

DERLEME REVIEW**Toksoplazma ile İlişkili Üveit; Klinik, Tanı ve Tedavi****Toxoplasmosis Related Uveitis: Clinic, Diagnosis and Treatment**

Hande ÇELİKER ATABERK*/ORCID No: 0000-0002-1683-0725,

*Doç. Dr, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Departmanı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 26.06.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hande ÇELİKER ATABERK, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Departmanı, İstanbul **Tel./Phone:** +90 532 157 77 40 **E-posta/E-mail:** drhandeceliker@yahoo.com

ÖZ

Oküler toksoplazmozis (OT) protozoan parazit *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu enfeksiyöz posterior üveitin en sık görülen şeklidir. Alanındaki büyük ilerlemelere rağmen, bu eski, potansiyel olarak kör edici bulaşıcı hastalığın epidemiyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimizde hala büyük boşluklar bulunmaktadır. Bu derlemede OT'nin güncel klinik özelliklerini, tanı ve tedavi seçeneklerini incelemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: oküler toksoplazmozis, tanı, tedavi, *Toxoplasma gondii*, üveit

ABSTRACT

Ocular toxoplasmosis (OT) is considered the most frequent form of infectious posterior uveitis and is caused by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. Despite large advances in the field of OT, large gaps still exist in our knowledge concerning the epidemiology and pathophysiology of this potentially blinding infectious old disease. In this review we aimed to investigate current clinical understanding of OT, diagnosis treatment options.

Keywords: diagnosis, ocular toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, treatment, uveitis

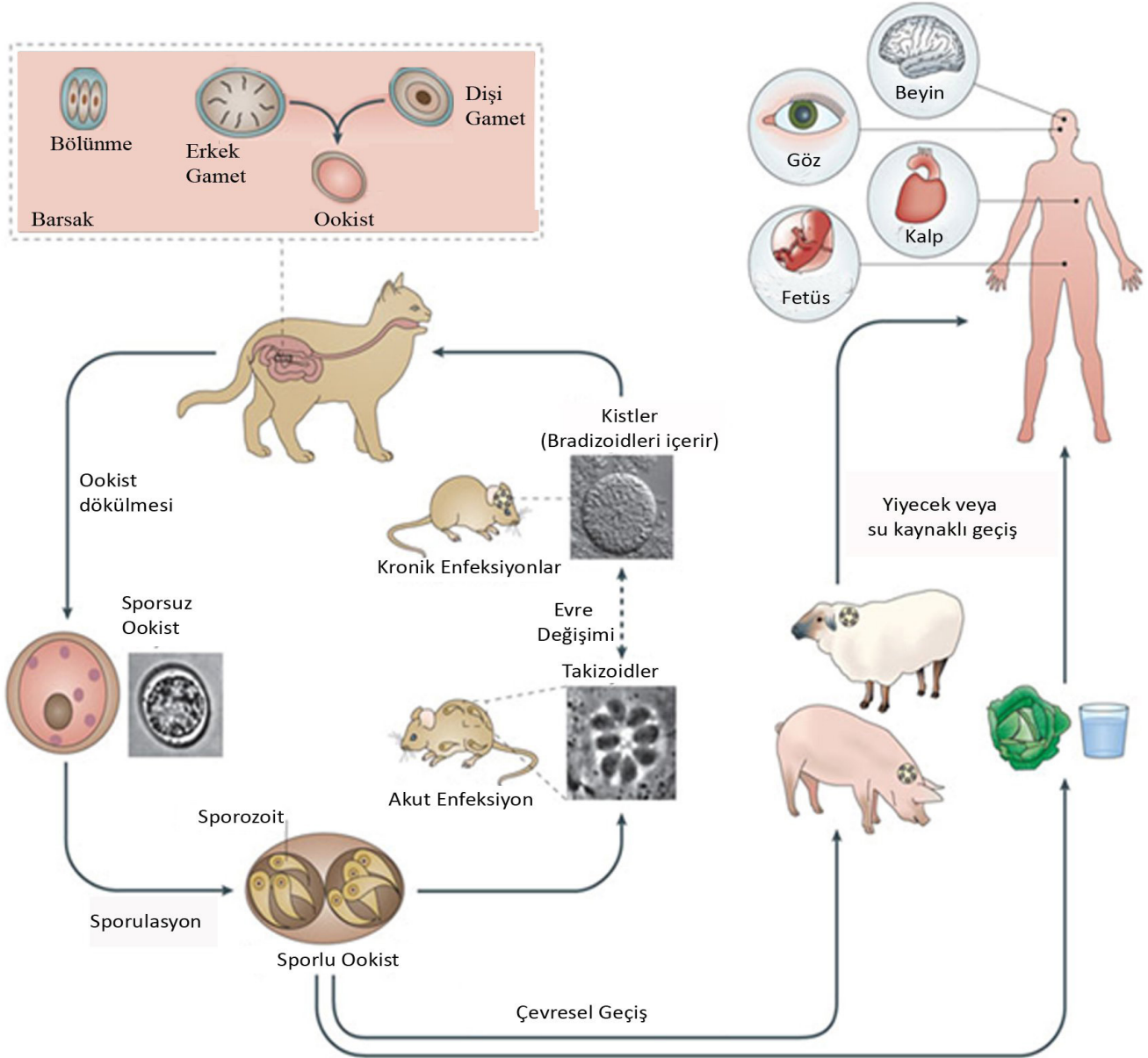
GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Oküler toksoplazmozis (OT) enfeksiyöz posterior üveitlerin dünyadaki en önemli sebeplerindendir ve tutulan gözde ciddi görme kayıplarına yol açabilir. [1] 1950'lerden beri toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii* (T. gondii) hücre içi parazitinin yol açtığı göz içi enfeksiyona sekonder gelişen, toksoplazmik koryoretinitis ile karakterize bir inflamatuvar göz hastalığı olarak bilinmektedir. [2] T. gondii oldukça yaygın bir parazittir ve her kıtada yaşayan memelilerin neredeyse tamamını ve kuşları enfekte edebilir. İnsan popülasyonunun yaklaşık %25-30'u T. gondii paraziti ile enfektir. İmmün yetmezliği olan kişilerde özellikle de AIDS hastalarında ciddi sistemik tutulumlara yol açabilmektedir. Ancak, sero-prevalans farklı ülkelerde büyük farklılıklar göstermektedir (%10-80). Örneğin, Güney Doğu Asya, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da düşük sero-prevalans oranları (%10-30) görülür iken Orta ve Güney Avrupa'da %30-50 oranında, Latin Amerika ve Tropikal Afrika'da daha da yüksek oranlarda bildirilmiştir. [3,4] Ülkemizde de bu paraziter enfeksiyonun nadir olmadığı bilinmektedir. Özellikle Orta ve Doğu Anadolu Bölgelerimizde az pişmiş ve çiğ et tüketiminin (çiğ köfte) yaygın olması ve muhtemel yeterince iyi yıkanmamış sebze meyve tüketimi nedeniyle enfeksiyonun yurdumuzda yaygın olduğu düşünülmektedir. [5] Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Tugal-Tutkun ve ark. OT görülme oranını %7.2 olarak bildirmişlerdir. [6]

