

Effectiveness of intravitreal injection of clindamycin in treatment of Toxoplasmic Retinochoroiditis comparing to conventional oral therapy

Falahati J¹, Jadidi R^{2*}, Rashidi A³

1- Assistant professor, Department of Ophthalmology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Assistant professor, PhD of Health Management, Educational Development Center (EDC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Assistant professor, Department of Ophthalmology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 8 Sep 2013, Accepted: 1 Jan 2014

Abstract

Background: Untreated toxoplasmic retinochoroiditis can lead to loss of central vision, corneal opacity, tearing, and photophobia. Therefore, early treatment of such a condition is very important. This study aimed to assess the efficacy of intravitreal injection of clindamycin in toxoplasmic retinochoroiditis in comparison with conventional therapy.

Materials and Methods: In a clinical trial, the target population was all patients with toxoplasmic retinochoroiditis referred to ophthalmology clinics in Arak city. Subjects were randomly divided into two groups, intervention group "A" received intravitreal clindamycin injection and control group "B" received standard oral treatment (Pyrimethamine and sulfadiazine and clindamycin). Tools for data gathering were as follows: a demographic questionnaire, a visual acuity test using Snellene Chart, and a retinal thickness test using Ocular Coherence Tomography (OCT). Results were recorded by a retina specialist before and after intervention (on a weekly and monthly basis till complete resolution of lesions in retina). The data then were entered into the SPSS 16 software and after matching for age and sex of patients, final analysis was performed using descriptive and inferential tests such as t-test.

Results: Of 26 patients entered into trial, 61.5% were residing in urban areas. The mean of time for healing of lesions and improvement of visual acuity was different between two groups of (A) and (B) ($P=0/001$). The improvement of visual acuity before and after treatment was significantly different in both groups ($P=0/005$). Also, the central macular thickness before and after treatment was significantly different within each group ($P=0/001$), but there was no such a difference between two groups in this regard ($P=0/452$).

Conclusions: Although two methods of treatment are effective, but due to shorter time of lesions healing and provision of higher visual acuity, intravitreal injection of clindamycin seems better than the alternative conventional therapy.

Keywords: Clindamycin, Intravitreal injection, Oral treatment, Toxoplasmic retinochoroiditis

*Corresponding author:

Address: Faculty of Education Development Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: dr.jadidi@arakmu.ac.ir

بررسی اثر درمانی تزریق داخل ویتره کلینداماسین در کوریورتنیت توکسوپلاسمایی و مقایسه آن با درمان خوراکی رایج

جمال فلاحتی¹، رحمت اله جدیدی^{2*}، عبدالله رشیدی¹

1. استادیار، گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2. استادیار، مرکز مطالعات و توسعه آموزش علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 92/6/17 تاریخ پذیرش: 92/10/11

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به این که کوریورتنیت توکسوپلاسموز منجر به از بین رفتن دید مرکزی، کدورت ویتره، درد چشم، ترس از نور و اشک ریزش می‌گردد، لذا درمان سریع آن بسیار اهمیت دارد. این مطالعه با هدف بررسی اثر درمانی تزریق داخل ویتره کلینداماسین در کوریورتنیت توکسوپلاسمایی و مقایسه آن با درمان خوراکی رایج انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی جامعه هدف، کلیه بیماران مبتلا به کوریورتنیت توکسوپلاسمایی مراجعه کننده به کلینک چشم پزشکی بودند که به طور تصادفی به دو گروه، مداخله (A) درمان با تزریق داخل ویتره کلینداماسین و شاهد (B) درمان رایج (داروی خوراکی پریمیتامین/سولفادایزین/کلینداماسین) تقسیم شدند. ابزار جمع آوری داده‌ها پرسش‌نامه مشخصات دموگرافیک و پرونده بیمار بود. حدت بینایی با چارت اسنلن و ضخامت شبکیه با دستگاه توموگرافی لایه‌های شبکیه اندازه گیری و نتایج قبل و بعد از درمان به مدت یک سال ثبت شد. داده‌ها پس از همسان‌سازی سن و جنس با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 16 و آزمون‌های توصیفی و استنباطی تحلیل شد.

یافته‌ها: از 26 بیمار مبتلا به کوریورتنیت توکسوپلاسمایی، تعداد 16 نفر (61/5 درصد) شهری و تعداد 10 نفر (38/5 درصد) روستایی بودند. میانگین زمان بهبودی ضایعات بین دو گروه متفاوت بود ($p=0/001$). علاوه بر این که اختلاف آماری میزان بهبود حدت بینایی بین قبل و بعد از درمان در هر دو گروه معنادار بود، بین گروه‌ها هم این میزان بهبود تفاوت داشت ($p<0/05$). هم‌چنین میانگین تغییرات اندازه ضخامت مرکزی ماکولا هرچند بین قبل و بعد از درمان در هر دو گروه تفاوت داشت ($p=0/001$)، ولی بین دو روش درمانی اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد ($p=0/452$).

نتیجه‌گیری: هر چند هر دو روش درمانی (تزریق داخل ویتره کلینداماسین و دارویی رایج خوراکی «پریمیتامین/سولفادایزین/کلینداماسین») در درمان کوریورتنیت موثر هستند ولی روش تزریقی به لحاظ کوتاه‌تر بودن زمان بهبودی ضایعات، افزایش بیشتر حدت بینایی نسبت به روش مشابه جایگزین مناسب‌تری است.

