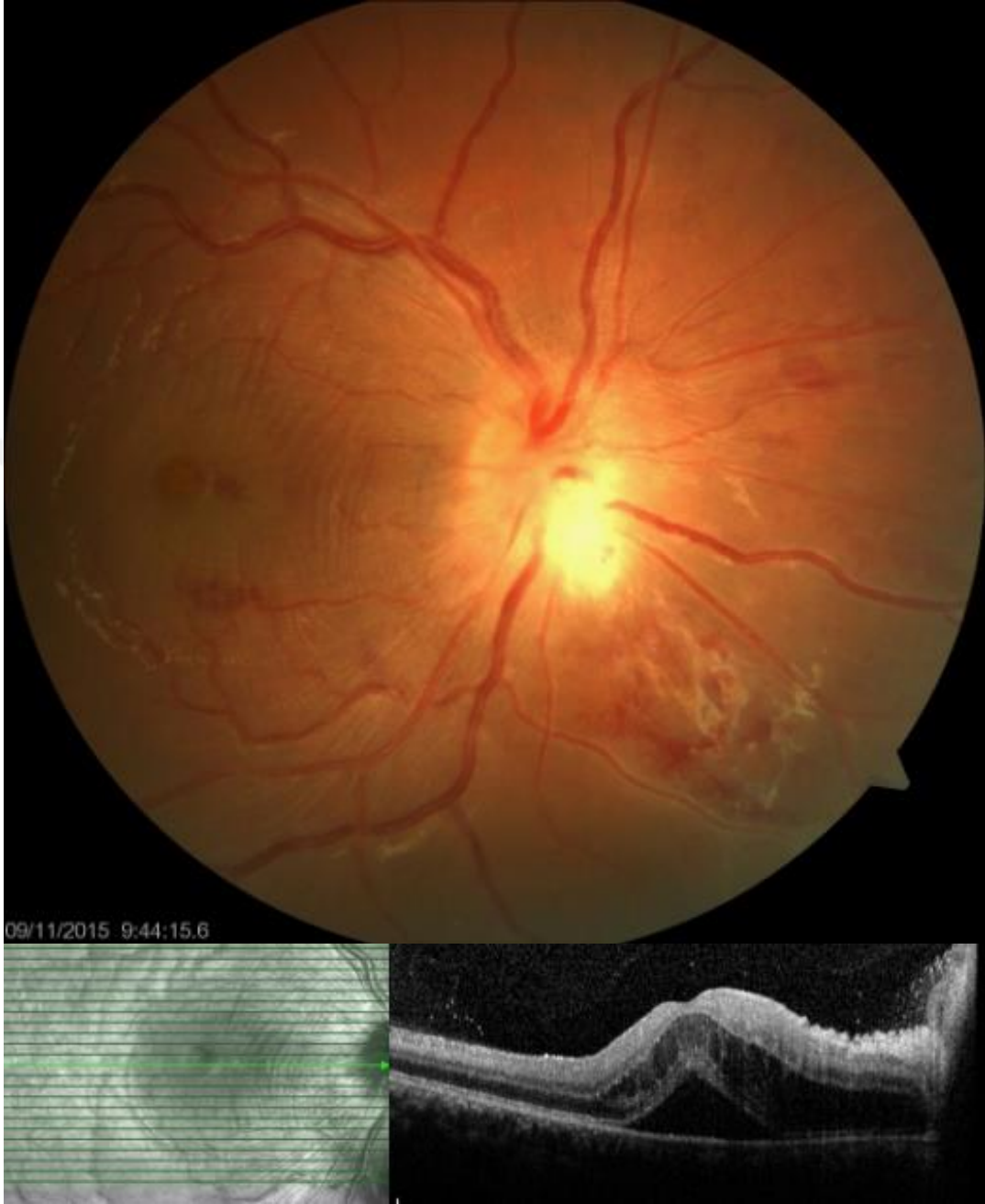
Şekil 15: Aktif lezyon ve skarlaşma sonrası görünümü

Ek 14: Şekil 16



Şekil 16: Foveal aktif lezyon olgusu (A: primer foveal aktif lezyon, B: OKT de foveal kesitte koroidde kalınlaşma ve seröz dekolman görünümü

Ek 15: Şekil 17



Şekil 17: Peripapiller aktif lezyona bağlı optik disk tutulumu ve seröz retina dekolmanı