

Aktif Oküler Toksoplazmozisli Hastalarda Trimetoprim-Sülfametoksazol, Spiramisin, Klindamisin ve Prednizolon Tedavisinin Etkinlik ve Güvenilirliği

Efficacy and Safety of Trimethoprim-Sulphamethoxazole, Spiramycin, Clindamycin, and Prednisolone Combination Therapy in Patients with Active Ocular Toxoplasmosis

Dr. Hidayet ERDÖL,^a
Dr. Adem TÜRK,^a
Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU,^a
Dr. Neşe KAKLIKKAYA,^b
Dr. Nurettin AKYOL^a

^aGöz Hastalıkları AD,
^bMikrobiyoloji ve
Klinik Mikrobiyoloji AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 31.01.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Adem TÜRK
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
doktorademturk@yahoo.com

ÖZET Amaç: Oküler toksoplazmozis, enfeksiyöz üveitlerin sıkça karşılaşılan bir nedenidir. Hastalığın tedavisindeki önemli bir amaç nüks gelişiminin önlenmesidir. Ancak günümüzde nüksleri önleyen etkili bir tedavi kombinasyonu elde edilememiştir. Bu çalışmada farklı bir tedavi kombinasyonundan elde edilen sonuçların sunulması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Tek taraflı aktif toksoplazmik retinokoroiditi bulunan toplam 28 hastaya trimetoprim-sülfametoksazol, spiramisin, klindamisin ve prednizolon tedavisi uygulandı. Bu hastaların 16'sında eski oküler toksoplazmozise bağlı retinal skar bulunmaktaydı. Tedavi öncesi ve tedavinin kesilmesinden sonraki hastalara ait görme keskinliği ve toksoplazmik lezyon boyutları değerlendirildi. Uzun süreli takip periyodunda tedaviye bağlı görülen yan etkiler ve hastalığın nüks etme oranları da değerlendirildi. **Bulgular:** Ortalama takip süresi 44.3 ± 27.6 ay idi. Tüm hastalara ait logMAR skalasına göre görme keskinliği ortalaması tedavi öncesinde 0.73 ± 0.84 , tedavi sonrasında 0.50 ± 0.88 idi. Tedavi sonrası tüm hastalara ait lezyon boyutlarında azalma gözlemlendi ve tedaviden iki yıl sonra nüks gelişen 3 (%10.7) olgu dışında yeni bir atak gelişmedi. İki (%7.1) olguda gelişen hafif düzeyli gastrointestinal şikayetler dışında hiç bir olguda tedaviye bağlı ciddi bir yan etki görülmedi. **Sonuç:** Çalışmada bahsedilen tedavi kombinasyonu hastalar tarafından iyi tolere edilebilmiş ve tedavi edilen olgularda nispeten düşük nüks oranı tespit edilmiştir. Bahsedilen tedavi kombinasyonu aktif oküler toksoplazmozisin tedavisinde etkili bir alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Klindamisin; nüks; oküler toksoplazmozis; prednizolon; spiramisin; tedavi; trimetoprim, sülfametoksazol

ABSTRACT Objective: Ocular toxoplasmosis is a frequently encountered cause of infectious uveitis; in the treatment of this disease the significant objective is to prevent recurrences. However, as of today there is no available effective combination therapy that would allow for the elimination of recurrences. In this study we aimed at presenting the results obtained with a different treatment combination. **Material and Methods:** A total 28 patients with unilateral active toxoplasma retinochoroiditis were prescribed a combination of trimethoprim-sulphamethoxazole, spiramycin, clindamycin, and prednisolone; 16 of these patients had retinal scars due to previous ocular toxoplasmosis whereas the. Visual acuities and toxoplasmic lesion dimensions of the patients were evaluated both before the treatment and after the cessation of the treatment. The treatment related side effects and recurrence rates in the long-term follow-up were also evaluated. **Results:** Mean follow-up period was 44.3 ± 27.6 months. In all patients, the mean values of visual acuity in logMAR scale were 0.73 ± 0.84 before the treatment and 0.50 ± 0.88 after the treatment, respectively. Following the treatment, lesion size decreased in all patients; recurrences occurred in only 3 (10.7%) patients after the second year of the treatment. No severe adverse effects were observed in the patients during the treatment, only 2 (7.1%) patients had mild gastrointestinal symptoms. **Conclusion:** This treatment combination can be an effective alternative in the treatment of active ocular toxoplasmosis with its reasonable tolerability and relatively less recurrence rates.

