

49311

ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL TOKSOPLAZMOZİS'TE AZİTROMİSİN VE  
TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOL'ÜN SAĞALTIMDAKİ  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE PATOLOJİK  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat HÖKELEK

DOKTORA TEZİ

PARAZİTOLOJİ BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kürşat ALTINTAŞ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

1996 - ANKARA

**SİMGELER**

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| kg.....               | kilogram         |
| mg.....               | miligram         |
| ml.....               | mililitre        |
| mm <sup>3</sup> ..... | milimetreküp     |
| °C.....               | Santigrad Derece |
| μ.....                | mikron           |

**KISALTMALAR**

|           |  |
|-----------|--|
| AIDS..... | Acquired Immune Deficiency<br>Syndrome |
| CT.....   | Computerize Tomography                 |
| GIS.....  | Gastrointestinal Sistem                |
| HE.....   | Haematoxylin Eosin                     |
| LAK.....  | Lymphokine Activated Killers           |
| LAP.....  | Lenfadenopati                          |
| MIC.....  | Maximum Inhibition Consantration       |
| MR.....   | Magnetic Resonans Imaging              |
| PAS.....  | Periodic Acid- Schiff                  |
| PCR.....  | Polymerase Chain Reaction              |
| PMNL..... | Polimorfonüklear Lökosit               |
| SSS.....  | Santral Sinir Sistemi                  |
| TE.....   | Toxoplasmic Encephalit                 |

**İÇİNDEKİLER**

|   |    |
|---|----|
| 1. GİRİŞ .....  | 1  |
| 1.1. Amaç .....   | 1  |
| 1.2. Genel Bilgiler.....                                  | 2  |
| 1.2.1.Tarihçe.....  | 2  |
| 1.2.2. Taksonomi.....                                     | 3  |
| 1.2.3. Morfoloji ve Evrim .....                           | 3  |
| 1.2.4. Epidemiyoloji .....                                | 6  |
| 1.2.5. Bulaşma Yolları.....                               | 7  |
| 1.2.6. Patogenez ve Patoloji.....                         | 8  |
| 1.2.7. Toksoplazmozis Kliniği.....                        | 13 |
| 1.2.8. Toksoplazmozis Tanısı .....                        | 16 |
| 1.2.9. Toksoplazmozis Sağaltımı .....                     | 17 |
| 1.2.10. Korunma.....                                      | 21 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                   | 23 |
| 2.1. Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanları.....           | 23 |
| 2.2. T. gondii Takizoitlerinin Hazırlanması.....          | 23 |
| 2.3. Farelerin Takizoitlerle Enfekte Edilmesi .....       | 24 |
| 2.4. Farelerin Gruplandırılması.....                      | 24 |
| 2.5. Sağaltımda Kullanılan İlaçlar.....                   | 25 |
| 2.6. İlaçların Farelere Verilmesi.....                    | 28 |
| 2.7. Farelerden Patolojik Preperatların Hazırlanması..... | 29 |
| 3. BULGULAR.....  | 32 |
| 3.1. Yaşam Süresi Değerlendirme Bulguları .....           | 32 |
| 3.2. Patolojik Bulgular .....                             | 35 |
| 4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....                                 | 48 |
| 5. ÖZET.....  | 55 |
| 6. SUMMARY.....   | 56 |
| 7. KAYNAKLAR.....   | 57 |
| 8. TEŞEKKÜR.....  | 66 |

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Amaç

Toksoplazmoz, bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu, dünyanın her yerinde sorun olmaya devam eden yaygın bir paraziter enfeksiyondur (60,18). İmmün sistemi sağlıklı olan kişilerde latent seyreden toksoplazmoz, gebelik ve immün yetmezliği olan hastalarda yaşamı tehdit eden bir hastalık konumundadır (17).

Ülkemizde ve dünyada prevalansın oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. Fransa'da seropozitiflik prevalansı, 35 yaş grubunda %93'lere kadar ulaşmaktadır (60). Bu oran ülkemiz için Saygı ve Altıntaş'ın 1980'de yaptığı bir çalışmaya göre %51.8, Özcan ve arkadaşlarının 1995'te yaptığı bir çalışmaya göre ise erkeklerde %52.86 olarak bulunmuştur(76).

Bu verilere bakıldığında, toksoplazmozun sağaltımının ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle potansiyel tehlike olarak dokularda, bradizoit formda bekleyen *T. gondii*'nin bu formlarına da etki edebilecek nitelikte bir sağaltımın, enfeksiyonun yaşamı tehdit etme olasılığını ortadan kaldıracabileceği düşünülmektedir.