واژگان کلیدی: کلینداماسین، تزریق داخل ویتره، درمان خوراکی، کوریورتنیت توکسوپلاسمایی

*نویسنده مسئول: اراک، معاونت آموزش و تحقیقات، مرکز مطالعات و توسعه آموزش علوم پزشکی (EDC)

Email: dr.jadidi@arakmu.ac.ir

مقدمه

توکسوپلازما یک انگل داخلی سلول است که از طریق مصرف مواد آلوده به مدفوع گربه به انسان منتقل می‌گردد (1-4). این انگل از طریق جفت نیز از مادر به جنین انتقال می‌یابد و می‌تواند ارگان‌های بدن را درگیر نموده و بیماری توکسوپلازموزیس را باعث شود. این بیماری انگلی که جزء بیماری‌های شایع می‌باشد در سال 2000 در آمریکا، با انجام سرشماری و با اندازه‌گیری معیار مثبت بودن ایمونوگلوبین IgG (مخصوص توکسوپلازموز)، 15/8 درصد اعلام گردید که 14/9 درصد آن در زنان بوده است (5).

در مورد شیوع توکسوپلازموزیس در ایران آمار دقیقی در دسترس نیست ولی بعضی مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که موارد مثبت آنتی بادی ضد توکسوپلازما، در دانشجویان دختر دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (انجام شده با روش الیزا) 4/6 درصد بوده است (6). محمدی و همکارانش نیز موارد مثبت آنتی بادی ضد توکسوپلازما با روش الیزا را در دختران مراجعه کننده به مرکز مشاوره پیش از ازدواج در شهرستان سنندج 28/2 درصد گزارش کردند (7). در مطالعه ربانی خواه و همکارانش، نیز فراوانی کل موارد مثبت سرولوژی توکسوپلازما در مردان شاغل در صنعت گوشت و زنان باردار در شهر کاشان 54/2 درصد اعلام شد، که در زنان 61 درصد و در مردان 46/7 درصد بوده است (8).

علی رغم نبودن آمار دقیق از فراوانی توکسوپلازموزیس در ایران، این بیماری جزء بیماری‌های شایع در کشور ما و در جهان است و به دلیل این که یکی از مهم‌ترین ارگان‌های بدن (چشم) را درگیر می‌کند، اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند. در حال حاضر پژوهش‌های انجام شده، توکسوپلازموز را شایع‌ترین علت اثبات شده کوریوریتینیت در دنیا می‌دانند (9). شکل شایع این عفونت به صورت مادرزادی است ولی به طور نادر نیز می‌تواند اکتسابی باشد، هم‌چنین با وضعیت ایمنی بدن بیمار بستگی دارد و می‌تواند روی چشم تاثیر گذارد. علائم چشمی با توجه به سن فرد

متغیر هستند (10). شکل مخصوص کوریوریتینیت توکسوپلازمایی به صورت رتینیت نکروزانت کانونی با ضایعات متعدد یا منفرد است. محل ضایعه اغلب در قطب خلفی یا نزدیک آن است. در فرم اکتسابی اغلب ضایعات یک طرفه‌اند. در برخی موارد کوریوریتینیت برای سال‌ها یا ماه‌ها ممکن است بدون علامت باشد. از نظر بالینی در هر دو شکل مادرزادی و اکتسابی ممکن است کدورت مایع زلالیه (Flare) در اتاق قدامی مشاهده شود. ضایعات فعال اغلب در کنار یک اسکار قدیمی ظاهر می‌شوند و سبب ایجاد منظره خاص ضایعه اقماری می‌گردد، یک ضایعه می‌تواند برای حدود 4 ماه فعال باشد. از بین رفتن دید مرکزی، کدورت قرنیه، درد چشم، ترس از نور و اشک ریزش ممکن است دیده شود.

گیلبرت در یک مرور نظام‌مند، طیف تظاهرات علائم رتینوکوریوریتیدیت (Retinochoroiditis) حاد توکسوپلازمایی را از یک علامت گذرای ناراحتی چشمی تا از دست رفتن دائم بینایی فرد بیمار گزارش می‌کند. او درمان با آنتی بیوتیک را توصیه می‌کند، به این دلیل که آنتی بیوتیک‌ها خطر ابتلا به از دست دادن دائمی بینایی، عود و شدت و طول مدت علائم حاد کوریوریتینیت توکسوپلازمایی را کاهش می‌دهند ولی اعلام می‌دارد که در مورد اثر درمان آنتی بیوتیکی قطعی وجود ندارد (11). سیلوریا نیز در یک کارآزمایی بالینی تصادفی در دو گروه با دریافت دارو و بدون دارو گزارش می‌کند که در دراز مدت درمان متناوب با تری متوپریم/سولفامتوکسازول می‌تواند میزان کوریوریتینیت توکسوپلازمایی مکرر را کاهش دهد (12). به طور کلی عدم اندیکاسیون درمان کوریوریتینیت توکسوپلازموز شامل کدر شدن زجاجیه و از بین رفتن دید، آتروفی عصب بینایی و تخریب شبکه مرکزی و در نهایت پارگی شبکه می‌باشد. در صورتی که اندیکاسیون درمان کوریوریتینیت توکسوپلازموز شامل: عدم تحمل دارو، عدم دسترسی به دارو و بارداری می‌باشد. در هر صورت برای درمان کوریوریتینیت توکسوپلازمایی، هر دو روش تجویز دارو از مسیر داخل