PATOGENEZİS VE BULAŞMA YOLLARI

Toksoplazma kelimesi köken olarak Antik Yunanca'dan gelmektedir (τόξον: τόxon, "yay") + πλάσμα (plásma, "kalıplanmış şey"), "yay şeklinde" anlamına gelmektedir. T. gondii zorunlu hücre içi

protozoan bir parazittir. Doku kisti taşıyan az pişmiş domuz ve koyun eti tüketiminin ve ookistlerin bulunduğu içme suyu, toprak ve iyi temizlenmemiş sebze ve meyvelerin ana bulaş yolu olduğu düşünülmektedir. Ookistler toprakta yıllarca sağ kalabilmekte hatta bu ookistler, tarla sulama ve yağmur, kar suyu vasıtası ile topraktan içme suyu kaynaklarına karışabilmektedir. Arıtılmamış enfekte içme suları ile kişiler enfekte olabilmektedir. Ookistlerin 1 yıla yakın nemli toprakta, 54 aya kadar da soğuk sulara sağ kalabilme özelliğinde oldukları gösterilmiştir. [7] Tüm bunların dışında takizoidleri içeren pastörize edilmemiş süt ve yumurtalardan da enfeksiyon geçebilmektedir. Deniz memelilerinden de bulaş bildirilmiştir, insan dahil tüm memelileri enfekte edebilir. Ayrıca, tükürük, havada asılı sekretuar damlacıklar, sperm, kan transfüzyonu ve organ nakli ile de geçebilmesi mümkündür. [8-10] Parazitin tüm konakları için enfektif olabilen 3 ayrı morfolojik ve metabolik formu vardır: Takizoidler, bradizoidler ve ookistler. Ookistler, tüm kedi aile üyelerinin barsaklarındaki seksüel siklusun ürünüdür ve enfektif sporozoitleri serbestler. Takizoidler, aseksüel formdur, hızlı replikasyonları ile konakçı dokulara hasar verirler. Bradizoidler içeren kist formu ise, parazitin dokulardaki dormant halidir. [11] Primer kedi enfeksiyonu sırasında milyonlarca ookist dışkı ile atılır. T. gondii'nin kedilerin barsak ve barsak dışı dokularında ömür boyu kalabilecekleri düşünülmektedir. [7] Konakçı tarafından ağız yoluyla alınan ookistler hızla dokulara yerleşirler ve takizoidlere dönüşürler. Takizoidler, parazitin 2-4 mikrometre genişlik ve 4-8 mikrometre uzunlukta, kresentrik veya oval ve hızla çoğalabilen zorunlu hücre içi formudur. Konakçının hücreleri içerisinde çok hızla çoğalan bu takizoidler konakçı hücreyi parçalar ve komşu çekirdekli hücreye aktif olarak



Figür 1. Toksoplazma gondii nin yaşam döngüsü (Nature Reviews- Microbiology den uyarlanmıştır)

penetre olur. Takizoid form, güçlü host immün reaksiyonuna sebep olur ve hastalığın klinik bulguları ortaya çıkar. İmmün sistemin baskısı altında, takizoidler doku formu olan bradizoidlere dönüştürülür. Bradizoidler morfolojik olarak takizoidler ile benzerdir ancak yavaş çoğalırlar ve fonksiyonları farklıdır. [12,13] Binlerce bradizoid içeren doku kistleri pek çok organa yerleşebilse de en sık olarak retina, beyin, iskelet sistemi ve kalp kasında tespit edilebilmektedir. Toksoplazmanın yaşam döngüsü Figür 1’ te özetlenmiştir. Doku kistleri konakta yaşam boyu kalabilme potansiyeline sahiptir. İmmünkomprime hastalarda bradizoidler kistlerden serbestleşebilir, takizoidlere dönüşüp enfeksiyonun reaktivasyonuna sebep olabilir.

TOKSOPLAZMA GONDİİ – POPÜLASYON BİYOLOJİSİ

T. gondii’ ye dair genetik analizler Avrupa ve Kuzey Amerika’ daki suşların temel olarak Tip 1,2 ve 3 olarak tanımlanan 3 ayrı genotipik gruba dahil olduğunu göstermiştir. [14,15] Atipik Tip 4 ve 5 suşları ise özellikle Brezilya’ dan bildirilmiştir. Deneyel modellerde de bazı Toksoplazma suşlarının virülansının diğerlerine göre daha

fazla olduğu gösterilmiştir. Bu suşlara ‘RH tipleri’ ismi verilmiştir. Virülen olan suşların Tip 1, non-virülen suşların ise Tip 2 ve 3 olduğu gösterilmiştir. [14] Virülans konakçının türüne göre de farklılık gösterebilmektedir.

OKÜLER TOKSOPLAZMOZİS KLİNİK BULGULAR

OT sıklıkla subklinik seyirli ve asemptomatik ilerleyen bir tablo şeklindedir. Sistemik açıdan grip benzeri ateş, miyalji gibi semptomlara eşlik eden servikal lenfadenopati görülebilir. Fokal nekrotizan retinokoroiditis, OT in çoğunlukla başka bir tanısal araştırmaya gerek bırakmayabilecek kadar tipik prezentasyonu olarak bilinir ve özellikle lezyon üzerinde belirginleşen vitritis te bu lezyona eşlik edecektir. Ön kamara reaksiyonu gelişebilir, hatta nekrotizan lezyondan önce ilk bulgu olarak ta görülebilir. Her ne kadar bu tablo en sık prezentasyon olarak kabul edilse bile farklı klinik tabloların varlığı ile zaman zaman tanı koymak güçleşebilir. Hastalık tablosu akut enfeksiyon veya rekürrens olarak gelişebilir. OT sıklıkla tek gözde posterior kutbu tutar. Lezyonlar tek, çok sayıda veya pigmente



Figür 2. İyileşmiş bir retinal skarın yanında gelişmiş olan aktif koryoretinal lezyon izlenmekte. (arşivimizden)

retinal skarların yanında uydu lezyonlar şeklinde olabilir. OT in belli başlı klinik tablolarını özetleyecek olursak;