Key Words: Clindamycin; ocular toxoplasmosis; prednisolone; recurrence; spiramycin; treatment; trimethoprim sulphamethoxazole

Oküler toksoplazmozis (OT), insanlarda en yaygın görülen enfeksiyona bağlı arka üveit nedenidir. *Toxoplasma Gondii* olarak adlandırılan zorunlu hücre içi parazitinin neden olduğu bu hastalık birincil ya da tekrarlamaya şeklinde ortaya çıkabilmektedir.¹⁻⁵

Hastalığın göz bulguları değişiklik gösterebilmektedir. Sıklıkla arka kutup retinayı tek ya da birkaç adet lezyonlar şeklinde etkilemektedir. Hastalık en sık olarak retinokoroidit şeklinde klinik bulgu vermekte ve genellikle skar bırakarak düzelmektedir. Ön üveit eşliğinde de karşımıza çıkabilen bu hastalık, tipik olmayan klinik bulgular da sergileyebilmektedir.^{1,3,5}

Toksoplazmik enfeksiyonların tedavisi etken patojene yönelik bazı ilaçlarla birlikte verilen kortikosteroidlerden oluşmaktadır. Tedavide seçilebilen ilaçlar arasında primetamin, sülfadiazin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), spiramisin, azitromisin, atovakuon, tetrasiklin ve minosiklin sayılabilir. Bu ilaçların birçoğunun bir araya gelmesinden oluşan çeşitli kombinasyonlar OT'nin tedavisinde kullanılabilir-se de bazı yazarlar tedavisiz takibi uygun görmektedir.⁶⁻¹⁰

OT'nin tedavisindeki en büyük sorun hastalığın tekrarlamasının önlenememesidir. Kısa süreli tedavilerde görülen tekrarlamaya oranları %10-79 arasında değişmektedir.^{1,7,11-13} Hastalığın tekrarlaması sıklıkla ilk birkaç yılda görülmekte ve aradan geçen süreyle birlikte ortaya çıkma ihtimali azalmaktadır.^{1,6,7} Yapılan bir çalışmada uzun süreli tedavilerin hastalığın tekrarlamaya ihtimalini azalttığı bildirilmiştir.¹⁴ Araştırmacıların çoğu yukarıda geçen ilaçlardan oluşan çeşitli kombinasyonların hastalığın tekrarlamaya ihtimalini azalttığını düşünmektedir.^{9,12-19}

Bu çalışmada farklı bir ilaç grubunun OT tedavisindeki etkisi ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Üvea biriminde 1991-2006 yılları arasında gerçek-

leştirildi. Çalışmada Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk gözetildi.

Çalışmaya tek ya da birçok odakta yerleşim gösteren aktif OT'li olgular dahil edildi. Çalışmaya katılım kriteri olarak tüm hastalarda 16 yaşından büyük olma, immün sistemlerinin sağlıklı olması ve sistemik toksoplazmozis bulgularının bulunmaması şartları arandı. Ayrıca iki yıldan daha az süreyle takip edilen ya da tedavilerini düzenli olarak kullanamamış olan olgular da çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların tam teşekküllü göz muayeneleri yapılarak, görme keskinlikleri, ön kamara ve vitredeki inflamasyon düzeyleri, göz içi basıncı değerleri ve fundustaki lezyon boyutları kaydedildi. Sistemik muayeneden geçirilen olguların serum anti *T. gondii* IgG ve IgM düzeyleri incelendi. Oküler toksoplazmozis tanısı Holland ve ark. tarafından tarif edilen klinik kriterlere dayalı olarak konuldu.¹ Hastaların ön kamara ve vitresindeki inflamatuvar reaksiyonlar Kanski dereceleme sistemi göz önüne alınarak değerlendirildi.¹⁵

