

Aktif Oküler Toksoplazmoziste Nüks ve Sonuç Görme Keskinliğini Etkileyen Prognostik Faktörler

Prognostic Factors for Final Visual Acuity and Recurrence in Active Ocular Toxoplasmosis

Melike BALIKOĞLU¹, Pınar ÖZDAL³, Pınar ÖZDEMİR², Sevim KAVUNCU¹, Faruk ÖZTÜRK⁴

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Oküler toksoplazmozisli (OT) hastaların klinik özelliklerini, görme prognozunu, tedavinin etkinliğini tanımlamak, görme kaybı ve nüks riski altında olan hastaların profilini saptamak.

Gereç ve Yöntem: 1995-2009 tarihleri arasında Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üvea ve Behçet Birimi'nde izlenen 60 aktif OT'li hastaya ait 60 gözün oküler bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Ortalama izlem süresi 27.9 (1-88) aydı. On dokuz hastada (%31.7) aktif lezyonun olduğu gözde tipik toksoplazmozis skarı vardı. En sık rastlanan komplikasyon epiretinal membran (%13.3) idi. Elli dört hastaya (%90) 9 farklı antiparazitik tedavi uygulandı. Otuz dokuz hastaya (%65) sistemik steroid de eklendi. Tedavinin görme keskinliği ve nüks gelişimine etkisi saptanmadı. Nüks 13 hastada (%21.7) saptandı. Aktif hastalık süresi ile nüks arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.01$). Ayrıca, yaş arttıkça, ilk görme keskinliği azaldıkça, skar sayısı arttıkça son görme keskinliği azalmaktaydı. Legal körlük 8 hastada (%13.3) izlendi, en sık sebep maküler tutulumdu. Kaplan-Meier survival analizine göre 68. ayda nüks oluşumunun kümülatif olasılığı %54 idi.

Tartışma: Oküler toksoplazmozisin prognozu genellikle memnun edici olsa da, makulayı etkileyebilir ve görmeyi bozabilir. Görme prognozu için ilk görme keskinliği, yaş ve skar sayısı "risk faktörü" olarak saptanmıştır. Nüks riski hastalık süresinden etkilenmektedir ve izlem süresince artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nüks, oküler toksoplazmozis, prognoz, tedavi, risk faktörleri.

ABSTRACT

Purpose: To present ocular features, visual outcome, and efficacy of treatment in patients with ocular toxoplasmosis (OT), and to identify risk factors for visual loss and recurrence.

Materials and Methods: Ocular findings of 60 eyes (60 patients) with active OT followed at Uvea-Behçet Section in Ulucanlar Eye Education and Research Hospital between 1995-2009 were reviewed retrospectively.

Results: The mean follow-up was 27.9 (1-88) months. In 19 patients (31.7%) active lesion was accompanied with typical scar of toxoplasmosis. The most frequent complication was epiretinal membrane (13.3%). Nine different antiparasitic treatments were used in 54 (90%) 54 (90%) patients. Systemic steroids were added in 39 (65%) patients. The treatment had no effect on visual outcome and recurrences ($p=0.01$). The recurrence was observed in 13 patients (21.7%). Significant relation was found between the recurrence and duration of infection. Moreover, as age of patients and number of scar were increased, and initial visual acuity was decreased, final visual acuity was also decreased. Legal blindness was present in 8 patients (13.3%) in whom the most common cause was macular involvement. Kaplan-Meier survival analysis estimated cumulative risk of recurrence as 54% at 68 months of follow-up.

Conclusion: Although prognosis of OT is commonly satisfactory, it can affect macula and impairs visual acuity. Initial visual acuity, age, and number of scar are detected as risk factors for visual prognosis. Recurrence risk is influenced by duration of infection and increasing during the follow-up.

Key Words: Ocular toxoplasmosis, prognosis, recurrence, risk factors, treatment.

Ret-Vit 2009;17:255-262

Geliş Tarihi : 27/08/2009

Kabul Tarihi : 25/12/2009

Received : August 27, 2009

Accepted : December 25, 2009

- 1- Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara, Uz. Dr.
- 2- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi A.D., Ankara, Uz. Dr.
- 3- Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara, Doç. Dr.
- 4- Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara, Prof. Dr.

- 1- M.D. Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital Ulucanlar Ankara/TURKEY
BALIKOĞLU M., drmelkebalikoglu@yahoo.com
KAVUNCU S., sevimkavuncu@yahoo.co.uk
- 2- M.D., Hacettepe University Medical Faculty, Department of Biostatistics
Ankara/TURKEY
ÖZDEMİR P., pozdemir@hacettepe.edu.tr
- 3- M.D. Associate Professor, Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital Ulucanlar
Ankara/TURKEY
ÖZDAL P., pinarozdal@hotmail.com
- 4- M.D. Professor, Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital Ulucanlar
Ankara/TURKEY
ÖZTÜRK F., drfaruk2@yahoo.com

Correspondence: M.D., Melike BALIKOĞLU
Ministry of Health Ankara Ulucanlar Eye Hospital Ulucanlar Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Toksoplazma gondii paraziti dünya nüfusunun %13-50'sini enfekte etmektedir.¹ Enfeksiyonu takiben, parazite ait doku kistleri göz gibi çeşitli organlarda yerleşirler. Bu doku kistleri zaman zaman aktif hale geçerek primer oküler lezyona veya skarlaşmış retinokoroidal lezyonların nüksüne neden olurlar. Toksoplazmozis, immün sistemi sağlam olan kişilerde en sık arka üveit sebebidir.² Oküler toksoplazmozis (OT) tanısı genellikle serum anti-*T. gondii* immunoglobulin G (IgG) antikoru olan genç erişkinlerde fokal retinit veya retinokoroidit tespitiyle konulur. Makula sıklıkla tutulur ve görme keskinliği önemli ölçüde azalabilir.³ Görme keskinliğini azaltan diğer sebepler arasında şaşılık, mikroftalmi, katarakt, retina dekolmanı, optik atrofi, iridosiklit, nistagmus, glokom ve koroid neovaskülarizasyonu sayılabilir.⁴