Retinokoroidit: Sıklıkla akut OT üzerinde vitreus inflamasyonunun eşlik ettiği retinal nekroz alanı olarak izlenir. Buna ek olarak komşu retinal ve koroidal dokularda diffüz inflamasyon görülür. Çoğu hastada alta yatan koroidde tutulduğundan ‘retinokoroidit’ terimi daha uygun görülmektedir ancak retina primer olarak tutulan bölgedir. Bu nedenle retinal tutulumun olmadığı durumda koroidin tutulması mümkün değildir. Aktif lezyonlar koroidit bitişiğinde gri-beyaz retinal nekroz sahaları ve buna eşlik eden vaskülit, hemoraji ve/veya vitritis birlikteliğinde izlenmektedir. İmmünkompetent olgularda aktif lezyonlar hiperpigmente skar dokusu bırakarak sıklıkla 2-4 ayda kendiliğinden iyileşir. Aktif lezyonlardaki iyileşme lezyon periferinden santrale doğru ve pigmenter değişikliklerin görülmesi ile olur. Koyun yağı presipitatları, hücre reaksiyonu, flare ve posterior sineşinin görülebildiği anterior üveit sıklıkla görülür ve nöritis de bu tabloya eşlik edebilir. Histopatolojik olarak aktif OT lezyonlarında retinal nekroz alanlarında T. gondii antijenleri tespit edilmiştir. [16,17] Düşük dereceli retinal infiltrasyondan ağır nekrotik destrüksiyona kadar değişen şiddette dış retinal katlar, retina pigment epiteli (RPE) ve koroid tutulumu izlenebilir. [18] Vaskülitik tutulum genelde venülerdir ve sıklıkta lezyona yakın sahalardadır. Ancak uzak tutulum ve arteriolitis da izlenebilir. Kyrieis plakları denilen segmental intravasküler sarı-beyaz lezyonlarla karakterize bir arteriolitis tablosu da görülebilir. [19] Akut OT lezyonları sıklıkla eski skarların bitişiğindedir ve satellit pozisyonunda rekürren atakların belirtecidirler. Oftalmologlara başvuran OT hastalarının %70 den fazlası iyileşmiş bir retinal skarın yanında gelişmiş olan aktif lezyon ile başvurumaktadırlar (Figür 2). Bu durum bu hastaların daha önceden geçirdikleri periferik koryoretinitleri fark edemeyebildikleri anlamına gelmektedir. [1]

Punktat dış retinal toksoplazmozis (PDRT): Parazit ve konakçı faktörlerinin kombinasyonunun OT in bu özellikli türünün gelişiminde etkin olduğu düşünülmektedir. Bu tablo RPE ve retinanın derin katlarında yerleşik multifokal, küçük lezyonlarla karakterizedir. Enflamasyonun retinanın dış katlarında sınırlı olması sebebiyle genellikle hiç ya da çok sınırlı oranda vitreus enflamasyonu gözlenir. Akut fazı takiben, granüler gri-beyaz lezyonlar kalır. Sıklıkla anlamlı görme azlığına yol açabilen sekonder optik nöropati gözlenir. [20,21] PDRT li hastalar genellikle genç, ilk iki dekadın içerisindeki bireylerdir. Yaklaşık yüzde 30 olguda her iki göz de tutulabilmektedir. Bazı olgularda bir gözde klasik OT lezyonu izlenirken diğer gözde PDRT izlenebilmektedir. [22]

Nöroretinitis: OT de optik sinir ödemi ve ‘yıldız şekilli’ sert eksudaların eşlik ettiği nöroretinit tablosu oldukça nadir de olsa görülebilir. [23] Kıymık hemorajiler ve papillomaküler retina dekolmanı da izlenebilir. [24] Optik sinir tutulumu oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Aktif uzak retinokoroidit en sık görülen lezyon tipidir (%43.1). Bunu jukstapapiller lezyonlar (%35.3), karışık tip (%15.7) ve izole papillit (%5.9) olan olgular izler. [25]

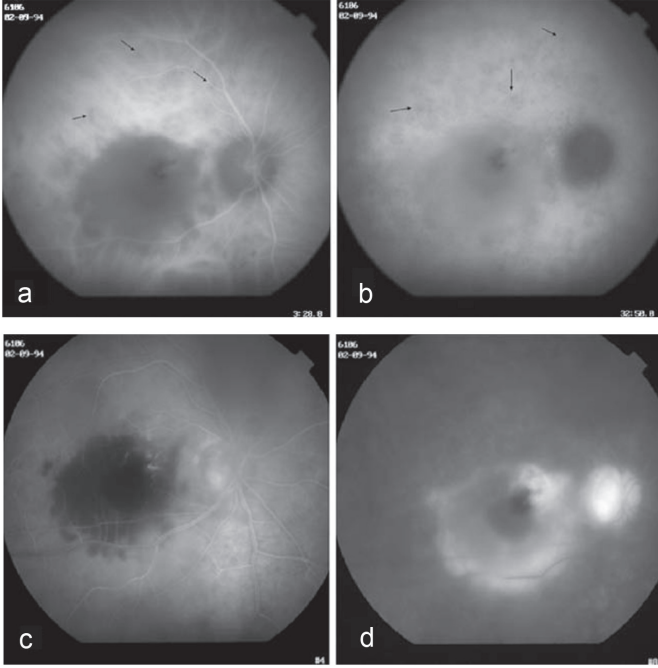
Skleritis: T. gondii nin retina dışında diğer oküler dokuları tutması hayli nadirdir. İmmünkomprime hastalarda daha sık görülebilmektedir. [26] Skleritin retinokoroidal enfeksiyöz tutulumun alttaki skleral dokuya yayılması ile olduğu düşünülmektedir.

KLİNİK SEYİR VE KOMPLİKASYONLAR

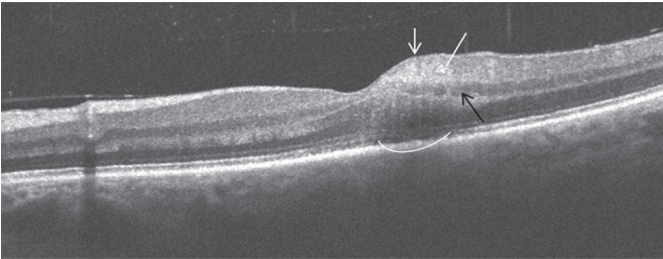
Görme keskinliğindeki (GK) azalma lezyonun lokasyonuna ve enflamasyonun şiddetine göre değişir. Başlangıçta GK makula etkilenmemiş olsa dahi vitreus reaksiyonuna bağlı olarak azalabilir. Geniş ve foveal/perifoveal lezyonlar sıklıkla kalıcı görme kayıplarına yol açarlar. Eğer santral maküler alan etkilenmemişse, oküler enfestasyon kontrol altına alınmışsa, ilişkili inflamatuvar reaksiyon genellikle çözülür ve GK normale döner. [27] Yaşlı veya immünsuprese bireylerde OT bilateral, çok merkezli ve oldukça agresif seyirli olma eğilimindedir. Bu olgularda T. gondii enfeksiyonunun erken döneminde oküler tutulumun gelişmesi eğilimi vardır. OT in diğer atipik tutulum formları (PDRT, retinal vaskülit, retinal vasküler oklüzyonlar, seröz veya yırtıklı retina dekolmanı, retinitis pigmentosa benzeyen unilateral pigmenter retinopati, nöroretinitis, optik nöropati, periferik retinal nekrozis ve skleritis) daha sıklıkla görülür. [28,29] Koroidal neovaskülarizasyon, katarakt, glom, optik sinir atrofi ve retina dekolmanı uzun vadede görülebilecek oküler komplikasyonlardır. OT ile Fuchs’un heterokromik iridosikliti arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. [30-33] Rekürrenslerin, genellikle aktif lezyonun gelişiminin ilk yılında meydana geldiği gösterilmiştir. [1,34-36] Relapsların nedeni halen tam olarak aydınlatılamamıştır ancak dormant retinal kistlerin yırtılması veya T. gondii nin periferik kanda görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. [37,38]