Aktif OT tanısı konulan olguların tümüne TMP-SMZ (160 mg-800 mg, altı hafta boyunca 2 x 2 tablet/gün), spiramisin (1000 mg, altı hafta boyunca 3 x 1 tablet/gün) ve klindamisin (150 mg, iki hafta boyunca 4 x 2 tablet/gün) tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavisinin 3. gününde prednizolon (1 mg/kg/gün, oral yoldan, iki hafta boyunca) tedavisi eklendi. Klinik takipleri süresince antibiyotiklere bağlı yan etki gelişmeyen tüm olgulara-klinik bulgularına bakılmaksızın-bahsedilen doz ve süre içinde aynı antibiyotik kombinasyonu uygulandı. Oral kortikosteroid tedavisi göz içi inflamasyonunun şiddetine göre en az 10 gün olmak üzere uygulanılarak, inflamasyonun gerilemesinden sonra her üç günde bir yarım tablet azaltılmak suretiyle en fazla altı hafta içerisinde kesildi.

Tedavi başlangıcı sonrası 2., 4., 6. hafta ve 3., 6., 12. ay tam teşekküllü kontrol göz muayeneleri yapılarak tedavi öncesi ön kamara ve vitreustaki inflamasyon değerleri, gözü basıncı değerleri ve fundustaki lezyon boyutu bulgularına göre kıyas-

lama yapıldı. Bundan sonraki dönemde hastalar yıllık olarak takibe alındı. Hastaların takibi esnasında tedaviye bağlı görülen yan etkiler ve yeni toksoplazmik atak gelişimi her hasta için kaydedildi.

İstatistiksel incelemede ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler “%” olarak ifade edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme düzeylerine ait verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle kontrol edilerek her iki veri grubunu birbiriyle karşılaştırmada Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki hastaların 12 (%42.9)’si erkek, 16 (%57.1)’si kadındı. Hastaların yaş ortala-

maları 29.5 ± 7.7 (17-50) idi. Serum anti *T. gondii* IgG değeri 28 (%100) hastada, anti *T. gondii* IgM değeri 2 (%7.1) hastada pozitif. Tüm kontroller esnasında hastaların göz içi basıncı değerleri normal sınırlardaydı. Çalışmadaki 16 (%57.1) hastada önceden geçirilmiş toksoplazmik koryoretinit nedeniyle retinal skar bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen olguların özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur.

Çalışma grubundaki hastaların 17 (%60.7)’sinde sol göz, 10 (%35.7)’unda sağ göz ve 1 (%3.6)’inde her iki gözde aktif OT odağı bulunmaktaydı. İlk muayenede ön kamara reaksiyonu 7 (%25), vitre reaksiyonu 21 (%75) olguda mevcuttu. Çalışmayı oluşturan 30 yaş altı 14 olgudan 13 (%92.85)’ünde, 30 yaş üstü 14 hastadan 8 (%57.14)’inde vitritis bulunmaktaydı. Vitredeki ortalama inflamasyon süresi tüm hastalar için $5.3 \pm$

TABLO 1: Çalışmaya dahil edilen oküler toksoplazmozisli olguların klinik özellikleri.

	Retinada eski skarı olmayanlar (n= 12)	Retinada eski skarı olanlar (n= 16)
Ortalama yaş (\pm SD)	25 \pm 6.8	32.8 \pm 8.1
Cinsiyet		
Erkek	2 (%16.67)	10 (%62.5)
Kadın	10 (%83.33)	6 (%37.5)
Lezyon bölgesi		
Fovea	1 (%8.3)	1 (%6.3)
Maküla	2 (%16.7)	7 (%43.8)
Perimaküler	8 (%66.7)	7 (%43.8)
Optik disk	1 (%8.3)	1 (%6.3)
Önceki atak	Yok	1 atak: 10 (%62.5) olgu 2 atak: 3 (%18.7) olgu 3 atak: 2 (%12.5) olgu \geq 4 atak: 1 (%6.3) olgu
Vitritis varlığı		
Yok:	4 (%33.3) olgu	3 (%18.8) olgu
1+:	5 (%41.7) olgu	6 (%37.5) olgu
2+:	3 (%25) olgu	5 (%31.5) olgu
3+:	Yok	2 (%12.5) olgu
Ön kamara reaksiyonu		
Yok:	7 (%58.3) olgu	14 (%87.5) olgu
1+:	3 (%25) olgu	Yok
2+:	2 (%16.7) olgu	2 (%12.5) olgu
Tedavi sonrası yeni atak	2 (%16.7) olgu	1 (%6.3) olgu
Takip süresi	44.3 \pm 18.9 ay	53.8 \pm 29.6 ay