هر کدام از مطالعات فقط به بررسی یک یا دو جنبه از مسایل و موارد مرتبط با بیماری کوریوریتینیت توکسوپلاسمایی پرداخته‌اند)، هم‌چنین با توجه به شیوع بالای این عفونت انگلی در ایران و به ویژه در استان مرکزی، تعداد کم مطالعات انجام شده در ایران و مهم‌تر از همه نظر و رضایت بیماران که ترجیح‌شان استفاده از داروی خوراکی به جای تزریقی است، لذا پژوهش‌گران بر آن شدند تا مطالعه‌ای به صورت کار آزمایشی بالینی انجام دهند و به بررسی اثر درمانی تزریق داخل ویتره کلینداماسین در کوریوریتینیت توکسوپلاسمایی و مقایسه آن با درمان رایج خوراکی در تمامی جنبه‌های ممکن بپردازند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه مداخله‌ای است که با روش نمونه‌گیری آسان انجام شد. در این پژوهش کلیه بیماران مبتلا به کوریوریتینیت توکسوپلاسمایی که برای درمان به کلینیک چشم پزشکی (مطب) مراجعه کرده و حاضر به ادامه درمان در کلینیک چشم پزشکی بودند از تاریخ 90/11/1 لغایت 91/11/28 به تعداد 26 بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. برای انجام این کار ضمن کسب مجوز از شورای اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک و برای رعایت ملاحظات اخلاقی ابتدا بیماران در جریان انجام تحقیق قرار داده شدند و پس از موافقت آنها برای تکمیل فرم پرسش‌نامه از بیماران رضایت‌نامه اخذ شد. تحقیق به روش کار آزمایشی بالینی دو سو کور با توزیع تصادفی نمونه‌ها انجام شد. بدین ترتیب که کلیه بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: در گروه A و در روش تزریق داخل ویتره، از سرنگ انسولین استفاده و میزان 1/5 میلی‌گرم کلینداماسین تزریق گردید (در صورتی که عصب وماکولا درگیر و گرفتار و ضایعه نزدیک عصب بینایی بود، مقدار 400 میکروگرم دگزامتادون نیز به کلینداماسین اضافه می‌گردید). تزریق از 3/5 میلی‌متری لیمبوس و حداکثر دو بار تزریق و به فاصله دو هفته انجام گردید. در گروه شاهد (گروه B) 13 بیمار نیز که از نظر سنی و جنسی با بیماران گروه A همسان شدند و کنترا اندیکاسیون درمان

چشم و خوراکی از راه دهان توصیه شده است، با این حال داده‌ها، در حمایت یا علیه هر کدام کمیاب هستند. دلاتوره نیز در مطالعه‌ای متآنالیز نظرات متفاوتی را برای درمان توکسوپلاسموز چشمی در مورد نوع، اثر و طول درمان با روش‌های مختلف مطرح می‌داند (13). در مطالعه توران و همکاران در آلمان اشاره به فقدان یک "استاندارد طلایی" برای تشخیص و درمان توکسوپلاسموز چشمی شده است (14). ادیبی تزریق داخل ویتره کلینداماسین در کوریوریتینیت توکسوپلاسمایی را روش بسیار ساده‌تر، راحت‌تر، کم‌هزینه‌تر و اثر بخش‌تر از درمان رایج (درمان 3 دارویی پریمتامین + سولفادایازین + اسید فولیک) برای 4 ماه می‌داند که در دوران بارداری نیز قابل استفاده می‌باشد (15). بهاری وند و همکاران در یک مطالعه آینده‌نگر بالینی هر دو روش تزریق و خوراکی را به یک اندازه علیه کوریوریتینیت توکسوپلاسمایی فعال موثر هستند، اما ظاهراً تزریق امن‌تر و راحت‌تر است و میزان عود را در دو روش تزریق و خوراکی معنادار نمی‌داند (16). کولین نیز پس از درمان متوسط حدت بینایی در هر دو گروه درمان خوراکی و تزریقی متفاوت می‌داند هر چند در دو گروه میانگین مدت زمان بهبودی مشابه بوده است. روش تزریقی هیچ عوارض جانبی را ایجاد نمی‌کند، در صورتی که عوارض جانبی پس از درمان خوراکی اتفاق می‌افتد (17). بنزینا و همکارانش نیز میزان عود در توکسوپلاسموز چشمی را با روش تزریقی کمتر گزارش می‌کنند و آن را حفاظت نسبتاً خوبی در برابر عود می‌دانند (18، 19). در ونزوئلا نیز استفاده از تزریق روی 12 بیمار و دوران بارداری هیچ عارضه چشمی و سیستمیک و هیچ مورد عود مجدد در ضایعات طی 24 ماه پیگیری مشاهده نشده است (20). ولی استانفورد و همکارانش در یک مرور نظام‌مند در انگلستان به شواهد ضعیفی از اثر بخشی طولانی مدت درمان آنتی بیوتیک در کاهش موارد عود در کوریوریتینیت مزمن به دست می‌آوردند (21).

علی‌رغم اهمیت این بیماری و عوارض آن، هم‌چنین به دلیل اختلاف نظر موجود در مطالعات خارج کشور در استفاده از روش درمانی موثر و مناسب (و این که

خوراکی را نداشتند درمان رایج (پریمیتامین و سولفادiazین و کلینداماسین) دریافت کردند. دوز داروهای خوراکی شامل: 1) پریمیتامین 75 میلی گرم در شروع درمان و سپس 25 میلی گرم (هر 12 ساعت)، 2) سولفادiazین 1 گرم در شروع درمان سپس 500 میلی گرم (هر 6 ساعت) بود، برای بعضی بیماران که سولفادiazین را تحمل نمی کردند (یا این دارو موجود نبود) به جای آن آزیترومایسین 250 میلی گرمی به اضافه کپسول کلینداماسین 300 میلی گرمی (هر 8 ساعت) تجویز شد.

کلیه بیماران هر هفته تا بر طرف شدن ضایعات رتین معاینه شدند، بعد از آن برای یک ماه اول هر هفته، برای ماه دوم هر دو هفته یک بار و از ماه سوم به بعد تا 10 ماه، ماهیانه مورد ارزیابی و معاینه قرار گرفتند. در هر بار ویزیت معاینات شامل موارد زیر بود: 1) بررسی حدت بینایی و محاسبه لگاریتم مبنای 10 معکوس حدت بینایی که با معیار LogMAR بیان گردید، 2) بررسی ضخامت شبکیه با دستگاه توموگرافی لایه‌های شبکیه (Ocular Coherence Tomography- OCT) از کمپانی هایدل برگ (Heidelberg)، مدل OC7 اسپکتورال (Spectral) و در نهایت بررسی عوارض جانبی در صورت بروز بود. البته معیارهای ورود به مطالعه کلیه بیماران مرد و زن با التهاب شبکیه و زجاجیه (رتینو کوروئیدیت) بود، در ضمن خانم‌های باردار و هم‌چنین بیماران با درگیری وسیع (عقونوت) لکه زرد و اطراف عصب بینایی از مطالعه خارج شدند.