TANI

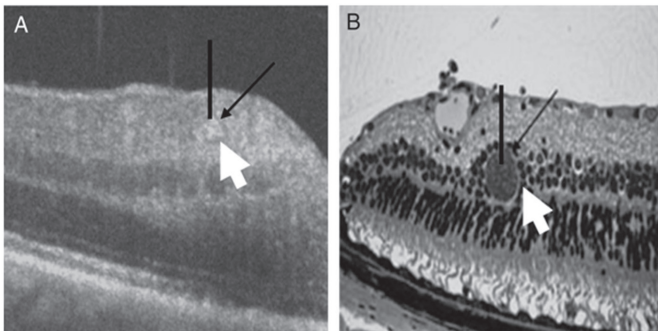
Atipik olguların varlığında güçlükle arz edebilmesine rağmen, OT in tanısı genellikle klinik olarak koyulur. T. gondii Ig G antikor varlığı akut göz enfeksiyonunun varlığını konfirme etmez ama Ig G negatifliği enfeksiyonu ekarte ettirir. Yüksek Ig G antikor titreleri akut enfeksiyondan yıllar sonra da yüksek titrelerde kalabilir ve genel popülasyonda bu antikor titreleri yüksek olarak tespit edilmektedir. [39] T. gondii spesifik IgM antikorları ise enfeksiyondan 1 hafta sonra serumda yükselmekte ve birkaç ay içinde azalmaktadırlar. Ancak akut enfeksiyondan yıllar sonra bile IgM seropozitifliği olabildiği bilinmektedir. OT patolojik olarak biyopsi uygulanan kistlerin hematoksilen eozin ile boyanması, immünohistokimyasal metodlar (monoklonal ve poliklonal antikorlar) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edilebilir. [40] Histolojik olarak OT koroidde yaygın granümatöz inflamatuvar infiltratlar ve Bruch membranındaki nekrotik alanlar gösterilebilmektedir. [41] T. gondii DNA, tipik doku kistleri histopatolojik olarak tespit edilemese bile, oküler dokularda PCR ile tespit edilebilir. [40] Hastalığın prezentasyonu atipik olduğunda OT in ayırıcı tanısının yapılmasında vitreus PCR analizinin faydalı olduğu gösterilmiştir. PCR in bir varyantı olarak RFLP metodu şiddetli atipik olgularda vitreus örneklerinden T. gondii’ nin genotipini tanımlamaya olanak sağlamaktadır. [42] Bir çalışmada OT tanısı için aköz hüme ve kan serum örneklerinde 3 biyolojik metod (immunoblotting, Gold-



Figür 3. a (erken faz) ve b (geç faz): İndosiyanin yeşili anjiyografik görüntüleme bulguları. Tüm fazlarda aktif lezyonlar hipofloresan görünümde ve aktif lezyonun etrafında çok sayıda satelit koyu renkli dotlar (oklar) izlenmekte. c (erken faz) ve d (geç faz): Erken fazda aktif retinokoroidit lezyonunda hipofloresans izlenmekte, geç fazda ise lezyon ve diskte hiperfloresans görülmekte. [46]



Figür 4. Oküler toksoplazmosis olgusu, ilk geliş optik koherens tomografik değerlendirmesi. İç retina katlarında hiperreflektif alan (beyaz ok), kistik sahalar (siyah ok), iç retina katlarında ayrı bir kist (hat), dış retina katlarında gölgelenme ve bozulma izlenmekte. [48]



Figür 5. Figür 4' te görülen kistin büyütülmüş görüntüsü (oklar). Figür 5A. Kistin hiperreflektif bir merkez (hat) ve hiporeflektif bir haloya (beyaz ok) sahip olduğu izlenmekte ve bu görünümün Toksoplazma gondii kist duvarı ile uyumlu olduğu görülüyor. Figür 5B. Figür 5A' daki optik koherens tomografi görüntüsü Figür 5B' deki fare modelindeki histolojik kesite ait görüntü ile korele olarak izlenmekte (B, National Eye Institute/National Institute of Health'in izniyle). [48]

mann-Witmer katsayısı ve PCR) karşılaştırılmıştır. Üç metodun kombine kullanımının sensitiviteyi %97 ye kadar arttırdığı gösterilmiştir. [43] PCR hızlı, uygun maliyetli, çok az bir doku örneğinden bile sonuca ulaşabilen, yüksek sensitivite ve spesivite ile T. gondii 'yi göz içi sıvılarda tespit edebilen bir tekniktir. [44,45] Tipik OT olgularına tanı koymak için rutin olarak pekçok klinikte görüntüleme yöntemleri kullanılsa bile özellikle atipik olgularla karşılaşıldığına anjiyografik değerlendirmeler önem kazanmaktadır. Atmaca ve ark yaptığı bir çalışmada OT li olguların fundus fluorescein anjiyografi (FFA) ve indosiyanin yeşili anjiyografilerini (ISY) değerlendirmişlerdir. ISY ile tüm fazlarda aktif ve inaktif retinokoroidit lezyonlarında hipofloresans izlemiştirler. İki gözde koroidal neovaskülarizasyon olduğunu bildirmişlerdir. FFA incelemede ise aktif lezyonlarda erken hipofloresans ve geç hiperfloresans gözlemiştirler. Ayrıca optik sinir başı hiperfloresansı, damarlardan sızıntılar, kılflanma ve nöoretinitis bulguları tespit ettiklerini bildirmişlerdir. [46] (Figür 3) Optik koherens tomografi (OKT) çalışmalarında ise, iç retina katlarında lezyon düzeyinde elevasyon ve artmış reflektivite, dış retina katlarının gölgelenmesi, posterior hyaloidde ayrılma, kalınlaşma ve irregüler hiperreflektivite görünümü, subretinal sıvı, fotoreseptör iç ve dış segmentlerinde bozulmalar, iç nükleer tabakada erken kistik değişiklikler, bradizoid formunda toksoplazma doku kisti izlendiği bildirilmiştir. [47,48] Takiplerde ise OKT ile 2. haftada önceki retinit alanlarında kistik değişiklikler, fotoreseptör tabakalarında ileri düzeyde bozulmalar, retina dokusunda belirgin kayıp, dış retina yapısında bozulma göstermişlerdir. [48] (Figür 4 ve 5)