1.6 haftaydı. Tedavi öncesi aktif lezyon boyutu bir optik diskten daha büyük olan hastaların sayısı 9 (%32.14) idi.

Çalışma grubundaki olguların tedavi öncesi logMAR skalasına göre ortalama görme keskinlikleri 0.73 ± 0.84 iken bu değer tedavinin bitiminden üç ay sonra 0.50 ± 0.88 idi. Çalışmadaki olguların tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonrası görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0.001$). Tedavi sonrası 3. ayda 18 (%64.28) hastada tedavi öncesi görme keskinliklerine göre artış, foveal lezyonu bulunan 1 (%3.57) hastada ise görme keskinliğinde azalma tespit edildi. Tedavi öncesi görme keskinliği 20/20 düzeyinde olan 9 (%32.1) olgunun ise takipleri süresince mevcut görme keskinlikleri korundu.

Tedavi periyodu boyunca hastaların hiçbirinde ciddi bir yan etki gelişmedi. Ancak 2 (%7.1) olguda görülen gastrointestinal yakınma nedeniyle klindamisin tedavileri iki haftadan önce kesilmek zorunda kalındı.

Tüm çalışma grubunun ortalama takip süresi 44.3 ± 19.06 (24-120) ay idi ve bu takip süresince hastaların sadece 3 (%10.71)'ünde OT'nin tekrarladığı görüldü. Yeni atak gelişen ikisi kadın toplam üç olgunun ortalama yaşları 31.7 (28-34) yıl idi ve ortalama nüks etme süreleri 43.3 (28-54) aydı. Olgulardaki yeni odaklar eski retinal skarın bitişiğinde gelişmişti ve bu olgular yeniden aynı tedavi protokolü ile tedavi edildi.

TARTIŞMA

OT, arka kutup retinada tek ya da çoklu odaklar şeklinde tipik olarak retinokoroidite sebep olan ve görmeyi tehdit edebilen paraziter bir hastalıktır.^{1,3,4,16,17} Literatürde OT'ye sahip olguların %72-83'ünün tek taraflı tutulumu sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki olgularda ise bu oran %96.4 olarak tespit edilmiştir.

OT için ortalama başlangıç yaşı çeşitli çalışmalarda 23-32 olarak bildirilmiştir.^{18,19} Çalışmamızda görülen ortalama başlangıç yaşı 25.0 ± 6.8 olarak bulunmuştur.

Hastalıkta immün sistemi baskılanmış bireylerde, sağlıklı bireylere nazaran daha fazla oranda çok odaklı geniş retinokoroidal lezyonlara rastlanılmaktadır.² Çalışmamızda lezyon boyutu bir optik diskten daha büyük olan hastaların oranı %32.14 olarak tespit edilmiş ve sadece bir olguda iki odaklı aktif tutulumu rastlanılmıştır. Bu durum immün sistemi bozuk olan bireylerin çalışmaya dahil edilmemiş olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda ayrıca eski retina skarı bulunan olgulardaki maküla tutulumunun (%43.8) skarı bulunmayan olgulara (%16.7) nazaran daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

OT, immün sistemi sağlıklı bireylerde retinada karakteristik skar oluşumuna yol açarak kendiliğinden düzelebilen bir hastalıktır. Ancak hastalığın tedavi edilmediği olgularda tedavi edilen olgulara nazaran daha fazla inflamasyon geliştiğinden çoğu uzman OT'li hastalara tedavi vermeyi uygun görmektedir.^{1,2,6,14,17-20}