جهت جمع آوری اطلاعات در این پژوهش از پرسش‌نامه و معاینه با درج در پرونده استفاده شد، در قسمت اول پرسش‌نامه برای هر یک از بیماران اطلاعات دموگرافیک (شامل: نام و نام خانوادگی، جنس، سن، محل سکونت شهر و روستا) درج گردید و در قسمت دوم پرسش‌نامه (همان پرونده بیمار) نتایج معاینات و اندازه‌گیری‌های مرتبط با دیگر متغیرهای مستقل و وابسته ثبت شد. شامل: ثبت تاریخ مراجعه، ثبت نتایج معاینات اولیه توسط متخصص (قبل از شروع درمان)، درج ابتلا یا عدم ابتلا

به بیماری، اخذ رضایت آگاهانه از بیمار، و ثبت حدت بینایی اندازه‌گیری شده با چارت اسنلن (لگاریتم مبنای 10 معکوس LogMAR)، ثبت ضخامت مرکزی ماکولا اندازه‌گیری شده با دستگاه توموگرافی لایه‌های شبکیه (OCT)، انجام همسان سازی سن و جنس، تقسیم بندی تصادفی بیماران در گروه‌ها، انجام مداخله، ثبت نتایج معاینات ثانویه و اندازه‌گیری‌های ذکر شده بعد از شروع درمان که تا بهبود نهایی ادامه یافت. در ضمن هر گونه عوارض جانبی درمان نیز توسط محقق ثبت گردید. تحلیل داده‌های به دست آمده از پرسش‌نامه‌ها و معاینات بالینی پس از ورود به برنامه نرم افزار آماری SPSS نسخه 16 با استفاده از آمار توصیفی (فراوانی و درصد) و تست‌های آمار استنباطی مانند تی تست انجام شد. لازم به ذکر است مجوز کد اخلاقی این مطالعه در شورای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک به شماره 3-123-90 ثبت گردیده است. کد ثبت در مرکز کار آزمایشی ایران IRCT2012121811581N2 می‌باشد.

یافته‌ها

از مجموع 26 بیمار بررسی شده تحت درمان کوریوریتینیت توکسوپلاسمایی به دلیل این که گروه‌ها به لحاظ جنسی و سنی همسان شده بودند (نیمی 50 درصد) زن و 50 درصد مرد بودند و سن بیماران حداکثر 40 سال و حداقل 16 سال بود. هم‌چنین از تعداد کل 26 بیمار، 16 نفر شهری و تعداد 10 نفر روستایی بودند. از 16 نفر بیماری که در شهر سکونت داشتند (10 نفر با تزریق و 6 نفر خوراکی) و از تعداد 10 نفر که ساکن روستا بودند (3 نفر با تزریق و 7 نفر خوراکی) تحت درمان کوریوریتینیت توکسوپلاسمایی قرار گرفتند.

زمان بهبودی ضایعات در گروه A (روش درمانی تزریق داخل ویتره کلینداماسین) با میانگین 1/69 ماه (حداقل 1 ماه و حداکثر 4 ماه) و در گروه B روش درمانی دارویی رایج خوراکی (پریمیتامین / سولفادiazین / کلینداماسین) 5/23 ماه (حداقل 3 ماه و حداکثر 4 ماه) بود. با توجه به این

گروه A با میانگین $5/58 \pm 2/09$ و در گروه B این میزان دارای میانگین $3/35 \pm 1/54$ بود که با توجه به $p=0/005$ ، در نتیجه میزان بهبود حدت بینایی (بیماران مبتلا به کوریورتینیت توکسوپلاسمایی) در دو روش درمانی نیز با هم اختلاف داشتند (جدول 1).

که $p=0/001$ در نتیجه زمان بهبودی ضایعات (بیماران مبتلا به کوریورتینیت توکسوپلاسمایی) در دو روش درمانی با هم اختلاف داشتند (منظور از بهبود ضایعات: کمتر شدن التهاب ویتره، بهتر شدن دید مریض، کوچک تر شدن و کم رنگ شدن ضایعه کوریورتینیت که در توموگرافی لایه‌های شبکیه قابل مشاهده است). هم‌چنین «میزان بهبود حدت بینایی» در

جدول 1. جدول آزمون تست جفتی «زمان بهبودی ضایعات» و «میزان بهبود حدت بینایی» (در بیماران مبتلا به کوریورتینیت توکسوپلاسمایی) در دو روش درمانی مختلف

متغیرها	گروه	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار تی	درجه آزادی	p
زمان بهبودی ضایعات (ماه)	تزریق	13	$1/69 \pm 0/95$	-8/49	12	/001
	خوراکی	13	$5/23 \pm 0/17$			0
میزان بهبود حدت بینایی (مقیاس عددی از 10)	تزریق	13	$5/58 \pm 2/09$	3/094	12	0/005
	خوراکی	13	$3/35 \pm 1/54$			

درمان دارای میانگین $2/92 \pm 2/01$ از 10 بوده است که بعد از درمان به میانگین $6/27 \pm 2/04$ از 10 رسید. به طور کلی متوسط میزان حدت بینایی در هر دو گروه A و B بین قبل و بعد از درمان اختلاف معنی داری وجود داشت (جدول 2).