Oküler toksoplazmozisin seyri, prognozu ve tedavisi ile ilgili mevcut bilgiler hala çok yeterli değildir.⁴ Çalışmamızın amacı OT'li hastalarda oküler tutulum özelliklerini, görme sonuçlarını, laboratuvar bulgularını, izlem sonuçlarını, tedavi etkinliğini irdelemek, görme kaybı ve nüks açısından risk altında olan hastaların profilini tanımlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1995-2009 tarihleri arasında Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üvea ve Behçet Birimi'nde izlenen 1116 üveit hastası arasından 73 OT (%6.5) tanısı almış hasta retrospektif olarak incelendi. Aktif OT tanısı, karakteristik fokal retinokoroidal inflamasyona ve semptomlara dayanarak konuldu. Bazı olgularda klinik tanı pozitif toksoplazmozis titresi ile desteklendi. OT tanısı kesin konulamayan, takiplere gelmeyen ve/veya inaktif retinokoroidal skara sahip olan 13 OT'li hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar yaş, cinsiyet, izlem süresi, klinik ve laboratuvar bulguları, enfeksiyonun başlangıcı ve seyri, nüks varlığı ve sayısı, retinal lezyonların sayısı ve aktif hastalık süresi yönünden değerlendirildi. Tanı anında üveit ciddiyeti⁵, pigmente retinokoroidal skar varlığı, aktif lezyon büyüklüğü ve lokalizasyonu⁶ kaydedildi. İzlem süresince medikal tedavi ve sonuçları, oküler inflamasyon süresi, oküler komplikasyonlar, nüks gelişimi ve görme sonuçları değerlendirildi.

Tablo 1: Oküler Toksoplazmozisli hastalarda aktif lezyon yerleşimi.

Aktif lezyon yeri	Frekans	%
Vasküler arkad	45	75.0
Makula	21	35.0
Optik sinire komşu	14	23.3
Diğer santral lokalizasyon	10	16.7
Periferel	15	25.0
Total	60	100.0

Primer OT her iki gözde pigmente retinokoroidal skarla ilişkili olmayan aktif kremi-beyaz fokal retinal lezyon (Resim 1), nüks OT ise herhangi bir gözde eski pigmente retinokoroidal skar varlığında aktif retinokoroidal lezyon (Resim 2) bulunması ile tanımlandı. "Geniş retinokoroidal lezyon" 3 optik disk çapından daha geniş olan lezyon, "santral lezyon" vasküler arkad içinde veya optik diskten 1 disk çapı mesafe içinde (juxtapapiller) yer alan lezyon (Resim 3,4), "periferel lezyon" ise diğer retina alanlarındaki lezyon (Resim 5) olarak tanımlandı. Daha önceki skar kenarından kaynaklanan veya skar kenarına 1 disk çapı mesafeden daha yakın olan lezyonlar "skara komşu" (satellit) lezyon (Resim 6), karşı gözde (Resim 7) veya fundus diğer bölgelerinde olan lezyonlar ise "uzak lezyon" olarak tariflendi. "Aktif hastalık süresi" ise hastanın merkezimize başvurduğu andan itibaren başlayan hastalığın aktif olduğu süre olarak hesaplandı.

Klinik olarak koyduğumuz oküler toksoplazmozis tanısı 44 hastada (%73.3) serolojik olarak da desteklendi.

Legal körlük, etkilenen gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $\leq 20/200$ olarak, oküler komplikasyon ise izlem sonunda retinokoroidal skar dışındaki kalıcı yapısal değişiklikler olarak tanımlandı. Değerlendirmede en son muayenedeki görme sonuçları dikkate alındı.

Tedavide kullanılan ajanlar azitromisin (500 mg/gün), trimetoprim-sulfametoksazol (160 mg/800 mg, 2x1), primetamin (yükleme doz 75-100 mg ilk gün, takiben 25 mg, 2x1), klindamisin (300 mg, 4x1) veya spiramisin (1.5 million IU, 2x1) idi. Primetamin alan tüm hastalara folinik asit (5 mg 3x/hafta) verildi. Antiparazitik tedaviye aktif retinit veya retinokoroidit iyileşene kadar devam edildi. Spiramisin gebelerde tercih edildi. Şiddetli vitrit ve santral lezyonu olan olgularda ilave olarak kortikosteroid tedavisi verildi. Antiparazitik tedavi uygulama-

Tablo 2: Oküler Toksoplazmozisli hastalarda saptanan komplikasyonlar.

Komplikasyon*	n=60	%
Ön segment	8	13.3
Göz içi basınç artışı	4	6.7
Arka sineşi	1	1.7
Arka segment	30	50.0
Epiretinal membran	8	13.3
Maküler ödem	7	11.7
Vitreus hemorajisi	4	6.7
Retinal vasküler tıkanıklık	2	3.3
Retina dekolmanı (eksudatif, traksiyonel)	2	3.3
Retinal iskemi	2	3.3
İnatçı vitreus opasitesi	2	3.3
Koroid neovaskülarizasyonu	2	3.3
Optik atrofi	1	1.7

*Bazı gözlerde bu komplikasyonlardan birden fazla saptandı.