Bugüne kadar önerilen sağaltım şekillerinde kullanılan tüm kemoterapötikler yalnızca takizoit formlara etkili olup doku kistleri bu ilaçlara dirençlidir (10). Ancak son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı makrolid grubu antibiyotiklerin doku formlarına da etki edebileceği üzerinde durulmaktadır(41). Biz bu eksperimental çalışmada elimizde bulunan "Tokso Ankara" suşu ile akut olarak enfekte edilen beyaz fındık farelerinde daha önce ülkemizde kullanıma girmiş

olan Kotrimoksazol ve (76) makrolid grubundan Azitromisin'i sağaltımda etkinlik yönünden karşılaştırmayı amaçladık. Bu karşılaştırmada parametre olarak deneysel enfekte edilen farelerde sağaltım sonrası yaşam süresi, aynı zamanda dokularının histopatolojik değerlendirmeleri ele alınmıştır. Böylece elde edilecek sonuçlara göre alternatif yeni ilaçların toksoplazmozun sağaltımında etkinlik derecesini gösterebileceğimizi düşündük.

## **1.2. Genel Bilgiler**

### **1.2.1. Tarihçe**

Toksoplazmozisin etkeni olan Toksoplazma gondii Coccidian bir protozoon olup zorunlu hücre içi parazitidir. İnsanlardan başka hemen tüm vertebralılarda, özellikle de memeliler ve kuşlarda yaygın olarak görülmektedir (50). İlk kez Nicolle ve Manceaux 1908 yılında T. gondii'yi parazitin tür ismini aldığı bir Afrika kemirgeni olan "Citenodactylus gondii" de göstermişlerdir. Kesin konağın kediler olduğu ancak 1970 yılında ortaya konabilmiştir(40). Castellane bu paraziti 1913'te dalağı büyük bir çocuğun otopsisinde bulmuş, 1923'te Praglı bir oftalmolog Janku hidrosefalili 16 aylık bir çocuğun nekropsisinde retinasındaki yalancı kistlerde paraziti göstermiştir.

Türkiye'de ilk kez 1950'de Akçay ve arkadaşları tarafından bir köpekte belirlenmiştir. 1953 yılında Unat ve arkadaşları tarafından insanda histopatolojik olarak gösterilmiştir (86). Parazitin Türkiye'de ilk izolasyonu bir köpekten 1973 yılında Ekmen ve Altıntaş tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalında yapılmıştır(36).

### 1.2.2. Taksonomi

Toksoplazma gondii sınıflandırma yönünden oldukça yer değiştirmiş olup en son Levine ve arkadaşlarının 1980'de yaptığı sınıflandırmaya göre şu şekildedir:<sup>(68)</sup>

|            |                |
|------------|----------------|
| Subregnum  | : Protozoa     |
| Pylum      | : Apicomplexa  |
| Subclassis | : Coccidia     |
| Ordo       | : Eucoccidiida |
| Subordo    | : Eimeriina    |
| Genus      | : Toxoplasma   |
| Spedes     | : Gondii       |

### 1.2.3. Morfoloji ve Evrim

Toksoplazma gondii'nin 3 enfektif formu vardır:

1. Trofozoit (takizoit)
2. Bradizoit (doku kisti)
3. Ookist

İnsanda parazitin trofozoitleri ve bradizoitleri görülmektedir. Merozoitler, gametler ve ookistler yalnızca kedi barsağında bulunabilirler <sup>(12)</sup>. Trofozoit formlar (takizoitler, endozoitler) akut enfeksiyon esnasında görülmektedirler. Yarım ay şeklinde ya da oval görünümde olup bir ucu sivri diğer ucu yuvarlaktır. İnvazif niteliktedirler<sup>(12)</sup>. 2-4  $\mu$  eninde 4-8  $\mu$  boyundadırlar. Giemsa veya Wright boyasıyla boyanabilirler. Böylece serolojik testlerde kullanımı sağlanabilmektedir (Sabin-Feldman boya testi ve Fluoresan antikor testleri gibi). Hastalığın akut döneminde görülen form proliferatif şekil olup hızla üreme yeteneğindedir. Hücre içine giriş