TEDAVİ

İmmünokompetent bireylerde toksoplazmik retinokoroiditin tipik olarak 1-2 ay içerisinde kendiliğinden gerilemesi beklenir. OT tedavisinde amaç hastalığın süresini kısaltabilmek, enfestasyonun yarattığı enflamasyonun şiddetini ve süresini azaltmak suretiyle oluşacak olan skar dokusunun büyüklüğünü azaltmak ve rekürrenslerin olabildiğince önüne geçmektir. OT sistemik kortikosteroidler ile beraber ya da tek başına antimikrobiyal ilaçlar ile tedavi edilir. Bazı oftalmologlar tüm OT hastalarını klinik prezentasyona bakmaksızın tedavi ederken diğerleri sadece yoğun vitritis, arka kutup ve/veya optik disk yakınındaki lezyonların varlığında veya immünsuprese olgularda tedavi yoluna gitmektedirler. [49] OT tedavisinde kullanılan ilaçlar; parazitisidal, göz içerisinde konsantrere olabilen, kist duvarlarına penetre olabilen, bradizoidlere ve takizoidlere karşı etkili ve yan etki güvenliği olan özellikte olmalıdır. [50] Antibiyotiklerin büyük çoğunluğu takizoidlere etkili iken doku kistlerine karşı etkinlikleri kısıtlıdır. Primetamin (25-50 mg/gün, po, 2x1) + sulfadiazin (1 gr/gün, po, 4x1) + kortikosteroid kombinasyonu OT tedavisinde en sık kullanılan 'klasik tedavi' ya da 'üçlü ilaç tedavi' yaklaşımıdır. [8] Azitromisin (250 mg/gün, po), klindamisin, spiramisin, atovakuon (750 mg, po, 3-4 x1) ve trimetoprim-sülfometaksazol (TSM) da T. gondii tedavisinde kullanılan ajanlardır. [51,52] Aktif OT hastaları TSM (160-800 mg/gün, po, 2x1) ile efektif olarak, adjuvan klindamisin (1200 mg/gün, po, 4x1) eklenerek ya da eklenmeyerek ve/veya prednisolon ile 4-8 hafta boyunca tedavi edilebilir. TSM in klasik tedavinin yerini alabilecek etkinlik ve güvenilirlikte olduğu bildirilmektedir. [53,54] Psödomembranöz kolit ve diyare klindamisin bilinen potansiyel en sık yan etkileri olarak bildirilmiştir. Primetamin+azitromisin kombinasyonunun primetamin+sulfadiazin kombinasyonu kadar etkili olabildiği bir prospektif, randomize çalışmada gösterilmiştir. [55] Başka bir çalışmada 3 ilaç kombinasyonu değerlendirilmiştir; primetamin+sulfadiazin+kortikosteroid, klindamisin+sulfadiazin+kortikosteroid, TSM+kortikosteroid, inflamasyonun çözülmesinde bir fark görülmediği rapor edilmiştir. [49] Aynı araştırmacılar, bu

tedavi kombinasyonların 3 yıllık sonuçlarını da yayınlamışlar ve bu sürenin sonunda da herhangi bir fark olmadığını bildirmişlerdir. [56] Primetaminin en sık yan etkisi trombositopeni ve lökopeni ile karakterize hematolojik etkilerdir, beraberinde folinik asit kullanımının çoğu hastada bu yan etkileri engellediği düşünülmektedir. [49] Folik asitin bu noktada etkin olamayabileceği ve folinik asitin yerine kullanımının tartışılabilirliği de literatürde söz konusu olmuştur. [41]

OT tedavisinde klinik pratikte birbirinden çok farklı yaklaşımlar söz konusudur. Kortikosteroidlerin klinik bulgulara bakılmaksızın immünokompetent kişilerde kullanıldığı klinikler olduğu gibi, bu ajanları sadece anlamlı vitritis, görme kaybı, lezyonların geniş fovea ve optik disk yayımlı olması halinde kullanan klinikler de mevcuttur. Prednison en sık kullanılan (%97) kortikosteroiddir, çeşitli dozlarda ve farklı tedavi şemaları çerçevesinde (antibiyotikler ile simultane veya 3-7 gün erteleme ile başlanabilmekte) kullanılabilir. Hiç steroid tedavisi başlamayan klinikler de mevcuttur. OT'deki temel oküler hasar parazitlerin sebep olduğu intraoküler enfeksiyonun sonucu olan doku hasarıdır. Bu sebeple kortikosteroidlerin antienflamatuar etkisinin önemli olduğu düşünülmektedir ancak steroidlerin OT tedavisinde tek başına kullanımları kesinlikle önerilmemektedir. [57]

OT tedavisinde intravitreal enjeksiyonların kullanımına dair raporlar mevcuttur. Klindamisin ve deksametazonun lokal OT tedavisinde etkin olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır. [58-61] Souza ve ark. aktif toksoplazmik retinokoroiditte TSM ve deksametazonun kombine intravitreal uygulama sonuçlarını rapor etmişlerdir. [62] İki hafta içerisinde tüm gözlerde intraoküler inflamasyonun azaldığını, sonuç olarak bu kombine intravitreal tedavi yaklaşımının retinitin tüm gözlerde inaktif hale gelmesini sağladığını bildirmişlerdir.

Gebelerde OT tedavisi, anti-parazitik tedavinin fetus üzerindeki potansiyel teratojenik etkilerinin olabilesi nedeniyle önem arz etmektedir. İlk trimesterde organogenezis sebebiyle tedavi uygulanması büyük risk içermektedir. Gebelerde tedavi kararını salt oftalmolog değil kadın doğum uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve klinik farmakolog birlikte vermelidir. Kump ve ark. klasik tedaviden gebelerde kaçınılması gerektiğini, primetaminin teratojenik olduğunu, sülfadiazin ve diğer sülfonamidlerin bilirubin ensefalopatisine sebep olabileceğini bildirmişlerdir. [63] Alternatif olarak yazarlar klindamisin ve azitromisin ya da klindamisin ve atovakuon kombinasyonlarını sistemik steroid eklenerek ya da eklenmeyerek kullanılabilir seçenekler olarak sunmuşlardır. Montoya ve Remington toksoplazmozis ile enfekte gebelerin makrolid grubu antibiyotikler ile tedavi edilebileceğini önermiş, spiramisin tedavisini vurgulamışlardır. [64] Lokal tedavinin de gebelerde etkin bir seçenek olabileceği çalışmalarda vurgulanmıştır. [60-61]

Bilindiği gibi OT rekürrenslerle seyreden bir hastalıktır. Bu sebepten mevcut atağı tedavi etmek önemli olduğu kadar rekürrenslere önleyebilmek de önem arz eder. Bir çalışmada aktif retinokoroiditli 76 hastanın 5 yıllık bir izlem sonucunda rekürrens geçirme oranı %79 olarak bildirilmiştir. [1] Rekürren enfeksiyon sıklıkla eski enfeksiyonun iyileşmesinden arda kalan skarın kenarında yerleşiktir. Diğer enfeksiyonlar için sistemik kortikosteroid tedavisi alan inaktif toksoplazmik retinal skarları olan hastalarda reaktivasyon riskinin muhtemelen çok düşük olduğu düşünülmektedir. [64] Ancak yine de insanlarda etkili teorik olarak hastalık nükslerini ortadan kaldıracak kistisidal aktiviteye sahip güvenli bir ilacın araştırılması, bugüne kadar verimli olmamıştır. [64]