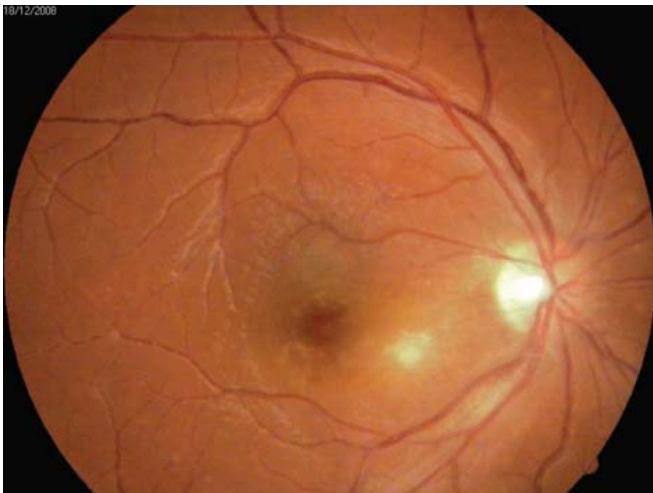


Resim 1: Geçirilmiş enfeksiyona bağlı skar lezyon olmaksızın gelişen primer oküler toksoplazmozis olgusu ve lezyona eşlik eden arteriolit (ok).

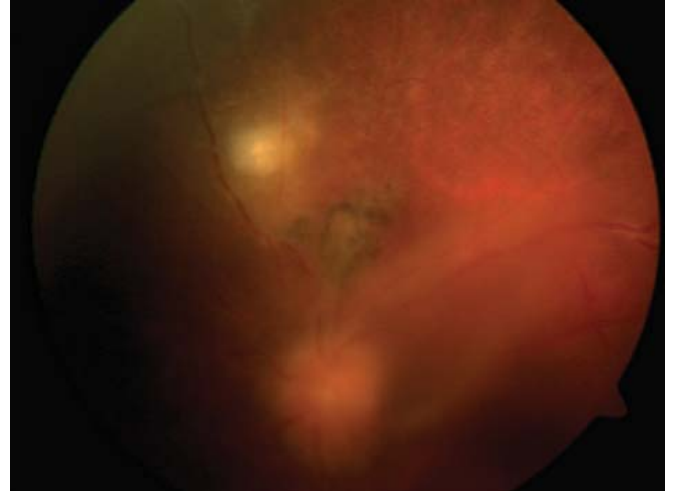
sından 48 saat sonra 0.5 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlandı ve antiparazitik tedaviden önce kesildi. Ön üveitli olgularda topikal kortikosteroid ve sikloplejik tedavi de eklendi.

Hastaların Snellen eşeline göre görme keskinliği, analiz için "logarithm of minimum angle of resolution" (logMAR) sistemi ölçümüne çevrildi.⁷

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (SPSS for windows, version 15.0; SPSS, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Nicel veriler ortalama±standart deviasyon (SD) olarak, nitel veriler ise yüzde olarak sunuldu. Gruplar arasında fark olup olmadığı nitel değişkenler için ki-kare testi ve Fisher's exact testi ile, nicel değişkenler için parametrik test varsayımları sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman's Rho Rank Correlation testiyle değerlendirildi. İzlem süresi boyunca, nüksün ortaya çıkma olasılığı Kaplan-Meier metodu ile incelendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Resim 3: Vasküler arkad içerisinde aktif lezyon.



Resim 2: Geçirilmiş oküler toksoplazmozise ait skar lezyonun yakınında gelişen aktif toksoplazma retinokoroiditi ve vitrite bağlı bulanıklığın izlendiği bir olgu.

BULGULAR

Bu çalışmaya 60 hastanın 60 gözü dahil edildi. Yirmi-iki erkek (%36.7) ve 38 kadın (%63.3) hastanın yaş ortalaması 28.0 ± 12.1 (9-64) yılı. Erkek-kadın oranı 0.58 idi. Ortalama izlem süresi 27.9 (1-88) aydı. Yaşların dağılımında üç pik izlendi (Grafik 1). Sol gözün (%58.3) daha sık etkilendiği görüldü. İki kadın hasta izlem esnasında gebeydi.

İlk muayenede toksoplazmozisin tipik inaktif korioretinal skarı her iki gözde ($n=6$, %10.0), karşı gözde ($n=6$, %10.0), ve aktif lezyonun olduğu gözde ($n=19$, %31.7) izlendi. Eski skar büyüklüğü ortalaması 0.73 ± 0.64 (0.10-2.25) disk çapıydı. Eski skar olmayan (primer OT) 29 göz (%48.3) mevcuttu. Aktif retinal lezyonların yerleşimi Tablo 1'de gösterildi. Lezyon yerleşimi vasküler arkad olan (santral alan) 45 göz (%75.0) göz mevcuttu.

Tablo 3: Aktif OT atağında tedavi rejimleri* ($n=60$).