mekanizması, aktif penetrasyonla veya hücre zarının kimyasal rolü ya da konakçı hücrenin indüklenmesi yollarından biriyle olduğu düşünülmektedir<sup>(62)</sup>. İnsanın nazal, vajinal, göz salgularından, süt, tükürük, idrar sperm ve dışkılarından trofozoitlerin izole edilebildiği ve bulaşabildiği belirlenmiştir<sup>(29)</sup>. Trofozoitlerin kendi DNA ve RNA larını sentezleyebilmesine, mitokondrial enzimlerinin tam olmasına rağmen neden zorunlu hücre içi paraziti olduğu anlaşılmamıştır. Norloy ve arkadaşları doku kültürlerinde trofozoitlerin memeli hücrelerine girmelerini kolaylaştıran bir faktör izole etmişlerdir<sup>(27)</sup>. Hücre içine giren trofozoitler bir vakuole yerleşir ve "endodiyogeni" ile çoğalırlar. Bu özel bir bölünme biçimidir <sup>(60)</sup>. Bir ana hücre içinde 2 kız hücrenin oluşması olayıdır. Parazitin optimal olarak 37-39°C üreyebildiği, doku içinde her 4-6 saatte bir tekrarlanan endodiyogeni ile çoğaldığı, bu bölünmelerin trofozoit sayısı 64-128 olduğunda konak hücreyi patlatarak sonlandığı gösterilmiştir<sup>(71)</sup>.

Parazitin ikinci şekli olan doku kistleri yuvarlak ve 10 - 200  $\mu$  çapında olabilmektedir. Büyüklükleri farklılık gösteren bu kistlerin içinde birkaç adetten 10.000 adete kadar farklı sayılarda bradizoit yer alabilmektedir. Bradizoitler şekil ve yapı olarak takizoitlere benzedikleri gibi çoğalmaları da endodiyogeni ile olmaktadır. Ancak takizoitlere oranla daha yavaş çoğalırlar. Bunlar Periodic Acid-Schiff boyası (PAS), Wright-Giemsa, immünoperoksidaz ve Gomori'nin Methenamine Silver boyasıyla çok iyi boyanırlar. Doku kistlerinin enfeksiyonunun 8. günü gibi oldukça erken bir dönemde oluştuğu ve konağın ömrü boyunca canlı kaldığı gözlenmiştir. Her organda yerleşebildikleri, ancak genellikle beyin, iskelet ve kalp kasında daha sık rastlandığı bildirilmektedir.

Kist duvarının peptik ve triptik etki ile parçalanmasıyla açığa çıkan parazitlerin pepsin Hcl içinde 2 saat, tripsin içinde 6 saat canlı kaldıkları böylece normal sindirim periyodunda midede ve uzun bir süre de duodenumda canlı kalabildikleri bildirilmektedir. Ancak 61°C nin üstünde 4 dk. da, ışınlama ile, -20°C'de 18-24 saatte dondurularak öldüğü, 4°C'de ise 2 ay kadar canlılığını koruyabildiği gösterilmiştir (12, 71).

Kesin konak olan kedigillerin dışkısıyla çıkartılan ookistler, oval, 11-14  $\mu$  x 9-11  $\mu$  büyüklüğündedir ve iki tabakalı bir duvarla çevrelenmiştir.

Enfektif olabilmesi için olgunlaşması (sporulasyon) gerekir. Sporulasyon süresi ortamın ısı ve oksijen durumuna göre farklılık gösterir. 4°C'nin altında ve 38°C'nin üstünde sporulasyon meydana gelmemiştir. Dış ortamda uygun koşullarda oluşan sporoblast uzayıp 8,5 x 6  $\mu$  büyüklüğünde sporokistlere dönüşür. Her sporokistte 8 x 2  $\mu$  büyüklüğünde 4 sporozoit oluşur. Ookistler ısısı uygun ve nemli toprakta 1 yıl hatta daha uzun süre canlılığını koruyabilmektedir. Kaynar suda 5 dk. da ölürlür (12,71).

Kesin konakçı olan kedilerde seksüel siklus barsaklarda gerçekleşir. Kist formunu içeren dokuların kedi tarafından yenmesinden sonra kistler patlar ve bradizoitler açığa çıkar, bunlar kedi enterositlerinde dişi ve erkek gametlere dönüşür. Mikro ve makro gametin birleşmesiyle zigot oluşur. Zigot etrafında koruyucu duvarın oluşumuyla ookist gelişir ve feçesle atılır<sup>(61)</sup>. Ookistler kediden başka hayvanda oluşmadığından kediler son konak diğer et ve ot yiyen hayvanlar ara konak durumundadırlar.