OT'nin tedavisinde yaklaşık 20'den fazla tedavi protokolü kullanılmaktadır.^{1,2,5,7,9,18,20,21} Tedavide kullanılacak ilaç grubunun seçimi hekimin kendi tercihinine göre fark edebilmektedir. En sık olarak kullanılan tedavi protokolleri;

- 1) Pirimetamin, sülfadiazin, folinik asit ve prednizon,
- 2) Pirimetamin, sülfadiazin, klindamisin, folinik asit ve prednizon,
- 3) Pirimetamin, klindamisin, folinik asit ve prednizondur.

İlave olarak azitromisin, atovakuon ve minosiklin de OT tedavisinde kullanılabilir.^{6-8,10,14,20,22}

Pirimetamin ve sülfadiazinden oluşan tedavi protokolü uzman hekimlerin yaklaşık 1/3'ü tarafından tercih edilen bir tedavi yaklaşımıdır.^{7,14,21} Ancak bu tedavi seçimi sık görülen ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Çeşitli tedavi protokollerine ait yan etki oranları %4.6-64 arasında bildirilmiştir.^{2,6,7,9-11,22-24} Çalışmamızda kullanılan tedavi protokolüne bağlı 2 (%7.1) olguda gelişen hafif gastrointestinal şikayetler dışında hiçbir hastada ciddi bir yan etki görülmemiştir.

Stanford ve ark. akut OT bulgularının şiddet ve süresi üzerine medikal tedavinin olumlu etkilerini kanıtlayacak anlamlı bir klinik çalışmanın bulunmadığını belirtmişlerdir.¹⁷ Acers, tedavi edilen ve edilmeyen OT'li olgular arasında önemli bir klinik farklılık tespit edememiştir.²⁵ Aynı çalışmada kendi kendine iyileşebilen, farklı klinik görünüm ve yerleşim gösterebilen bir hastalık olan OT'nin tedavisinde farklı tedavi seçeneklerinin etkinliğini belirlemenin de zor olduğu belirtilmiştir. Ancak karma ve kontrollü yapılan bazı çalışmalarda da belirtildiği üzere OT için antibiyotik ve steroid tedavisinin görsel semptom ve görme düzeyleri üzerine tedavi edilmeyen gruplara göre olumlu etkileri bildirilmiştir.^{6,11,24} Yine farklı tedavi protokollerini kullanan birkaç çalışmada OT'ye ait inflamatuvar aktivite süresinin tedavi ile azaldığı ifade edilmiştir.^{14,18,20,21}

Kliniğimizde 1990'lı yılların başlarında OT'li olgularımızı primetamin, spiramisın ve klindamisin kombinasyonu ile tedavi ediyorduk. Ancak iki OT olgumuzda tedaviye bağlı gelişen ciddi düzeydeki pansitopeni nedeniyle uyguladığımız kombine tedavi protokolünü daha az yan etkili bir kombinasyon haline getirmeye karar verdik. Bu amaçla literatürde yaptığımız detaylı araştırmalar neticesinde *T. gondii*'ye karşı etkili olan ancak daha az yan etkiye sahip yeni bir kombinasyonu uygulamaya başladık: TMP-SMZ (160-800 mg, 2 x 2 tablet/gün) altı hafta boyunca; klindamisin (150 mg, 4 x 2 tablet/gün) iki hafta boyunca; spiramisın (1000 mg, 3 x 1 tablet/gün) altı hafta boyunca ve maküla yakınlarındaki lezyonlarda üçlü antibiyotik tedavisinden üç gün sonra prednizolon (1 mg/kg/gün, en az 10 gün boyunca altı haftada kesilmek üzere). Bahsettiğimiz bu tedavi protokolünü OT tanısı ile takip ettiğimiz olgularımızda günümüze kadar aynı şekilde uygulamaktayız. Dolayısıyla bu tedavi kombinasyonu ile oldukça uzun bir süredir hastalarımızı takip etmekteyiz.