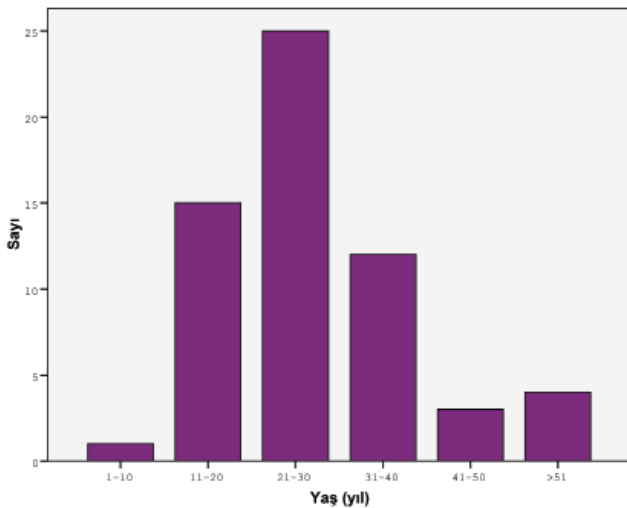
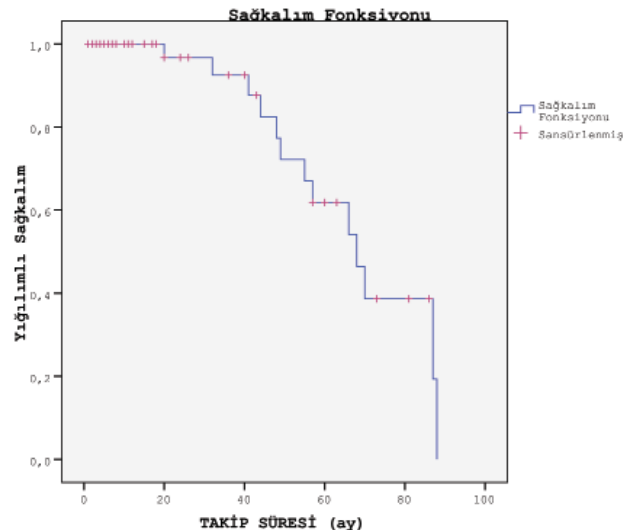
Tedavi	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Hiçbiri	6	10.0
Kombinasyon (steroid+ antiparazitik ilaç)	39	65.0
Azitromisin + trimetoprim-sülfametaksazol	28	46.7
Trimetoprim-sülfametaksazol	13	21.7
Trimetoprim-sülfametaksazol+klindamisin	5	8.3
Klindamisin	2	3.3
Azitromisin	2	3.3
Spiramisin	1	1.7
Primetamin + klindamisin	1	1.7
Primetamin	1	1.7
Trimetoprim-sülfametaksazol + primetamin	1	1.7
Total	60	100.0

Tablo 4: Çalışmamız bulgularının önceki çalışmalarla karşılaştırılması.

	Bosch-Driessen ve ark. ⁴ (2002)	Atmaca ve ark. ¹² (2004)	Tutkun ve ark. ¹⁴ (2007)	Holland GN ve ark. ³¹ (2008)	Sunulan Çalışmamız (2009)
Hasta sayısı	154	189	109	143	60
İzlem süresi (ortalama)	5.8 yıl	-	6.5 ay	7.2 yıl	2.3 yıl
Çalışma tipi	Retrospektif	Retrospektif	Retrospektif	Retrospektif	Retrospektif
Seçim kriterleri (OT)	Aktif	Aktif, inaktif	Aktif	Aktif	Aktif
Yaş (ortalama, yıl)	29.5	22.8	25.7	-	28.0
Eski skar (%)	72	73	83	77	51.7
Aynı gözde aktif lezyonla beraber eski skar (%)	43	-	51	-	41.7
Santral lezyon (%)	53	84	71	-	75
Maküler tutulum (%)	20	75	-	-	35
Lezyon büyüklüğü (Disk çapı)	-	-	≤2	-	0.5 (ortalama)
Vitritis (%)	-	100	100	-	100
Ön üveit (%)	5	100	50	-	25
Geniş retinal lezyon (%)	12	-	izlenmedi	-	izlenmedi
Aktif hastalık süresi (ay)	-	4-9	-	-	9.6
En sık komplikasyonlar	VO, ERM	OA, KNV	MPED, VO	-	ERM, MÖ
Tedavi edilen hasta (%)	78	-	100	59	90
Tedavinin GK'ne, nükse etkisi	İzlenmedi	-	-	İzlenmedi	İzlenmedi
Nüks gelişimi (%)	60	24	24	-	22
Nüks ile ilk atak arası zaman farkı	%54'ü 2 yıl içinde+	5 yıl (ortalama)	%65'i 2 yıl içinde+	-	22 ay (ortalama)
Nüksü etkileyen faktörler	İzlenmedi	-	-	Yaş, izlem süresi, aktif hastalık süresi	İzlem süresi, aktif hastalık süresi
Son GK' de azalma (%)	-	15.6	2	-	2
GK' i etkileyen faktörler	İzlenmedi	-	-	-	Yaş, ilk GK, skar sayısı
Legal körlük gelişimi (%)	19	-	-	-	13
*maküler tutulum (%)	80	-	-	-	63

OT = Oküler Toksoplazmozis, GK = Görme Keskinliği, VO = Vitreus Opasitesi, ERM = Epiretinal Membran, OA = Optik Atrofi, KNV = Koroidal Neovaskülarizasyon, MPED = Makula Pigment Epitel Değişikliği, MÖ = Maküler Ödem.

*Legal körlüğü olanlarda maküler tutulum yüzdesi.

**Grafik 1:** Oküler Toksoplazmozisli hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.**Grafik 2:** Nüks gelişiminin kümülatif olasılığının Kaplan-Meier Küvü [Nüks gelişiminin 95% güvenlik aralığı]. Sansürlenmiş gözlem izlem süresince ilk nüks atağını temsil ediyor.