Zhang ve ark., 2018 yılında immünkompetan hastalarda görülen

OT'e güncel tedavi yaklaşımlarını araştırdıkları, başlangıçta 1437 makalenin analiz edildiği bir meta-analiz raporu yayınladılar. [65] Ocak 1987 ve Ekim 2017 tarihleri arasında yayınlanan çalışmalarda kullanılan antibiyotiklerin etkinlik ve güvenilirliklerini; görme keskinliği, vitreus enfeksiyonunun rezolüsyonu, rekürrens ve yan etkiler yönünden karşılaştırmışlardır. Görme keskinliğindeki artış yönünden bakıldığında antibiyotikleri en etkiliden daha az etkiye doğru sıraladıklarında sırasıyla; klindamisin, primetamin ve sülfonamidler (P-S), TSM, azitromisin ve plasebo olarak bildirmişlerdir. Semptomatik vitreus enfeksiyonu ile ilişkili aktif lezyonların azalmasında etkinlik sırası ise yine aynı şekilde klindamisin, P-S, TSM ve en az etkili olarak azitromisin bulunmuştur. Toksoplazmik koryoretinitin rekürrensinde ise en düşük rekürrens oranı sırasıyla TMS, P-S, klindamisin, azitromisin ve plasebo olarak bildirilmiştir. Yan etkilerin azaltılması bakımından sırasıyla TMS, klindamisin, P-S ve azitromisin gelmektedir. Yazarlar bu meta-analizin sonuçlarına göre, OT tedavisinde amacın parazitleri çoğaltmasını önleyerek ve inflamasyonun şiddetini azaltarak retinal hasarı durdurmak olduğunu bildirmişlerdir. İmmünkompetent bireylerde anti-toksoplazma ilaçların kortikosteroidler ile birlikte kullanımının tedavinin ana dayanağı olduğunu vurgulamışlardır. Klasik tedavinin (P-S+kortikosteroid) efektif bir tedavi yaklaşımı olduğu ancak ilaç toksisitesi ve alerjisi yönünden ciddi riskler taşıdığını belirtmişlerdir. Meta-analiz raporuna göre OT tedavisinde antibiyotik kullanımı akılcıdır ancak en iyi tedavinin hangisi olduğu konusunda halen bir konsensusa varılamamıştır. Ancak bu çalışmanın sonucunda vurgulanan odur ki; özellikle OT'de çok önemli bir özellik olan rekürrenslere önlenmesi konusundaki etkinliği de göz önünde bulundurularak TMS özellikle P-S intoleran olgularda veya bu kombinasyona ulaşılmamasının mümkün olmadığı durumlarda en uygun alternatif olarak düşünülmektedir. [65] Amerikan Göz Bilimleri Akademisi rekürrenslere önlemek için uzun dönem TMS (800/160 mg, 3 günde 1) profilaksisini önermişlerdir. LASIK ve FAKO cerrahilerinden sonra da rekürrenslere olabileceğini bildirmişler, cerrahiden 2 gün önce ve sonrasında 1 hafta devam edecek şekilde aynı tedaviyi önermişlerdir. [66]

KONJENİTAL OKÜLER TOKSOPLAZMOZİS

Konjenital toksoplazmozis T gondii'nin transplasental olarak geçişi sonucunda oluşan bir enfeksiyondur. Sadece gebelikte edinilen Toksoplazma enfeksiyonu bebekte enfeksiyona yol açabilir. Annedeki kronik enfeksiyon konjenital toksoplazmozise yol açmaz. Klasik triadı; serebral kalsifikasyon, konvülsiyon ve koryoretinittir. Konjenital toksoplazmozisin OT epidemiyolojisinde ayrı bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Konjenital enfeksiyonun insidansı dünya üzerinde farklı lokasyonlardan farklı oranlarda rapor edilmiştir. ABD'den 10 000 canlı doğumda 1, Avrupa'nın farklı bölgelerinden 1/10 000-1/1000 ve Brezilya'dan 1/770 oranında bildirilmiştir. [67-69] Konjenital toksoplazmozis riski 3. trimesterde daha yüksektir, ancak sistemik manifestasyonların tutulum ilk trimesterde olduğunda çok daha ağır olduğu düşünülmektedir. [70] Ancak atipik genomik suşlarla olan enfeksiyonda fetal enfeksiyonun daha şiddetli olduğu düşünülmekte ve bu suşlarla üçüncü trimesterde de şiddetli fetal enfeksiyonun meydana geldiği bildirilmektedir. [71] Enfekte yenidoğanlarda herhangi bir enfeksiyon bulgusu tespit edilememektedir. Ancak konjenital OT'li hastaların çocukluk veya daha ileri yaşlarda tespit edilebilen oftalmik muayene bulguları, geniş retinokoroidal skar görünümüne lezyonlar olabilmektedir. Özellikle bilateral ve maküler tutulumlu lezyonlar bu çocuklarda ciddi görme kayıplarına sebep olmaktadır. Retinokoroiditten sonra en sık görülen oküler patolojiler, strabismus, optik atrofi, koroidal neovaskülarizasyonlar, neovasküler glomom, ileri evrelerde traksiyonel retina dekolmanı

olarak sıralanabilir. Katarakt ve mikroftalmusta konjenital OT olgularında bildirilen oküler patolojiler arasındadır. [11] Ayırıcı tanısında retinoblastoma, toksokariyazis, Coat's hastalığı, ileri evre prematüre retinopatisine gibi olası lökokori nedenlerine dikkat edilmelidir. Tedavisinde gestasyonal yaş 30 haftanın üstünde olduğunda primetamin (1 gr) ve sülfadoksin (50 mg) acil olarak başlanmalı ve folinik asit (50 mg) ile birlikte 10 gün boyunca kullanılmalıdır. Daha erken enfeksiyonlarda, tanı koyulur koyulmaz anne spiramisin (9 milyon SI ünite/gün) ile tedavi edilmeye başlanmalıdır. Eğer amniyotik sıvıda PCR pozitif ise, spiramisin tedavisi durdurulup, primetamin ve sülfadoksin tedavisi başlanmalıdır. Doğum sonrası enfekte çocuklar primetamin (1.25 mg/kg) ve sülfadoksin (25 mg/kg) her hafta ve beraberinde folinik asit (50 mg) yine her hafta şeklinde tedavi edilmelidir. Tedavi bir yıllık planlanmalıdır, gerekirse klinisyenin direktifine göre düzenlemeler yapılabilir. [72]