میزان حدت بینایی در گروه A «تزریق داخل ویتره» قبل از درمان دارای میانگین $3/08 \pm 2/326$ از 10 بود که بعد از درمان به میانگین $8/65 \pm 1/28$ از 10 رسید، هم‌چنین در گروه B (خوراکی) نیز حدت بینایی قبل از

جدول 2. جدول آزمون تست جفتی میزان حدت بینایی، (در بیماران مبتلا به کوریورتینیت توکسوپلاسمایی) در قبل و بعد از درمان (به تفکیک نوع درمان انجام شده)

گروه	میزان حدت بینایی					
	تعداد	مینیمم حدت بینایی	ماکزیمم حدت بینایی	میانگین \pm انحراف معیار استاندارد	مقدار تی	درجه آزادی
تزریقی	قبل از درمان	13	8	$3/08 \pm 2/33$	9/61	12
	بعد از درمان	13	10	$8/65 \pm 1/28$		
خوراکی	قبل از درمان	13	8	$2/92 \pm 2/02$	7/82	12
	بعد از درمان	13	10	$6/27 \pm 2/04$		

درمان دارای میانگین $483/69 \pm 77/86$ بوده که بعد از درمان میانگین $401/71 \pm 73/34$ شده است و در مجموع در هر دو گروه A و B اندازه ضخامت مرکزی ماکولا بین قبل و بعد از درمان، اختلاف آماری معنی داری وجود داشت ($p < 0/05$) (جدول 3).

اندازه ضخامت مرکزی ماکولا در گروه A (روش تزریقی) قبل از درمان دارای میانگین $563/92 \pm 49/22$ بوده که بعد از درمان به میانگین $494/82 \pm 40/33$ رسیده است. هم‌چنین در گروه B (روش درمان خوراکی) نیز اندازه ضخامت مرکزی ماکولا قبل از

جدول 3. جدول آزمون تست جفتی، بین اندازه ضخامت مرکزی ماکولا (در بیماران مبتلا به کوریورتنیت توکسوپلاسمایی) قبل و بعد از درمان (به تفکیک نوع درمان انجام شده)

گروه	ضخامت ماکولا (بر حسب میکرون)	تعداد	مینیمم	ماکزیمم	میانگین \pm انحراف معیار استاندارد	مقدار تی	درجه آزادی	P
تزریقی	قبل از درمان	13	361	618	$563/92 \pm 49/22$	6/87	12	0/001
	بعد از درمان	13	318	556	$494/82 \pm 40/33$			
خوراکی	قبل از درمان	13	488	617	$483/69 \pm 77/87$	6/06	12	0/001
	بعد از درمان	13	444	573	$401/71 \pm 73/35$			

معناداری جدول از مقدار خطای آلفای $0/05$ بزرگتر است در نتیجه بین اندازه ضخامت مرکزی ماکولا (بیماران مبتلا به کوریورتنیت توکسوپلاسمایی) در دو روش درمانی با هم اختلاف وجود ندارد (جدول 4).

میانگین تغییرات اندازه ضخامت مرکزی ماکولا (در بیماران مبتلا به کوریورتنیت توکسوپلاسمایی) در گروه A (روش درمانی تزریق داخل ویتره کلینداماسین) دارای میانگین $81/98 \pm 48/81$ و در گروه B (روش درمانی خوراکی) با میانگین $69/10 \pm 36/27$ می‌باشد چون سطح

جدول 4. جدول آزمون تست جفتی، بین اندازه ضخامت مرکزی ماکولا (در بیماران مبتلا به کوریورتنیت توکسوپلاسمایی) در دو روش درمانی

متغیر	گروه	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار استاندارد	مقدار تی	درجه آزادی	P
ضخامت ماکولا (میکرون)	تزریق	13	$81/98 \pm 48/81$	0/764	12	0/452
	خوراکی	13	$69/10 \pm 36/27$			

و مناسب‌تر می‌باشد، زیرا در روش تزریقی سرعت بهبودی بیمار و افزایش میزان حدت بینایی بیشتر است، به طوری که وجود اختلاف آماری معنادار بودن بین میانگین زمان بهبودی ضایعات در بیماران دو گروه دلیل این مدعا است. میانگین زمان بهبودی ضایعات در بیماران گروه A تزریقی حدود یک ماه و نیم (حداقل یک ماه و حداکثر چهار ماه) و

بحث

نتایج اصلی این تحقیق نشان داد که هر دو روش درمانی یعنی تزریق داخل ویتره کلینداماسین و دارویی رایج خوراکی (پریمیتامین / سولفادیازین / کلینداماسین) در درمان کوریورتنیت توکسوپلاسمایی موثر هستند ولی در مقایسه دو روش، نتایج حاصله از پیامدهای روش تزریقی ارجح‌تر

در گروه B خوراکی حدود پنج ماه (حدافل سه ماه و حداکثر هفت ماه) به طول انجامد و این نتیجه (کمتر شدن مدت زمان بهبودی با روش تزریقی) با مطالعه کولین مغایر است (17). او در مطالعه خود میانگین مدت زمان بهبودی را در دو گروه مشابه (کلینداماسین تزریقی 1/80 ماه و درمان با پیریمتامین و سولفادiazین به صورت خوراکی 1/88 ماه) گزارش می‌کند. هر چند او به طور ذهنی قبول دارد که بهبودی زودتر با کلینداماسین به دست می‌آید و این موضوع را به صراحت در گزارش خود اعلام می‌کند ولی به دلیل این که رابطه معناداری در مطالعه خود به دست نمی‌آورد، کمتر شدن زمان بهبودی را اعلام نمی‌کند. همچنین دلیل دیگر این مغایرت، می‌تواند تاکید بیش از حد نتایج بر عود توکسوپلاسموز چشمی و توجه ویژه به عوارض جانبی در مطالعه ایشان باشد. از طرف دیگر متفاوت بودن زمان بهبودی ضایعات کوریورتنوپاتی در دو روش درمانی با نتایج مطالعه مهربار و همکارانش، هم‌خوانی دارد (22). در مطالعه ایشان که از روش دیگری (درمان نقاط نشت با لیزر دیود) استفاده می‌شود، مدت زمان بیماری بهبودی کوریورتنوپاتی از 23 هفته به 5 هفته کاهش می‌یابد (هر چند روش او اثری بر حدت بینایی نهایی نداشته است). بنابراین هر یک از روش‌های درمانی مزیت‌های خاص خود را دارد ولی باید به دنبال اثر بخش‌ترین و کامل‌ترین روشی درمانی بود تا حداکثر ایمنی برای بیمار تامین و اعاده سلامت بیمار را به طور کامل تضمین نماید.