#### 1.2.4. Epidemiyoloji

Zoonoz olan *T. gondii*, herbivorları, omnivorları, carnivorları ve tüm memelileri enfekte edebilen bir protozoondur<sup>(64)</sup>. Sıcak ve nemli yerlerde, kuru yerlere oranla daha sık görülmektedir. Toksoplazmoz insan ve hayvanlara, genel olarak parazitle enfekte hayvanlardan, bazen hamile iken enfekte olan anneden fetusa bulaşmaktadır<sup>(85)</sup>. Epidemiyolojik yayınların çoğunda, toksoplazmozis insidansının, kırsal kesim popülasyonunda belirgin ölçüde yüksek olduğu gösterilmektedir<sup>(16)</sup>. İnsanlarda seropozitiflik oranı yaşla birlikte artış göstermekte, ancak cinsler arasında önemli bir fark görülmemektedir<sup>(12)</sup>. Yaşın ilerlemesi ile antikor prevalansı %40-80 dolayların ulaşabilmektedir<sup>(21)</sup>. Örneğin 5-9 yaşlar arası %5 iken, 40 yaş üzerinde %65'e kadar çıkmaktadır<sup>(51)</sup>. Yayılımda rol oynayan formlar bradizoitler ve ookistlerdir. Doku kistleriyle enfekte etlerin yenmesi ile enfeksiyon alınır. Doğada yayılmasından ise ookistler sorumludur. El Salvador, Tahiti ve Fransa'da seropozitiflik prevalansı 40 yaş sonrası popülasyonda %90'ın üzerindedir. Welch'e göre dünyada erişkin nüfusun %40'ı enfektedir. <sup>(12)</sup>

Türkiye'de değişik bölgelerde yapılan araştırmalar sonucunda, Toksoplazma spesifik antikorlarının prevalansı %17.3 ile %78 arasında değişmektedir. Ekmen ve Kişnici 1954 yılında Ankara'da 687 hastada cilt testi ile yaptıkları çalışmada %40.3 oranını saptamışlardır. 1980'de Saygı ve Altıntaş Sivas'ta Sabin Feldman ile 550 hastada yapılan çalışmada % 51.8, Özcan ve arkadaşları 1995'te Adana'da 787 hastada İndirekt Hemaglütinasyon yöntemi ile erkeklerde %52.86, kadınlarda %58.6 oranını bulmuşlardır<sup>(76)</sup>.

Ülkemiz hayvanlarında toksoplazmozisle ilgili epidemiyolojik çalışmalar ilk defa 1967 yılında Ekmen tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Sabin Feldman yöntemi ile koyunlarda %39, sığırlarda ise %22.3 oranında seropozitivite saptanmıştır. 1975'te Altıntaş tarafından yapılan bir çalışmada Haymana kökenli koyunlarda %28.04, Sivas kökenlilerde %32, Tosya kökenlilerde %26.1, Yozgat kökenlilerde %32.73, Erzurum kökenlilerde %31, Erzincan kökenlilerde ise %39.28 oranında seropozitiflik elde edilmiştir (2). Yine Altıntaş tarafından 1977 yılında sığırlarda yapılan bir çalışmada Sabin Feldman ile %27.29 oranında pozitiflik saptanmıştır(3).

Aynı araştırmacı, 1989 yılında 17 Devlet Üretim Çiftliği'ne ait 2680 koyun ve 247 keçinin serumlarını toksoplazmozis yönünden Sabin Feldman testi ile incelemiş, değişik yerleşim yerlerine göre %25.3 ile %55.19 arasında seropozitif değerler elde etmiştir(4).

Altıntaş'ın 1995 yılında yaptığı diğer bir çalışmada ise sadece Ankara ilçelerinde TİGEM çiftlikleri koyunlarından kan alınarak 1981 yılındaki bulgularla karşılaştırılması sonucu Bala çiftliğinde %31.76 bulunan seropozitivitenin aynı üretim çiftliğinde %35.39'a, Polatlı'da ise %27.74'den %33'e yükseldiği ve 6 çiftlik ortalamasının %39.75 olduğu gözlenmiştir(1).

#### **1.2.5. Bulaşma Yolları**

T. gondii trofozoitleri göz yaşında 4 gün, tükürükte 5, sütte 6 gün ve idrarda 7 gün enfektif olarak kalabilmektedir(21).

Toksoplazma enfeksiyonunun iki ana bulaş yolu vardır:

1. Edinsel bulaş
2. Konjenital bulaş (12,62).

Edinsel Bulaş, oral ve parenteral yolla olabilmektedir. Kedi dışkıyla atılan ookistlerle kontamine yiyeceklerin alınması, içme sularının içilmesi veya kirli ellerle oral yoldan bulaş olasıdır (14). Çiğ köfte, sucuk, salam, pastırma gibi besinleri yeme alışkanlığı toksoplazmozisin yayılımında etkindir. 60°C'de pişirilen etlerin orta kısımlarında kistlerin 15 dk. canlı kaldıkları gösterilmiştir(34). Ayrıca pastörize edilmemiş süt ve yumurtadan da geçiş olabileceği ispatlanmıştır(39,73). Laboratuvar çalışanları da edinsel bulaş açısından risk altındadır(64). Sitratlı kanda 4°C'de *T. gondii*'nin 50 gün kadar canlı kalabildiği enfeksiyonun kan veya akyuvar transfüzyonu ile geçebildiği bildirilmiştir(45). Ayrıca organ nakillerinde taşıyıcı donörden seronegatif alıcıya geçebildiği gibi, kronik latent enfeksiyonun aktivasyonu da bu gibi olgularda olasıdır(32).