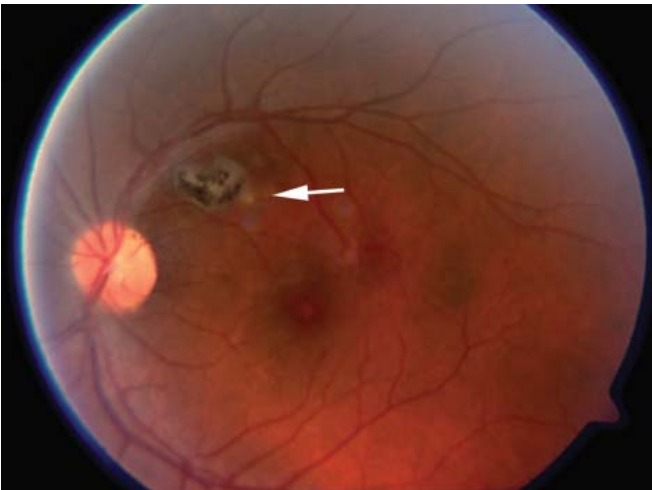
Resim 4: Optik disk komşuluğunda gelişen (juktapapiller) aktif lezyon.

Enfeksiyöz retinitin büyüklük ortalaması 0.53 ± 0.39 (0.10-2.00) disk çapıydı. Birden fazla aktif lezyon 4 gözde (%6.7) izlendi.

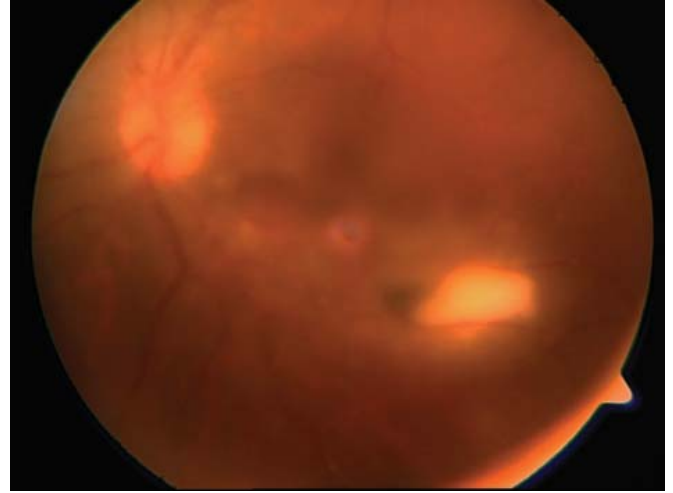
İlk muayene esnasında görme keskinliği 0.5'den iyi olan 22 (%36.7) göz, 0.1 ile 0.5 arasında olan 21 (%35.0) göz ve 0.1'den az olan 17 (%28.3) göz saptandı.

Serolojik inceleme 44 (%73.3) hastaya yapılabilirdi. İki hastada serum anti-toxo Ig M ve IgG antikorları birlikte olarak (%4.5), 42 hastada ise sadece anti-toxo IgG antikorunu (%95.5) saptandı.

Oküler komplikasyonlar Tablo 2'de gösterildi. En sık rastlanan komplikasyonlar; epiretinal membran (n=8, %13.3), maküler ödem (n=7, %11.7) ve vitreus hemorajisi n=4, %6.7) idi. İlk muayene esnasında tüm gözlerde değişen derecelerde vitrit ve 15 gözde (%25.0) ek olarak ön üveit izlendi. OT'li hastalarda tanı esnasında artmış göz içi basıncı (GİB) ve mutton-fat keratik presipitatlar dörder hastada (%6.7) saptandı. Kistoid maküler ödem 7 gözde (%11.7) ve papillit 7 gözde (%11.7) gözlemlendi. Tüm



Resim 6: Skar alt kenarında çok küçük aktivasyon (satellit) (ok).

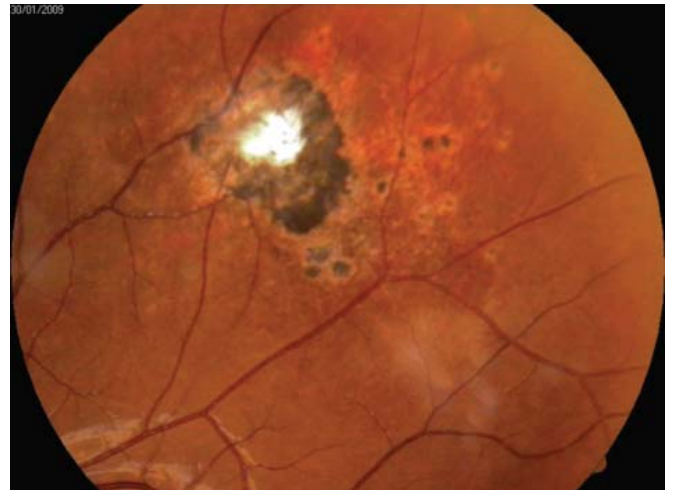


Resim 5: Periferik lezyon, vitrite bağlı bulanıklığın izlendiği bir olgu.

papillit izlenen gözlerde aktif lezyon juktapapiller yerleşimliydi. Öte yandan, geniş retinal lezyon, şaşılık, nistagmus, mikroftalmus, iridik granülom, heterokromi, sklerit veya segmental iris atrofisi izlenmedi.

Aktif OT'li hastaların tedavileri Tablo 3'de gösterildi. Santral lezyonların tedavisinde kombine yaklaşımlar tercih edildi. Otuz-dokuz hastaya (%65) antiparazitik tedavi başlandıktan sonra hastalığın seyrine bakılarak kısa süreli oral prednizolon tedavisi başlandı. Lezyonun başlangıçtaki durumuna (retinokoroidit alanlarının artış veya azalışı) ve büyüklüğüne bağlı olarak ortalama tedavi süresi 7.5 ± 4.9 (2-24) haftaydı.