OT'nin tedavisinde TMP-SMZ kullanan hekimlerin oranı yapılan bir çalışmada 1991 yılında %5, 2001 yılında ise %28 olarak bildirilmiştir.⁹ Yapılan hayvan deneylerinde *T. gondii* enfeksiyonuna karşı TMP-SMZ'nin sinerjistik etkide olduğu

bulunmuştur.²⁵ Bir başka çalışmada ise bahsedilen ilaç grubunun hücre kültüründeki *T. gondii* çoğalmasını baskıladığı bildirilmiştir.²⁶

Opremcak ve ark. TMP-SMZ'nin tek ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında toksoplazmik retinokoroiditin iyileşmesini hızlandırdığını bildirmişlerdir.²¹ Soheilian ve ark. TMP-SMZ ve primetamin kullanan iki hasta grubunu kıyasladıkları çalışmalarında iki grup arasında önemli bir farklılık tespit edememişlerdir.²⁷

Çalışmamızda diğer tedavi protokolleri ile doğrudan kıyas imkanı olmasa da literatürde bildirilen diğer tedavi seçeneklerindeki etkinlik ve atak oranları açısından benzer sonuçlar bulunmuştur.

OT'de yeni atakların gelişimi en önemli husustur. Çünkü gelişen yeni odaklar maküla ve çevre retina dokularını etkileme eğilimi göstererek görme düzeyini tehdit etmektedir. Kısa süreli uygulanan yoğun antibiyotik tedavisi yeni atakların gelişimini önleyememektedir.^{14,20} OT'de ortaya çıkan yeni atakların gelişimine etki eden faktörler tam olarak bilinmese de konak doku faktörleri ve organizmanın patojenliği önde gelen başlıca etmenlerdir.^{1-3,5,14,28,29} Yeni atakların görülme süresi olgudan olguya farklılık sergileyebilmekte ve önceden de tahmin edilememektedir.^{14,20,30,31} Yapılan bazı çalışmalarda OT'ye bağlı yeni atakların ilk ataktan çoğunlukla iki ya da üç yıl sonra geliştiği bildirilmiştir.^{5,6,10,20,29-31}

Rothova ve ark. ilk üç yıllık takip boyunca OT'de yeni atak gelişimi üzerine tedavinin üstünlük sağlamadığını, tedavi edilen ve edilmeyen olgular arasında belirgin bir farklılığın bulunmadığını bildirmişlerdir.⁶ Bosch-Driessen ve ark. primetamin ve azitromisin ile tedavi edilen olgulardaki yeni atak gelişim oranını %33, primetamin ve sülfadiazin ile tedavi edilen olgulardaki yeni atak gelişim oranını %56 olarak bildirmişlerdir.²⁰ Bir başka çalışmada ise 20 aya kadar her üç günde bir TMP-SMZ alan olgulardaki ilk bir yıldaki atak gelişim oranı %6.6, tedavi verilmeyen olgulardaki ilk bir yıldaki atak gelişim oranı ise %23.8 olarak bildirilmiştir.¹⁴

Çalışmamızdaki hastaların uzun dönemli (44.3 ± 27.6 ay) takipleri boyunca yeni atak gelişimi %10.71 oranında görülmüştür. Sadece üç hastada gelişen bu ataklar aktif OT tedavisinden iki yıl sonra gelişmiştir. Bu bulgular çalışmada kullandığımız tedavi protokolünün de yeni atakların ortaya çıkışını tamamen engelleyemediğini göstermiştir.

Fundus floresein anjiyografisi ile indosiyenin yeşili anjiyografisinin OT'ye bağlı gelişen retinokoroideal inflamatuvar aktivite ve komplikasyonların tanı ve takibinde faydaları mevcuttur.³² Ancak çalışmamızda anjiyografik yöntemlerden faydalanı-

lamamıştır. Bu durumun dışında çalışmamızdaki diğer önemli bir eksiklik de kontrol grubunun bulunmaması olmuştur.