SONUÇ

Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen OT tüm dünyada yaygın bir göziçi enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir. Ülkemizde de oldukça yaygın görülen bir paraziter enfeksiyon olması sebebiyle de hastalık bizler için ayrıca önem arz etmektedir. [5,6-73-81] Çoğu hastada OT kendi kendini sınırlayabilen ve tedavi gerektirmeyen düzeyde sınırlı kalabilse de hastalığın şiddetine göre meydana gelen oküler morbidite oranları da değişkenlik göstermektedir. İmmün-komprimize hastalarda gelişen OT in tedavisi konusunda ortak bir yaklaşım var iken, normal immün sistem fonksiyonu olan kişilerdeki aktif enfeksiyonların tedavi edilmesi konusundaki yaklaşımlar halen tartışmalıdır. İnsan dokularındaki kist aktivitesini inhibe edebilecek bir ajan teorik olarak hastalığın rekürrenslerini ortadan kaldıracak bir ajan maalesef ki mevcut değildir. Steroidoterapinin yanında steroid tedavisi önerilse de tek başına steroid tedavisinin fulminan seyredebileceği akılda tutulmalıdır. [81] Bugün için mevcut tedavi modalitelerinin etkinlikleri istatistiksel olarak benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu noktada OT hastalığının şiddeti, rekürrenslerin sıklığı, ilaçların yan etkileri ve ülke koşullarında ilaçların elde edilebilirlikleri göz önünde bulundurularak uygun ajanların seçimi söz konusu olabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Bosch-Driessen LEH, Berendschot T, Ongkosuwo JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 2002;109(5):869-878.
- Wilder HC. Toxoplasma chorioretinitis in adults. *Arch Ophthalmol*. 1952; 48(2):127-136.
- Dubey, J.P., Jones, J.L. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. *Int. J. Parasitol.* 2008; 38(11): 1257-1278.
- Robert-Gangneux, F., Darde, M.L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012;25(2): 264-296.
- Tekay F, Ozbek E. The seroprevalence of Toxoplasma gondii in women from Sanliurfa, a province with a high raw meatball consumption. *Turkiye Parazit Derg.* 2007;31(3):176-179.
- Tugal-Tutkun I, Corum I, Otuk B, Urgancioglu M. Active ocular toxoplasmosis in Turkish patients: a report on 109 cases. *Int Ophthalmol*. 2005;26(6):221-228.
- Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis--recent developments. *Exp Parasitol*. Jan 2010;124(1):10-25.
- Montoya, J.G., Liesenfeld, O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363(9425):1965-1976.
- Bonametti, A.M., Passos Jdo, N., da Silva, E.M., Bortoliero, A.L. Outbreak of acute toxoplasmosis transmitted thru the ingestion of ovine raw meat. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 30(1):21-25, 1996.
- Garcia, J.L., Navarro, I.T., Ogawa, L., de Oliveira RC, de Faria Garcia SM, Leite J. Seroprevalence of toxoplasmosis and ocular evaluation by Amsler grid in patients from the rural area treated at the Jaguapita county health center, Parana State, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 32(6):671-676, 1999.
- 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; 39:77-106.
- Lyons, R.E., McLeod, R., Roberts, C.W. Toxoplasma gondii tachyzoite bradyzoite interconversion. *Trends Parasitol.* 2002; 18:198-201.
- Weiss, L.M., Kim, K. The development and biology of bradyzoites of Toxoplasma gondii. *Front. Biosci.* 2000; 5:D391-D405.
- Howe DK, Sibley LD. Toxoplasma gondii comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *The Journal of infectious diseases.* 1995;172(6):1561-1566.
- Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of Toxoplasma gondii comprise a single clonal lineage. *Nature.* 1992;359(6390):82-85.
- Holland, G.N., Engstrom Jr., R.E., Glasgow, B.J., Berger, B.B., Daniels, S.A., Sidikaro, Y., et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1988;106(6): 653-667.
- Roberts, F., Mets, M.B., Ferguson, D.J., O'Grady, R., O'Grady, C., Thulliez, P., et al. Histopathological features of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119(1):51-58.
- Dutton, G.N., McMenamin, P.G., Hay, J., Cameron, S., The ultrastructural pathology of congenital murine toxoplasmic retinochoroiditis. Part II: the morphology of the inflammatory changes. *Exp. Eye Res.* 1986;43(4):545-560.
- Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013; 41(1): 95-108.
- de Souza, E.C., Casella, A.M. Clinical and tomographic features of macular punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch. Ophthalmol.* 2009;127(10): 1390-1394.
- Fujiwara, T., Machida, S., Hasegawa, Y., Tazawa, Y. Punctate outer retinal toxoplasmosis with multiple choroidal neovascularizations. *Retina* 2006;26(3):360-362.
- Doft, B.H., Gass D.M. Punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103(9): 1332-1336.
- Fish R.H., Hoskins J.C., Kline L.B. Toxoplasmosis neuroretinitis. *Ophthalmology* 1993;100(8):1177-1182.
- Miserocchi E., Modorati G., Rama, P. Atypical toxoplasmosis masquerading late occurrence of typical findings. *Eur. J. Ophthalmol.* 2009;19(6):1091-1093.
- Eckert G.U., Melamed J., Menegaz, B. Optic nerve changes in ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond.)* 2007;21(6):746-751.
- Schuman J.S., Weinberg R.S., Ferry, A.P., Guerry, R.K. Toxoplasmic scleritis. *Ophthalmology* 1988;95(10):1399-1403.
- Jasper, S., Vedula, S.S., John, S.S., John SS, Horo S, Sepah YJ, et al. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 30(4):CD007417.
- Bonfili AA, Orefice F. Toxoplasmosis. *Semin. Ophthalmol.* 2005;20(3):129-141.
- Smith JR, Cunningham ET, Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2002;13(6):387- 392.
- Toledo de Abreu M., Belfort R., Jr, Hirata, P.S. Fuchs' heterochromic cyclitis and ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1982;93(6):739-744.
- Ganesh, S.K., Sharma, S., Narayana, K.M., Biswas, J. Fuchs' heterochromic iridocyclitis following bilateral ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2004;12(1):75-77.
- La Hey, E., Baarsma, G.S. Contralateral active ocular toxoplasmosis in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1993;77(7):455-456.
- Schwab, I.R. The epidemiologic association of Fuchs' heterochromic iridocyclitis and ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1991;111(3):356-362.
- Holland, G.N., Crespi, C.M., 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;145(6):1007-1013.
- Garweg, J.G., Scherrer, J.N., Halberstadt, M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *Br. J. Ophthalmol.* 2008;92(9):1253-1256.
- Bosch-Driessen, E.H., Rothova, A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1999;128(4):421-425.
- Abreu, M.T., Belfort R., Jr., Orefice, F. Toxoplasmosis oculi. In: Orefice, F., Belfort R., Jr., eds. *Uveïtes*. Sao Paulo: Roca; 1987; pp. 211-230.
- Silveira, C., Vallochi, A.L., Rodrigues da Silva, U., 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; 95(3):396-400.
- Ongkosuwo, J.V., Bosch-Driessen, E.H., Kijlstra, A., Rothova, A. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am. J. Ophthalmol.* 1999;128(4):407-412.
- Brezin, A.P., Eguuagu, C.E., Burnier, M., Jr., Silveira C, Mahdi RM, Gazzinelli RT, et al. Identification of Toxoplasma gondii in paraffin-embedded sections by the polymerase chain reaction. *Am. J. Ophthalmol.* 1990;110(6):599-604.
- Belfort, R.N., Fernandes, B.F., Romano, A., Nose R, Cools-Lartigue J, Navajas EV, et al. Bilateral macular hemorrhage as a complication of drug-induced

anemia: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2009;3:16.