Nüks OT 13 hastada (%21.7) saptandı. Bu hastaların ortalama yaşı 27.4 ± 10.2 (12-50) yılıydı. İzlem süresince 11 hastada bir atak, 2 hastada iki atak izlendi. Nükslerin 6'sı (%46.2) daha önceki lezyona komşu (satellit), 7'si (%53.8) ise daha önceden etkilenmemiş farklı retinal alanlarda (6 hastada aynı, 1 hastada karşı gözde) saptandı. Nüks ile ilk atak arasındaki süre ortalaması 21.5 ± 13.2 (3-46) aydı. Ortalama nüks oranı 0.25



Resim 7: Resim 3 de sağ gözünde santral yerleşimli aktif toksoplazma lezyonu olan olgunun sol göz retina periferindeki skar lezyon.



Resim 8: Legal körlüğe sebep olan, maküler tutulumlu toksoplazmozis skar lezyonu.

(0-2) nüks/kişiydi. Tek atak geçiren olgular çıkarıldığında nüks oranı 1.2 nüks/kişiydi. Yaş, cinsiyet, total lezyon sayısı, aktif hastalık süresi, aktif lezyon ve skar büyüklüğü, aktif lezyon ve skar lokalizasyonu, skar sayısı, nüks varlığı, tedavi süresi, antibiyotik ve steroid tedavisi, ilk ve son görme keskinliğinin nüks üzerine etkisi saptanmadı ($p > 0.05$, Mann Whitney U, ki-kare testi ve Fisher's exact testi). Sadece aktif hastalık süresi ile nüks arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p = 0.01$, Mann-Whitney U Testi). Nüks olan hastalarda aktif hastalık süresi daha uzundu.

İzlem süresi arttıkça nüks sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$, Mann-Whitney U Testi). İlk nüks oluşumunun kümülatif olasılığı Kaplan-Meier eğrisi ile gösterildi (Grafik 2).

Son görme keskinliği 0.5'den fazla olan 43 (%71.7) göz, 0.1 ila 0.5 arasında olan 13 (%21.7) ve 0.1'den az olan 4 (%6.7) göz saptandı. İzlem süresince görme keskinliği azalan bir göz (%1.7) mevcuttu. Bu hastada da lezyon makula yerleşimliydi. Cinsiyetin, total lezyon sayısının, aktif hastalık süresinin, aktif lezyon ve skar büyüklüğünün, aktif lezyon ve skar lokalizasyonunun, nüks varlığının, tedavi süresinin, antibiyotik ve steroid tedavisinin son görme keskinliği üzerine etkisi olmadığı gösterildi. ($p > 0.05$, Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testi). Öte yandan yaş ($r = 0.27$, $p = 0.041$), ilk görme keskinliği ($r = 0.51$, $p < 0.001$), skar sayısı ($r = 0.53$, $p = 0.002$) ile son görme keskinliği arasında önemli bir ilişki bulundu. Yaş arttıkça, ilk görme keskinliği azaldıkça ve skar sayısı arttıkça son görme keskinliği azalmaktaydı (Spearman's Rho Rank Correlation testi).

Legal körlük 8 hastada (%13.3) izlendi. Legal körlüğün en sık sebebi lezyonun maküler yerleşimli olmasıydı (5 hasta, %62.5), (Resim 8). Traksiyonel retina dekolmanı (1 hasta, %12.5), epiretinal membran (1 hasta, %12.5) ve optik atrofi (1 hasta, %12.5) diğer nedenlerdi.

TARTIŞMA

Oküler toksoplazmozis immün sistemi normal kişilerde en sık enfeksiyöz retinokoroidal inflamasyon sebebidir.² Hastalığa bağlı görme kaybı ilk lezyondan çok, tekrarlayıcı retinokoroidit atakları ile ilişkilidir.⁸ Bundan dolayı, nüksü ve görmeyi etkileyen risk faktörlerini tanımlamak önemlidir.

Toksoplazma retinokoroidal lezyonlarının çoğunlukla konjenital enfeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.⁹ Öte yandan, güney Brezilya ve Fransa'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kazanılmış OT insidansının sanıldığından daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{10,11} Bizim ülkemizde ise Atmaca ve ark. hastalığın konjenital formunun kazanılmış olandan daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir.¹² Sistemik belirtilerin ve serolojik olarak akut toksoplazma enfeksiyonunun bulunmamasına rağmen eski skar varlığı çoğu OT'li hastada konjenital enfeksiyon lehine düşünülmektedir.⁴

Latent kistlerin yeniden aktivasyonu ve yeni retinokoroidal lezyonların oluşumu, 6-8 hafta süren görme kaybı ve bazen ağrının da eşlik ettiği ataklar şeklinde kendini gösterir. Bu aktivasyonun çoğunlukla 10-40 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir.¹³ Bizim serimizde ise daha önceki çalışmalara^{8,9,12-14} benzer şekilde hastaların yaş ortalaması 28 yıl olup % 86.6'sı 10-40 yaş arasındaydı ve ortalama aktif hastalık süresi ise 2.4 aydı. Oküler toksoplazmozis yaşlı hastalarda daha şiddetli, çok sayıda ve/veya geniş aktif lezyonlar, yüksek GİB ve granülomatöz ön segment inflamasyonu şeklinde karşımıza çıkabilir. Yaşlı hastalardaki kötü prognoz sebebinin hücresel immün sistemin zayıflaması olduğu düşünülmektedir.¹⁴ Bu çalışmada 4 hasta (%6.7) 50 yaşın üzerindediydi ve klinik seyir ise tipik OT'le uyumluydu.