Sonuç olarak, kullandığımız tedavi protokolü çalışmamızdaki hastalarda etkili ve güvenilir bulunmuş, ancak kontrol grubu ile kıyas imkanı bulunmamıştır. Dolayısıyla her ne kadar bahsedilen tedavi kombinasyonu OT'nin tedavisinde kullanılan diğer tedavi protokollerine göre farklı bir alternatif olabilse de tedavi ve yeni atakların gelişimi üzerine olan etkisini değerlendirebilmek için geniş kapsamlı kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136(6): 973-88.
- Holland GN. Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. *Int Ophthalmol* 1989; 13(6):399-402.
- Holland GN, O'Connor GR, Belfort R Jr, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. *Ocular Infection and Immunity*. St. Louis: Mosby; 1996. p.1183-223.
- Bonfili AA, Orefice F. Toxoplasmosis. *Semin Ophthalmol* 2005;20(3):129-41.
- Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(1):1-17.
- Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1993;115(4):517-23.
- Engstrom RE Jr, Holland GN, Nussenblatt RB, Jabs DA. Current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1991; 111(5):601-10.
- McCabe RE. Antitoxoplasma chemotherapy. In: Joynson DHM, Wreghitt TG, eds. *Toxoplasmosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Cambridge University Press; 2001. p.319-59.
- Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):102-14.
- Rothova A, Bosch-Driessen LEH, van Loon NH, Treffers WF. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998;82(11): 1306-8.
- Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Boen-Tan TN, de Jong PT, et al. Therapy of ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol* 1989;13(6): 415-9.
- Timsit JC, Bloch-Michel E. [Efficacy of specific chemotherapy in the prevention of recurrences of toxoplasmic chorioretinitis during the 4 years following treatment.] *J Fr Ophthalmol* 1987;10(1):15-23.
- Bosch-Driessen EH, Rothova A. Sense and non-sense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis [review]. *Br J Ophthalmol* 1998;82(8):858-60.
- Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, Holland GN, Victoria CG, Horta BL, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):41-6.
- Kanski JJ. Uveitis. In: JJ Kanski, ed., *Clinical ophthalmology* 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1994. p.151-200.
- Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, Abreu MT, Martins MC, Victoria C, et al. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(3):351-4.
- Stanford MR, See SE, Jones LV, Gilbert RE. Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2003;110(5):926-31.
- Gilbert RE, See SE, Jones LV, Stanford MS. Antibiotics versus control for toxoplasma retinochoroiditis *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1): CD002218.
- Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Sutorp-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;134(1):34-40.
- Bosch-Driessen LEH, Berendschot TJM, Onkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2002;109(5):869-78.
- Opremcak EM, Scales DK, Sharpe MR. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1992;99 (6):920-5.
- Tabbara KF, O'Connor GH. Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazine. *Ophthalmology* 1980;87(2):129-34.
- Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, Jaffe GJ. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 1999;106(1):148-53.
- Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Ocular toxoplasmosis. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM and Palestine AG, eds., *Uveitis. Fundamentals and clinical practice*. St Louis: Mosby-Year Book Inc; 1996. p.211-8.
- Acers TE. Toxoplasmic retinochoroiditis: A double blind therapeutic study. *Arch Ophthalmol* 1964;71:58-62.
- Grossman PL, Krahenbuhl JL, Remington JS. In vivo and in vitro effects of trimethoprim and sulfamethoxazole on *Toxoplasma* infection. In: Siegenhaler W, Luthy R, eds. *Current chemotherapy. Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 1978. p.135-7.
- 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;112(11):1876-82.
- O'Connor GR. Factors related to the initiation and recurrence of uveitis. *XL Edward Jackson Memorial Lecture*. *Am J Ophthalmol* 1983;96 (5):577-99.
- Rao NA, Font RL. Toxoplasmic retinochoroiditis: electronmicroscopic and immunofluorescence studies of formalin-fixed tissue. *Arch Ophthalmol* 1977;95(2):273-7.
- Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stijlma JS, Van der Lelij A, Rothova A. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmology* 2002;109(1):41-5.
- Tutkun IT, Corum I, Ötük B, Urgancıoğlu M. Active ocular toxoplasmosis in Turkish patients: a report on 109 cases. *Int Ophthalmol* 2005;26(6): 221-8.
- 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.