Konjenital bulaş ancak anne hamile iken *T. gondii* ile enfekte olmuşsa mümkün olabilmektedir (13,22,64). Transplasental bulaş sağaltılan hamilelerin %22'sinde, sağaltılmayanların %55'inde oluşmaktadır. Hamilelik süresinde annede enfeksiyon gelişmişse plasentada parazit izolasyonu %26, daha önce enfeksiyon geçirmişse %2 olarak saptanmıştır(22). Dünyada konjenital toksoplazmozis riskinin 1000 canlı doğumda 0.1-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir(68) Ülkemizde ise üreme çağındaki kadın sayısı 13 milyon olup yıllık doğum sayısı 1,5 milyon civarındadır. Gebelerdeki akut toksoplazma insidansının %1-2.9 olduğu kabul edilirse her yıl 7500 gebede tok-

soplazma enfeksiyonu olduğu sonucuna ulaşılır. Mevcut verilere göre vertikal geçiş oranı %40 olduğuna göre ülkemizde yıllık 3000 civarında konjenital toksoplazma enfeksiyonu olduğu, bunların 250-300 tanesinin de şiddetli olgular olduğu sonucuna ulaşılmaktadır<sup>(76)</sup>. Bazı araştırmacılar tarafından immün yetmezliği olan gebe kadınların enfeksiyona yakalanmaları veya kronik enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu, konjenital toksoplazmozis olgularının görülebileceği ne sürülmüştür<sup>(38)</sup>.

### 1.2.6. Patogenez ve Patoloji

Oral yolla alınan ookist veya doku kistlerinin dış duvarları enzimlerin etkisiyle açılır ve infektif olan *T. gondii*'ler intestinal lümende serbest hale geçerler. Hızla evre hücrelerin içerisine girerek takizoit (trofozoit) forma dönüşür. Takizoitler konakladıkları hücrelerde çoğalır ve bu hücreleri parçalayarak çevredeki hücrelere, kan ve lenf yoluyla diğer organ ve dokulara yayılırlar (46). Takizoitler konakçının immün mekanizmalarının bazılarında etkilenmeyebilir, lizozom-fagozom birleşimini önler ve fagozomun asidifikasyonunu bloke eder. Böylece makrofajların öldürücü etkisinden kurtulurlar (79). Fakat *T. gondii* oksijene bağımlı olmayan konakçı hücrelerin öldürücü etki mekanizmalarına duyarlıdır (66). Gamma interferon *invivo* ve *invitro* olarak *T. gondii*'leri öldürmek için makrofaj aktivasyonuna yol açar. Parenteral rekombinant IL-2 verilmesiyle makrofajın Gamma interferon aktivitesi fare modelleriyle ortaya konmuştur<sup>(63,78)</sup>. Gebelikte toksoplazmozise karşı duyarlılığın artması gebelik sürecince salgılanan steroidlerin immün sistemi baskılamasına bağlanmaktadır.

İnsanlardaki enfeksiyonun patolojisi hakkındaki bilgimiz immün yetmezlikli hastaların ve ağır enfeksiyonlu bebeklerin otopsileri ve immün sistemi sağlam kişilerin lenf bezi biopsi örneklerinden alınan sonuçlarından ibarettir.

### **Lenf Nodülleri**

Toksoplazma lenfadenitindeki histopatolojik değişiklikler ayırt edilebilir ve tanı koydurucudur. Tipik bulgular şunlardır:

1. Reaktif bir foliküler hiperplazi,
2. Germinal merkezlerin kenarlarını taşıp bulanıklaştıran düzensiz epiteloit histiosit yığınları,
3. Sinüslerin, monosit hücreli fokal distansiyonu, Reed Steinberg dev hücreleri, Langhans dev hücreleri, granülomlar, mikroabseler ve nekroz odakları tipik olarak görülmez. Nadiren trofozoitler veya doku kistleri görülebilmektedir<sup>(33,71)</sup>.

### **Göz**

Oküler toksoplazmoz olgularında latent enfeksiyonun reaktivasyonu söz konusu olduğu halde immün sistemi sağlam kişilerde konjenital enfeksiyona bağlı gelişen korioretinitte aktif lezyonlar eski skarlara yakın iken AIDS'lilerde daha geniş ve multipl lezyonlar halindedir.