Bir çok çalışmada OT lezyonlarının tam lokalizasyonu bildirilmemiştir.^{8,9,15} Öte yandan bazı çalışmalarda ise primer OT'li olguların %33-67'sinin santral yerleşimli olduğu gösterilmiştir.^{4,16} Bizim serimizde ise primer lezyonların %88.9'unun santral yerleşimli olduğu, santral lezyonların (%75) periferik lezyonlardan daha fazla olduğu ve aktif lezyonların genellikle tek (%93.3) ve iki disk çapından küçük olduğu (%96.7) olduğu saptanmıştır. Genelde periferik lezyonların sıklığının daha az saptanmasının nedeni bu lezyonların belirti vermemesi olabilir.⁴

Westfall ve ark. GİB yükselmesinden sorumlu faktörlerin bilinmediğini fakat ön kamaradaki hücresel cevabın artışıyla ilişkili olabileceğini ve medikal tedaviyle düzelebileceğini belirtmişlerdir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da GİB yükselmesi %6.7 oranında tespit edilmiş ve medikal tedaviye cevap vermiştir.

Folk ve Lobes¹⁸ 6 toksoplazmik papillit, Perkins¹⁹ %11.1 oranında toksoplazmik papillit ve optik atrofi, Atmaca ve ark.¹² ise %3 oranında papillit bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise papillit %11.7, optik atrofi %1.7 oranında izlenmiştir. Papillit olan tüm gözlerde aktif lezyon yerleşimi optik disk komşuluğunda (juktapapiller) olmuştur.

Theodossiadis ve ark. floresein anjiyografi (FA) rutin yapıldığında akut toksoplazmik retinokoroiditli hastalarda retinal vasküler tutulumun %100 olduğunu saptamışlardır.²⁰ Öte yandan Atmaca ve ark. retinal vasküler floresein sızıntısının %33 olduğunu bildirmişlerdir.²¹ Ayrıca indosiyanın yeşili anjiyografinin (İYA) fundus muayenesi ve FA'ya göre daha geniş retinokoroidal tutulumu gösterdiği düşünülmektedir.^{21,22} Bizim serimizde ise OT'li hastalara rutin olarak FA ve/veya İYA uygulanmadığı için retinal vasküler tutulumu olan olguların bir kısmı gözden kaçmış olabilmekle birlikte vaskülit %13.3 ve retinal vasküler tıkanıklık %3.3 oranında saptanmıştır.

Toksoplazmik retinokoroidit için antibiyotik tedavisinin etkinliği net değildir. Küçük periferik lezyonlar genellikle kendiliğinden iyileştiği için tedavi edilmez. Ancak, konjenital hastalarda periferdeki herhangi bir lezyonun görme üzerine indirekt etkisi nedeniyle mutlaka tedavi edilmesi gerektiği bildirilmektedir.²³ Santral lezyonların tedavisinde ise kombine tedavi uygulanır. Kortikosteroid tek başına verildiğinde konakçı savunmasını bozduğu için şiddetli hasara yol açan *T. gondii* enfeksiyonuna neden olur.²⁴ Oküler toksoplazmozis tedavisinde tercih edilen antibiyotikler çok çeşitlidir. Tedavideki bir sorun ise, sistemik antibiyotik tedavisinin yan etkileri nedeniyle tolere edilemeyebilmesidir.^{25,26} Bizim serimizde 54 (%90) hastaya 9 farklı antiparazitik tedavi ve antiparazitik tedaviye başladıktan sonra 39 (%65.0) hastaya da ek sistemik steroid tedavisi başlanmış ve sistemik tedaviyi tolere edemeyen hasta olmamıştır. Bosch-Driessen ve ark.⁴ antiparazitik ve steroid tedavisinin görme prognozu üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Öte yandan, Mc Auley J ve ark. konjenital OT'de uzun süreli antiparazitik ilaç tedavisinin nüks oranını azalttığını göstermişlerdir.²⁷ Çalışmamızda ise antiparazitik ve steroid tedavisinin görme prognozu üzerine etkisi gözlenmemiş olup, tedavi sonrası inflamatuvar aktivitenin çözülmesine ve retinokoroidal lezyonun küçülmesine rağmen tedavinin nüks gelişimine etkisi olmadığı izlenmiştir. Ama yine de değerlendirme yaparken bu üç çalışmanın retrospektif olduğu ve kontrol grubunun olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.^{4,27}

Çalışmamızda nüks oranı (%22) literatürdekilere göre (%40-79) daha az olarak bulunmuştur.^{4,8,28,29} Nüks oranındaki bu düşüklük farklı patojeniteye ve farklı tedavi duyarlılığına sahip farklı *T. gondii* zincirlerinin varlığı, farklı büyüklükte olan seriler, farklı nüfuslar ve farklı izlem sürelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda skarlı olan gözlerde nükse daha fazla rastlanmıştır. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde satelit şeklinde nüks oluşumu (%46.2) daha sık izlenmiştir.^{4,6,8,12,14,30} Nüks oranının izlem süresi uzadıkça artması ve tedavinin nükse etkisinin olmaması literatürle uyumlu bulgulardır.^{4,31} Holland ve ark. nüks riskinin hasta yaşından ve aktif hastalık süresinden etkilendiğini göstermişlerdir.³¹ Bizim serimizde ise nüks gelişimini etkileyen tek faktör aktif hastalık süresi olmuştur.