معنادار بودن اختلاف متوسط «میزان حدت بینایی» (در بیماران مبتلا به کوریورتنیت توکسوپلاسمایی) قبل و بعد از درمان به تفکیک در هر دو گروه (گروه «A» دریافت کننده تزریق داخل ویتره کلینداماسین و گروه کنترل «B» دریافت کننده داروی خوراکی) نیز نشان می‌دهد که هم روش تزریقی و هم روش خوراکی در درمان کوریورتنیت توکسوپلاسمایی موثر هستند، که این نتیجه با نتایج مطالعه کولین و همکارانش هم‌خوانی دارد (17). او در مطالعه خود گزارش می‌کند که درمان با آنتی بیوتیک خطر ابتلا به از دست دادن دائمی بینایی، عود و شدت و طول مدت علائم

حاد کوریورتنیت توکسوپلاسمایی را کاهش می‌دهد. از طرف دیگر نتیجه درمان موثر با داروی خوراکی با مطالعه سیلوریا و همکارانش از برزیل نیز مطابقت دارد (12). او در یک مطالعه‌ای کار آزمایشی بالینی تصادفی مداخله‌ای آینده‌نگر که ظهور علائم بالینی (یعنی فضای متمرکز جدید نکروزان کوریورتنیت توکسوپلاسمایی با التهاب فعال یا در مجاورت یا دور از زخم کوریورتنیت موجود) ناشی از عود بیماری تا 20 ماه متوالی بررسی می‌نماید، درمان طولانی مدت با تری متوپریم/سولفامتوکسازول را در جلوگیری و کاهش عود مجدد کوریورتنیت توکسوپلاسمایی موثر می‌داند. در ضمن نتایج حاصله از این پژوهش در خصوص «بهبود ضایعات وحدت بینایی با روش خوراکی» نیز با مطالعه استانفورد و همکارانش که به صورت مرور نظام‌مند در انگلستان انجام شد مغایر است (21)، آنها اعلام می‌کنند که تنها سه مطالعه کارآزمایی بالینی در مورد فواید درمان‌های روتین خوراکی در کوریورتنیت توکسوپلاسمایی وجود داشت که هر سه آنها نیز از لحاظ متدولوژیک ضعیف بودند و در نهایت گزارش می‌دهند که هیچ شواهدی از فواید روش‌های درمانی آنتی بیوتیکی بر حدت بینایی طولانی مدت یا زمان یا شدت ضایعات توکسوپلاسمایی کوریورتنیت دیده نشد و تنها شواهد ضعیفی از اثربخشی طولانی مدت درمان آنتی بیوتیک در کاهش موارد عود در کوریورتنیت مزمن وجود داشته است. به نظر می‌رسد که در این زمان و قبل از آن هنوز توافق جمعی و قطعیت کاملی در خصوص درمان کوریورتنیت توکسوپلاسمایی با روش‌های خوراکی به خاطر طولانی بودن دوره درمان و همچنین عود مجدد وجود نداشته است. در سال‌های اخیر که استفاده هم‌زمان از چند نوع آنتی بیوتیک برای درمان خوراکی توصیه می‌شود یا به روش‌های تزریقی به خاطر کاهش مدت درمان و اثر بخشی بیشتر (علی رغم احساس ترس بیمار برای انجام تزریق در داخل چشم) روی آورده شده است، متخصصین توانسته‌اند در درمان بیماران، بهتر عمل کنند.

در خصوص معنادار بودن تفاوت متوسط اندازه حدت بینایی در بیماران (مبتلا به کوریورتینیت توکسوپلاسمایی) بین دو گروه که این میزان در گروه A (با روش درمانی تزریق داخل ویتره کلینداماسین) با میانگین 5/58 و در گروه B (با روش درمانی دارویی رایج خوراکی) با میانگین حدود 3/35 می‌باشد، این نتیجه حاکی از تاثیر بیشتر کلینداماسین تزریقی در افزایش حدت بینایی پس از شروع درمان کوریورتینیت توکسوپلاسمایی در مقایسه با روش مشابه خوراکی آن است. به عبارت دیگر حدت بینایی در روش تزریقی بهتر بهبود می‌یابد و این نتیجه با نتایج کولین هم راستا است (17). به نظر می‌رسد تزریق ملتحمه کلینداماسین یک انتخاب جایگزین جالب توجه در درمان کوریورتینیت توکسوپلاسمایی چشم است. هم‌چنین نتایج این مطالعه در مورد روند افزایش حدت بینایی بعد از تزریق با نتایج مطالعه لاسا و در ونزوئلا هم‌خوانی دارد (20). در مطالعه ایشان حدت بینایی (نیز که با واحد لگاریتم شفافیت حداقل زاویه (LogMAR) اندازه‌گیری شده است) به طور معنی داری بهبود یافته بود و حتی در طی دو سال پیگیری درمان به بالاترین حد و تا نزدیکی (10) پیش می‌رود، که دلیل آن افزایش تعداد تزریق‌ها (میانگین 3/6 بار) و دو برابر بودن مدت زمان مطالعه (24 ماه) در مطالعه لاسا و نسبت به مطالعه حاضر بوده است.