Lezyonların bu karakteri korioretinitin lokal reaktivasyondan çok hematojen yayılımla sekonder olarak geliştiği düşüncesini vermektedir (12).

Retina ve koroiddeki tek veya birden fazla doku nekrozu odakları oküler toksoplazmozun erken bulguları kabul edilmektedir. Vitritis, iridosiklitis ve kataraktlar korioretinitin komplikasyonlarıdır. Organizmalar önce retinanın iç tabakasının kapillerine yerleşirler. Daha sonra endotelyumu tutarak uygun dokulara yayılırlar. İmmün sistem bozukluğu olan hastalardaki göz enfeksiyonları ağır korioretinit şeklinde gelişir. Koroidin granülatöz inflamasyonu nekrotizan retinite göre sekonderdir. Trofozoit ve kistler retinada gösterilmiştir. Tekrarlayan korioretinitin patogenezi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar korioretinitin bilinmeyen nedenlerle meydana gelen hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluştuğunu savunurken, bazıları da enflamasyona yol açan canlı organizmaların kistlerin yırtılmasıyla ortaya çıktığını öne sürmektedirler. AIDS'lilerde korioretinitin segmental panoftalmid ve kist trofozoit içeren koagülasyon nekroz alanlarıyla belirgin olduğu, inflamasyon fazla olmamasına rağmen nekrotik alanlara komşu tromboze retinal damarlar çevresinde çok sayıda organizmaya rastlandığı gösterilmiştir. Lezyonlar çok sayıda veya bilateral olabilmektedir (12,28,67).

### **Santral Sinir Sistemi (SSS)**

Konjenital toksoplazmozun göz üzerindeki etkisinin yanısıra SSS'de de etkili olduğu görülmüştür. SSS'de hücre sel nekroz, mikrogial nodüller, perivasküler mononükleer iltihaplanma ile birlikte akut veya fokal diffüz meningoensefalit (DME) gelişebilmektedir. Konjenital enfeksiyon olgularında vasküler tromboz, 1-2 cm. çapında nekroz bölgeleri ve bazal ganglionlardaki ağır tutuluş, akortikal lezyonlar da eşlik etmektedir. Nekrotik alanların kalsifiye olmasıyla dik-

kat çekici radyolojik bulgular göze çarpmaktadır. Sylvius kanalının veya Monroe deliğinin kapanmasıyla hidrocefali oluşabilir<sup>(12)</sup>.

AIDS'lilerde gelişen Toksoplazmik Ensefalit'te (TE) nekrotik alanların etrafında bol takizoit, dıştaki periferik bölgede ise toksoplazma kistleri seçilmektedir. Diffüz Toksoplazmik Ensefalit (DTE) beyin, beyincik ve beyin sapındaki gri cevherde diffüz, absesiz mikrogliyal nodüllerle karakterizedir. Takizoit varlığının gösterilmesi aktif enfeksiyon tanısı için şart olup en iyi immünoperoksidaz boyama ile gösterilebilir (12,43).

### **Diğer Organlar**

Toksoplazmik miyokardit SSS bulgularının baskın olduğu olgularda ancak otopside gösterilmiştir. Fokal nekroz, ödem ve infiltrasyon tipiktir. Kardiyak miyositler pseudokist oluşturacak şekilde takizoitlerle dolmuştur ve inflamasyon yoktur. Toksoplazma gondii'ye bağlı miyosit AIDS'teki en sık rastlanan nöromüsküler semptomdur. İskelet kası biyopsilerinden başarılı izolasyon yapıldığı bildirilmiştir (12).

Pulmoner toksoplazmoz latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile interstisyel pnömoni, nekrotizan pnömoni veya konsolidasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Alveolar makrofaj, plevral sıvı ve hücre dışında alveolar eksudada takizoitler görülebilmektedir. Yaygın Gastrointestinal Sistem (GIS) tutuluşu yanında karaciğer pankreas, prostat, adrenal bezler ve böbrekler ile kemik iliği tutuluşları da gösterilmiştir<sup>(12)</sup>.