Bu çalışmada yapılan Kaplan-Meier analizi nüks gelişme oranının izlem süresi uzadıkça arttığını ve tahmini kümülatif nüks riskinin 24. ayda %3 iken, 68. ayda %54 olduğunu göstermektedir. Öte yandan, Bosch-Driessen ve ark.⁴ 2 yıl içindeki nüks riskini 57%, Tugal-Tutkun ve ark.¹⁴ ise %65 olarak bildirmişlerdir. Oranımızın daha düşük olması ise serimizdeki olgu sayısının ve nüks oranının daha düşük olmasına bağlanmıştır. Çalışmamız bulgularının önceki çalışmalarla karşılaştırılması tablo şeklinde gösterilmiştir (Tablo 4).

Bazı çalışmalar OT'li hastalarda uzun dönem görme prognozunun başlangıçtaki lezyonun şiddetine ve lokalizasyonuna, inflamatuvar aktivitenin nüksüne veya yeni lezyonların oluşumuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir.^{13,24} Bizim çalışmamızda ise görme prognozu ilk görme keskinliğinden, yaştan ve skar sayısından etkilenmiştir.

Bosch-Driessen ve ark.⁴ tüm OT'li hastaların %24'ünde, Friedman ve Knox⁸ ise %41'inde legal körlük saptamışlardır. Bizim serimizde ise bu oran %13.3 olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak bu hastaların %62.5'unda lezyonun makula yerleşimli olduğu tespit edilmiştir.^{32,33}

Sonuç olarak, görme prognozu için ilk görme keskinliği, yaş ve skar sayısı "risk faktörü" olarak saptanmıştır. Diğer yandan tedavinin görme prognozuna etkisinin olmadığı da tespit edilmiştir. Nüks oluşumu ve sayısının izlem süresi ile arttığı, aktif hastalık süresi dışındaki diğer faktörlerin ise nüks oluşumuna etkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları yüksek risk altındaki hastaları tanımlamaya yardımcı olabilir. Toksoplazmik retinokoroiditli hastalarda nüks ve görme kaybı açısından risk faktörlerini saptamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, et al.: Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. Am J Epidemiol. 2001;154:357-365.
2. Holland GN.: Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. Am J Ophthalmol. 2003;136:973-988.
3. Scherrer J, Iliev ME, Halberstadt M, et al.: Visual function in human ocular toxoplasmosis. Br J Ophthalmol. 2006;91:233-236.
4. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, et al.: Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. Ophthalmology. 2002;109:869-878.
5. Nussenblatt NB, Whitcup SM, Palestine AG.: Uveitis: fundamentals and clinical practice, Vol. 1. St Louis: Mosby, 1996.
6. Holland GN, O'Connor GR, Belfort R Jr, et al.: Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. Ocular Infection and Immunity. St. Louis, MO: Mosby. 1996;1183-223.
7. Holladay JT.: Visual acuity measurements. J Cataract Refract Surg. 2004;30:287-290.
8. Friedmann CT, Knox DL.: Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. Arch Ophthalmol. 1969;81:481-493.
9. Gilbert RE, Dunn DT, Lightman S, et al.: Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. Epidemiol Infect. 1999;123:283-289.
10. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D, et al.: An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. Am J Ophthalmol. 1992;114:136-144.

11. Delair E, Monnet D, Grabar S, et al.: Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:851-855.
12. Atmaca LS, Simsek T, Batioglu F.: Clinical features and prognosis in ocular toxoplasmosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48:386-391.
13. Rothova A.: Ocular involvement in toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:371-377.
14. Tugal-Tutkun I, Corum I, Otük B, et al. Active ocular toxoplasmosis in Turkish patients: a report on 109 cases. *Int Ophthalmol.* 2005;26:221-228.
15. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H.: Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet.* 1986;1:254-256.
16. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, et al.: Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology.* 1998;105:1032-1037.
17. Westfall AC, Lauer AK, Suhler EB, et al.: Toxoplasmosis retinochoroiditis and elevated intraocular pressure: a retrospective study. *J Glaucoma.* 2005;14:3-10.
18. Folk JC, Lobes LA.: Presumed toxoplasmic papillitis. *Ophthalmology.* 1984;91:64-67.
19. Perkins ES.: Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 1973;57:1-17.
20. Theodossiadis P, Kokolakis S, Ladas I, et al.: Retinal vascular involvement in acute toxoplasmic retinochoroiditis. *Int Ophthalmol.* 1995;19:19-24.
21. Atmaca LS, Simsek T, Atmaca Sonmez P, et al.: Fluorescein and indocyanine green angiography in ocular toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:1688-1691.
22. Auer C, Bernasconi O, Herbort CP.: Indocyanine green angiography features in toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina.* 1999;19:22-29.
23. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, et al.: Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:309-324.
24. Holland GN, Lewis KG.: An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:102-114.
25. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, et al.: Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:517-523.
26. Iaccheri B, Fiore T, Papadaki T, et al.: Adverse drug reactions to treatments for ocular toxoplasmosis: a retrospective chart review. *Clin Ther.* 2008;30:2069-2074.
27. McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al.: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis.* 1994;18:38-72.
28. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al.: Therapy of ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol.* 1989;13:415-419.
29. Garweg JG, Scherrer JN, Halberstadt M.: Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1253-1256.
30. Holland GN.: Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1-17.
31. Holland GN, Crespi CM, ten Dam-van Loon N, et al.: Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:1007-1013.
32. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, et al.: Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 1999;106:1554-1563.
33. Bosch-Driessen EH, Karimi S, Stilma JS, et al.: Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2000;107:36-40.