در این پژوهش اندازه ضخامت مرکزی ماکولا (در بیماران مبتلا به کوریورتینیت توکسوپلاسمایی) بین قبل و بعد از درمان در هر یک از گروه‌ها (A و B) اختلاف آماری معنی داری وجود داشت، به ویژه در روش تزریق داخل ویتره کلینداماسین، کاهش ضخامت مرکزی ماکولا، با نتایج مطالعه لاسا و هم راستا است. حتی در مطالعه ایشان بیمارانی که کترا اندیکاسیون برای درمان خوراکی داشتند، کاهش قابل توجهی در ضخامت مرکزی شبکیه نشان دادند، که البته میزان کاهش بیشتر در اندازه ضخامت را هم می‌توان به اضافه شدن دگزامتازون به کلینداماسین نسبت داد و هم دلیل آن را طولانی‌تر بودن زمان پیگیری و انجام تعداد تزریق‌های بیشتری (24 ماه در مقابل 12 ماه)

دانست، ولی در هر صورت مطالعات کامل‌تری را طلب می‌کند.

در زمینه بررسی تفاوت میانگین تغییرات اندازه ضخامت مرکزی ماکولا در بیماران بین دو گروه (با روش درمانی)، اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت. هم‌چنین نتایج این مطالعه در خصوص «تاثیر موثرتر دارو تزریقی نسبت به خوراکی» با پژوهش نادریان و همکاران هم راستا است (23). در رابطه با تعداد تزریق داخل ویتره کلینداماسین لازم انجام شده تا بهبودی کامل ضایعات کوریورتینیت توکسوپلاسمایی، نیز این نتیجه با یافته‌های مطالعه لاوسا مغایر است (20)، همان‌طور که قبلاً اشاره شد در مطالعه حاضر حداقل یک تزریق و حداکثر دو تزریق بوده در صورتی که در مطالعه لاوسا تعداد تزریق‌های بیشتری (2-5 بار) انجام شده است.

در مطالعه اخیر با دو بار تزریق هیچ عودی مشاهده نشد ولی در یک بارتزریق، دو مورد عود بیماری ملاحظه شد این نتیجه با مطالعه بنزینا هم‌خوانی دارد (18). در مطالعه ایشان نیز دو عود (9 درصد) در طول 18 ماه اول وجود داشت. به نظر می‌رسد تعداد تزریق در جلوگیری از عود مجدد موثر است ولی مطالعات بیشتری نیاز است تا بتوان با اطمینان در این خصوص توصیه بالینی پیشنهاد داد. هم‌چنین، برای هیچ کدام از 13 نفر تزریق داخل ویتره عوارض قابل توجهی وجود نداشت، به جز دو (2) مورد خون‌ریزی زیر ملتحمه که بعد از دو هفته خون‌ریزی خود به خود جذب شد که دلیل آن دقت در انجام تزریق‌ها بود. این نتیجه با نتایج مطالعه بنزینا که دو مورد عوارض جانبی جدی داشت مغایر است (18). این عوارض یک مورد نکروز ملتحمه و یک مورد فرسایش قرنیه و ملتحمه بود. هر چند عوارضی که در روش تزریق داخل ویتره گزارش شده شامل: اندوفتالمیت با شیوع 1 درصد، پارگی شبکیه با شیوع 0/01 درصد، خون‌ریزی زیر ملتحمه که معمولاً حدود 40 درصد و در نهایت خون‌ریزی ویتره با شیوع 1 درصد می‌باشد که اجتناب‌ناپذیر است ولی به نظر می‌رسد داشتن دقت زیاد در انجام تزریق‌ها در کاهش عوارض جانبی موثر باشد. در این

نتیجه گیری

به طور خلاصه نتایج این تحقیق نشان داد که هر چند دو روش (تزریق داخل ویترو کلینداماسین و دارویی رایج خوراکی «پریمیتامین/سولفادایازین/کلینداماسین») در درمان کوریورتینیت توکسوپلاسمایی موثر است ولی روش تزریقی به لحاظ کوتاه تر بودن زمان بهبودی و افزایش بیشتر حدت بینایی و عود کمتر توصیه می گردد (علی رغم این که بیماران از تزریق ترس دارند یا نگران هستند). از طرف دیگر به دلیل اهمیت زیاد کوریورتینیت توکسوپلاسمایی و پیامد نهایی آن (که می تواند منجر به کاهش شدید بینایی یا حتی از دست رفتن بینایی گردد)، باید اقدامات پیش گیرانه توسط مسئولین بهداشتی جامعه شدت یابد تا از بروز کوریورتینیت توکسوپلاسمایی جلوگیری شود.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران بر خود فرض می دانند از تمامی بیماران که رضایت خود را اعلام و در این مطالعه مشارکت کردند، تشکر نمایند. هم چنین از معاونت آموزش و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک به دلیل تامین هزینه های مالی این پژوهش و تصویب طرح در شورای پژوهشی به شماره 798 قدردانی می شود.

منابع

1. Dubey J, Lindsay D, Speer C. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clinical microbiology reviews*. 1998;11(2):267-99.
2. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International journal for parasitology*. 2000;30(12):1217-58.
3. Montoya JG, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis*. *Lancet*. 2004;363(9425):1965-76.
4. Remington JS, Mcleond R, Desmonts G. *Toxoplasmosis*. In: *Infectious diseases of the fetus and*

مطالعه به دلیل دقت زیاد در انجام تزریق ها، برای هیچ کدام از 13 نفر تزریق داخل ویترو عوارض قابل توجهی وجود نداشت، به جز دو (2) مورد خونریزی زیر ملتحمه که بعد از دو هفته خونریزی خود به خود جذب شد.