### **1.2.7. Toksoplazmozis Kliniği**

Klinik olarak Toksoplazmozis, 2 kategoride incelenebilir:

A) Edinsel Toksoplazmoz

B) Konjenital Toksoplazmoz

#### **A) Edinsel Toksoplazmoz**

1. İmmün sistemi normal olan kişilerde:

Çoğunlukla selim seyirlidir. Asemptomatik bilateral servikal lenfadenopati vardır (64). Koltukaltı, kasık ve kulak arkasında da lenfadenopati olabilir. Yetişkin ve normal immüniteye sahip kişilerde yalnızca %10-20 dolayında semptom vermektedir. Lenf bezleri birbiriden ayrıdır, hassasiyet yoktur. Ateş, kırgınlık, gece terlemesi, makülopapüler raş, hepatosplenomegali, kas ağrıları, başağrısı ve atipik lenfositoz da görülebilir (12). Semptomlar genellikle bir kaç ayda kaybolur.

İmmün sistemi sağlıklı olanlarda göz olgularının büyük çoğunluğu konjenital enfeksiyonun ileri yaşlarda ortaya çıkmasının sonucudur. Semptomatik bulgular hayatın ikinci ve üçüncü on yılında en yüksek insidanstadır. Klinik olarak 40 yaş üzerinde görülür. Karakteristik lezyon fokal nekrotizan retinittir.

Edinsel toksoplazmik korioretinit unilateraldir. Konjenital korioretinit ise bilateraldir. Akut korioretinitte ağrı, fotofobi, aşırı göz yaşarması vardır. Enfeksiyonun makuladaki etkisi ile santral görme kaybı olur. Spesifik sağaltımdan sonra hastaların %13-30'unda korioretinit tekrarı sıktır (12,53).



Ayırıcı tanıda enfeksiyon mononükleoz, kedi tırmığı hastalığı, sarkoidoz, tüberküloz lenfadeniti, tularemi, metastatik karsinom, lösemi akla gelmelidir.

## 2. İmmün yetmezliği olan kişilerde:

Hodgkin'li hastalar, hematolojik malignansiler, kollagen vasküler bozukluğu olanlar, organ transplantasyonu yapılanlar, homoseksüeller, ilaç bağımlıları, AIDS'liler toksoplazmozis açısından risk gruplarıdır. Bunlarda prognoz son derece kötüdür (70,87). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki AIDS'li hastaların %5-10'unda, Batı Avrupa'daki AIDS hastalarının %25'inde toksoplazmik ensefalit geliştiği öne sürülmektedir. Serolojik çalışmalar toksoplazmik ensefalitin kronik latent enfeksiyonun aktivasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir<sup>(87)</sup>. Klinik olarak, hemipleji, görme güçlükleri, bilinç kaybı, letarji, ateş ve ense sertliği semptomları ile ortaya çıkmaktadır.

Radyolojik olarak kompüterize tomografi (CT) de AIDS'li hastaların beyinde %70-80 bilateral multipl lezyonlar görülebilmektedir. Toksoplazmik myelopatide CT ve Magnetik Resonans Görüntüleme (MR) de genellikle lokalize kord genişlemesi ve myelografide akış obstrüksiyonu görülür<sup>(29)</sup>.

Toksoplazmik pnömonide uzamış ateş, öksürük ve dispne görülür. AIDS'li hastalarda toksoplazmik pnömoniden ölüm oranı %35 ten fazladır<sup>(48)</sup>. AIDS'te toksoplazmik korioretinit %1-3 oranında görülmektedir. Lezyonlar bilateral veya multifokaldır, şiddetli vitreal enfeksiyon görülür<sup>(12)</sup>.

## **B) Konjenital Toksoplazmozis**

Konjenital toksoplazmozis, çoğu kez gebelik esnasında annenin enfekte olması ile oluşmaktadır. Genellikle asemptomatik seyreder. Hamilelik öncesi 6-8 hafta içinde annenin enfekte olması da konjenital toksoplazmozise yol açabilir. Fransa'da yapılan bir çalışmada, konjenital enfeksiyonun şiddeti ve insidansının annenin hangi trimesterde enfekte olduğuna bağlı olduğuna dikkat çekilmektedir. Buna göre eğer anne birinci trimesterde enfekte olmuş ve sağaltım yapılmamışsa konjenital enfeksiyon oranı olguların %10-25'ini kapsamaktadır. Bunun sonucu spontan abortus, ölü doğum, yenidoğanda ağır toksoplazma defekti görülür. Birinci trimesterde fetal enfeksiyon görülme olasılığı, %30-54 ile %60-65 arasında değişir. İkinci trimestir enfeksiyonlarında bu oran %72-79, üçüncü trimestir enfeksiyonlarında ise %89-100 bulunmuştur. Annenin spesifik sağaltımı ile %60'a düşmektedir<sup>(12)</sup>.