42. Grigg, M.E., Ganatra, J., Boothroyd, J.C., Margolis, T.P. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.* 2001;184(5):633–639.

43. 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;46(6):1965–1967.

44. Calderaro, A., Piccolo, G., Gorrini, C., Peruzzi S, Zerbini L, Bommezzadri S, et al. Comparison between two real-time PCR assays and a nested-PCR for the detection of *Toxoplasma gondii*. *Acta Biomed.* 2006;77(2):75–80.

45. Mahalakshmi, B., Therese, K.L., Madhavan, H.N., Biswas, J. Diagnostic value of specific local antibody production and nucleic acid amplification technique-nested polymerase chain reaction (nPCR) in clinically suspected ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2006;14(2):105–112.

46. Atmaca LS, Simsek T, Atmaca Sonmez P, Sonmez K. Fluorescein and indocyanine green angiography in ocular toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(12):1688–91.

47. Oréfice JL, Costa RA, Campos W, Calucci D, Scott IU, Oréfice F. Third-generation optical coherence tomography findings in punctate retinal toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):503–505.

48. Alwassia AA, Cho H, Adhi M, Duker JS, Bauman CR. Sequential optical coherence tomography images of retinal necrosis in acute ocular toxoplasmosis. *Retin Cases Brief Rep.* 2013;7(1):98–101.

49. Rothova, A., Buitenhuis, H.J., Meenken, C., Baarsma GS, Boen-Tan TN, de Jong PT, et al. Therapy of ocular toxoplasmosis. *Int. Ophthalmol.* 1989;13(6):415–419.

50. Garweg, J.G., Stanford, M.R. Therapy for ocular toxoplasmosis—the future. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2013;21(4): 300–305.

51. Antoniazzi, E., Guagliano, R., Meroni, V., Pezzotta, S., Bianchi, P.E. Ocular impairment of toxoplasmosis. *Parassitologia* 2008;50(1-2):35–36.

52. Pleyer, U., Torun, N., Liesenfeld, O. Ocular toxoplasmosis. *Ophthalmologe* 2007;104(7):603–615, quiz 616.

53. Opremcak, E.M., Scales, D.K., Sharpe, M.R. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1992;99(6):920–925.

54. Soheilian, M., Sadoughi, M.M., 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;112(11):1876–1882.

55. Bosch-Driessen, L.H., Verbraak, F.D., Suttrop-Schulten, M.S., 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;134(1):34–40.

56. Rothova, A., Meenken, C., Buitenhuis, H.J., Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1993;115(4):517–523.

57. Lima GS, Saraiva PG, Saraiva FP. Current Therapy of Acquired Ocular Toxoplasmosis: A Review. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015 ;31(9):511–517.

58. Martinez CE, Zhang D, Conway MD, Peyman GA. Successful management of ocular toxoplasmosis during pregnancy using combined intraocular clindamycin and dexamethasone with systemic sulfadiazine. *Int Ophthalmol.* 1998; 22(2):85–88.

59. Kishore K, Conway MD, Peyman GA. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2001; 32(3):183–192.

60. Lasave AF, Diaz-Llopis M, Muccioli C, Belfort R Jr, Arevalo JF. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four months. *Ophthalmology.* 2010; 117(9):1831–1838.

61. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment

of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2011; 118(1):134–141.

62. Souza CE, Nascimento H, Lima A, Muccioli C, Belfort R Jr. Intravitreal injection of Sulfamethoxazole and Trimethoprim Associated with Dexamethasone as an Alternative Therapy for Ocular Toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 27:1–4.

63. Kump LI, Androudi SN, Foster CS. Ocular toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005; 33(5):455–460.

64. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(4):554–566.

65. Zhang Y, Lin X, Lu F. Current treatment of ocular toxoplasmosis in immunocompetent patients: a network meta-analysis. *Acta Trop.* 2018 Sep;185:52–62.

66. <https://www.aao.org/current-insight/management-of-ocular-toxoplasmosis>

67. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med* 1994; 330(26): 1858–1863.

68. Webster JP, Lamberton PH, Donnelly CA, Torrey EF. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proc Biol Sci* 2006; 273(1589): 1023–1030.

69. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EV, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology* 2009; 116(11): 2199–2205.

70. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling. *Lancet.* 1999; 353(9167):1829–33.

71. 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.* Sep 2010;30(9):902–5.

72. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roeve-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986; 1(8475):254e6.

73. Yilmazer M, Altindis M, Cevrioglu S, Fenkci V, Aktepe O, Sirthan E. Toxoplasma, Cytomegalovirus, Rubella, Hepatitis B and Hepatitis C seropositivity rates in pregnant women who live in Afyon region. *Medical J Kocatepe.* 2004;5(2):49–53.

74. Karabulut A, Polat Y, Türk M, Balci YI. Evaluation of rubella, Toxoplasma gondii, and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. *Türk J Med Sci* 2011;41(1):159–64.

75. Sengun A, Karadag R, Karakurt A, Saricaoğlu MS, Abdik O, Hasiripi H. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* Feb 2005;13(1):45–50.

76. Ertug S, Okyay P, Turkmen M, Yuksel H. Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydin province, Turkey. *BMC Public Health* 2005;5:66.

77. Soylu M, Ozdemir G, Anli A. Pediatric uveitis in southern Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* Sep 1997;5(3):197–202.

78. Inci M, Yagmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S. The investigation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in women in the Kayseri province. *Türkiye Parazitol Derg.* 2009;33(3):191–4.

79. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(3):231–234.

80. Harma M, Harma N, Gungen N, Demir N. Toxoplasmosis in pregnant women in Sanliurfa, Southeastern Anatolia City, Turkey. *J Egypt Soc Parasitol.* Aug 2004;34(2):519–25.

81. Oray M, Ozdal PC, Cebeci Z, Kir N, Tugal-Tutkun I. Fulminant Ocular Toxoplasmosis: The Hazards of Corticosteroid Monotherapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(6):637–646.



Doç. Dr. Hande ÇELİKER ATABERK

İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul’ da tamamlamıştır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nden mezun olmuştur ve aynı fakültenin Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda ihtisasını tamamlamıştır. Mecburi hizmete başladığı 2007 yılından beri aktif olarak vitreoretinal cerrahi yapmaktadır. 2012 yılından beri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea-Behçet Polikliniği ve Prematüre Retinopatisi Birimlerinde görev yapmaktadır. Uluslararası ve ulusal alanda çok sayıda yayın, tebliğ ve ödülleri mevcuttur. Türk Oftalmoloji Derneği Uvea-Behçet Birimi aktif üyesidir.