در این مطالعه عدم ارتباط معنادار بین متغیرهای «گروه و جنسیت»، «گروه و مکان زندگی (شهر و روستا)» و «گروه و سن» با نتایج مطالعه نمایی مطابقت دارد (24). ولی با توجه به شیوع این بیماری در سنین بین 20-40 سال، و شهرنشین بودن درصد بیشتری از بیماران که در هر دو مطالعه مشابه گزارش شده است، ما را به ضرورت آموزش بیشتر به خانواده ها در پیشگیری از ابتلا به توکسوپلاسموز رهنمون می سازد. هر چند در این مطالعه تلاش بر مقایسه دو روش درمانی بود ولی برای بررسی دقیق تر عود بیماری کوریورتینیت توکسوپلاسمایی و عوارض جانبی آن زمان اجرای کوتاه طرح، منجر به کم شدن تعداد نمونه ها گردید که از محدودیت های مطالعه بود و توصیه می شود در مطالعات آتی و مشابه، زمان اجرا طولانی تر (حداقل دو سال) و با حجم نمونه بالاتر لحاظ گردد. از دیگر محدودیت های این تحقیق، می توان به عدم حضور به موقع بیماران مبتلا بعد از درمان (چه به صورت تزریقی و چه خوراکی در روز تعیین شده برای ویزیت) اشاره کرد که با تاکید بر الزامی بودن معاینات مجدد، اختصاص نوبت و تعیین وقت بعدی، تماس تلفنی منشی در روز قبل مرتفع گردید. در ضمن یکی دیگر از محدودیت مهم این مطالعه و به ویژه در روش خوراکی، قطع خود سرانه داروها توسط بعضی از بیماران بود که دلیل آن مصرف مداوم و طولانی مدت (بیشتر از سه یا چهار ماه) داروهای خوراکی و بروز عوارض گوارشی و مهم تر از آن، عوارض کم خونی می باشد که با توجه بیمار (در خصوص عود بیماری و تاکید بر ضرورت ادامه درمان تا رسیدن به بهبودی کامل) و هم چنین تجویز مکمل های دارویی منجمله اسید فولیک، برطرف گردید.

- Immunology and Inflammation. 2011;19(5):314-20.
14. Torun N, Sherif Z, Garweg J, Pleyer U. [Diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis: a survey of German-speaking ophthalmologists]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2008;105(11):1023-8.
 15. Adibi B. Unusual toxoplasmic retinochoroiditis. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2000; 2 (2):62-7. [Persian]
 16. Baharivand N, Mahdavi A, Fouladi RF. Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: a prospective randomized clinical trial. *International ophthalmology*. 2013;33(1):39-46.
 17. Colin J, Harie J. Presumed toxoplasmic chorioretinitis: comparative study of treatment with pyrimethamine and sulfadiazine or clindamycin]. *Journal français d'ophtalmologie*. 1989;12(3):161-5.
 18. Benzina Z, Chaabouni S, Hentati N, Trigui A, Chaabouni F, Ben SS, et al. Recurrent toxoplasmic retinochoroiditis after clindamycin treatment. *Journal français d'ophtalmologie*. 2005;28(9):958-64.
 19. Ben ZZ, Abid D, Kharrat W, Chaker N, Aloulou K, Chaabouni M. Interest in treatment with subconjunctival clindamycin in toxoplasmic retinochoroiditis]. *La Tunisie médicale*. 2001;79(3):157-60.
 20. Lasave AF, Díaz-Llopis M, Muccioli C, Belfort Jr R, Arevalo JF. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four months. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1831-8.
 21. Stanford MR, See SE, Jones LV, Gilbert RE. Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2003;110(5):926-32.
 - newborn infant. Philadelphia: WB Saunders. 2001. p: 205-346.
 5. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999–2000. *Emerging infectious diseases*. 2003;9(11):1371-4.
 6. Rafiei A, Hemadi A, Amani F. Seroepidemiology of toxoplasmosis among girls students, Ahwaz Joundishapoor University of Medical Sciences. *Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine*. 2005; 31:35-41.[Persian]
 7. Mohammadi P, Taherpour A, Mohammadi H. Seroprevalence of *Toxoplasmosis* in women during marriage consultation in Sanandaj. *J Infect Trop Dis*. 2008;13(40):25-9.
 8. Rabanikhah Z, Kiavash V, Ramezani AR, Yaseri M, Soheylian M. Intravitreal injection of bevacizumab versus triamcinolone acetonide in patients with refractory CME. *Bina*. 2009; 14(4 (57)):384-93.[Persian]
 9. Shariat Bahadory E, Mosavipour SS, Sadraii J. Extracting excretory-secretory antigens from *Toxoplasma gondii* in designing Elisa avidity kit. *JMUMS*. 2012; 22(28): 10-9. [Persian]
 10. Antoniazzi E, Guagliano R, Meroni V, Pezzotta S, Bianchi PE. Ocular impairment of toxoplasmosis. *Parassitologia*. 2008;50(1-2):35-6.
 11. Gilbert R, See S, Jones L, Stanford M. Antibiotics versus control for *Toxoplasma retinochoroiditis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1.
 12. Silveira C, Belfort Jr R, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *American journal of ophthalmology*. 2002;134(1):41-6.
 13. De-la-Torre A, Stanford M, Curi A, Jaffe GJ, Gomez-Marin JE. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocular*

- Triamcinolone Acetonide for Treatment of Cystoid Macular Edema due to Retinitis Pigmentosa; a Case Report. *Bina J Ophthalmol.* 2008; 14 (1): 81-4.[Persian]
24. Namaei M, Hanafi Bojd R, Zojaji F, Shafie S. Prevalence of Toxoplasmosis in women in pre-marriage stage in Birjand. *Modern Care Journal.* 2011;7(3):28-33.
22. Mehryar M, Mahdizadeh M, Farvardin M, Ashraf H, Rahimi M, Moghadasi H, Ahmadi S, Kamran K, Ghanavati M. Early diode laser treatment of central serous chorioretinopathy (CSC). *Medical Journal of Hormozgan University.* 2003; 7(3):141-4.[Persian]
23. Naderian G, Ghanbari H, Rizvandi R, Sajjadi V. Intravitreal