Konjenital toksoplazmozun klinik belirtileri çok çeşitli ve nonspesifiktir. Korioretinit, şaşılık, körlük, epilepsi, hipotoni, psikomotor bozukluklar, mental gerilik, ensefalit, mikrosefali, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, hepatosplenomegali, ikter, peteşiyal kanamalar, anemi, lenfadenopati gibi semptomlar görülebilmektedir<sup>(12,53)</sup>.

Kronik enfeksiyonlu kadınların, abortus materyallerinden toksoplazma izolasyonu yapılabilmıştır<sup>(12)</sup>.

### **1.2.8.Toksoplazmozis Tanısı**

Toksoplazmozun klinik belirtileri toksoplazmoza özgü olmayıp, yerleştiği organa göre değişmektedir. Doğru tanı için klinik bulgular dikkate alınarak farklı direkt ve indirekt yöntemler kullanılmaktadır (12).

#### **A. Doğrudan (Direkt) Tanı Yöntemleri:**

1. Toksoplasma izolasyonu
2. Polymerase Chain Reaction (PCR)
3. Antijen spesifik lenfosit transformasyon ve lenfosit kopyalama tekniği
4. Histolojik tanı

#### **B. Dolaylı (İndirekt) Tanı Yöntemleri:**

Toksoplazmaya özgü antikorları görmek için kullanılan serolojik testler tanı için asıl testlerdir. İnsanlarda toksoplazma antikorları yüksek seviyede ( $\geq 1/512$  IFA) yıllarca kalabilir. Tanıda birçok serolojik test tarif edilmiş ancak bunlardan birkaçının klinisyenler açısından yararlı olduğu görülmüştür. Tanıda kullanılan dolaylı yöntemlerin başında Sabin Feldman Dye testi gelmektedir. Bu test aynı zamanda, referans testi olarak kabul edilmektedir.

Toksoplazmozise bağlı IgG antikorları enfeksiyonun alımından sonra 1-2 hafta içinde belirir, 1-2 ayda pik yapar, değişebilir değerlere düşer ve genellikle 2-7 yıl içinde kaybolur veya bütün hayat boyu kalırlar(12).

Tanıda kullanılan indirekt yöntemler şöyle sıralanabilir:

1. Sabin-Feldman Dye Test,
2. İndirekt Floresans Antikor Testi (IFAT),
3. Aglutinasyon Testi,
4. Kompleman Fiksasyon Testi,
5. IgG Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA-IgG),
6. IFAT IgM,
7. Double Sandwich IgM Enzyme Linked Immunosorbent Assay (DS-IgM-ELISA),
8. IgM Immunosorbent Agglutination Assay (ISAGA-IgM),
9. IgA Enzyme Linked Immunosorbent Assay,
10. IgE Enzyme Linked Immunosorbent Assay.

### **1.2.9. Toksoplazmozis Sağaltımı**

Uygulanacak sağaltım protokolü hastanın kliniğine ve immün sistem yeterliliğine göre belirlenir. Yalnızca lenfadenopati formu görülen, semptomları şiddetli olmayan immünkompetan erişkinlerde sağaltıma gerek duyulmayabilir. İmmünyetmezlik durumlarında 6 ay veya daha uzun süre sağaltım sürdürülebilir. Bugün kullanılanlar içinde toksoplazmoza karşı çok etkin bir kemoterapötik yoktur. Tüm kemoterapötikler sadece takizoitler üzerine etkili olup doku kistleri bunlara direnç göstermektedir. Fakat Azitromisin ve atovaquone'de farklı sonuçlar alınmıştır<sup>(54)</sup>.

### 1. Pirimetamin (Daraprim):

Gastrointestinal sistemden absorbe olup yarı ömrü 4-5 gündür. Folik asit antagonisti olduğu için kemik iliği üzerine inhibisyon en önemli yan etkisidir. Haftada 2 kez perifer kan hücreleri ve trombositler sayılmalıdır. Folinik asit günde 5-10 mg. verilerek bu yan etki azaltılabilir. Bu doz AIDS'li hastalarda gün 50 mg. olmalıdır. Bulantı ve şiddetli baş ağrısı yapabilir. Türkiye'de preparatı yoktur. Yurt dışında Daraprim (25 mg'lık komprimeler) adıyla bulunmaktadır. Erişkinlerde 100-200 mg/gün ikiye bölünerek verilir. İdame dozu 25-50 mg. dır. 2-4 hafta kadar veya 15 gün arayla 3-6 ay verilir. Yeni doğanda yükleme dozu 2mg/kg/gün olup idame dozu 1 mg/kg dır. Sağaltma bir aydan bir yıla kadar devam edilebilir. Göz toksoplazmozunda 50 mg/gün verilir (12,53,54).

### 2. Sulfadiazin:

Pirimetamin ile sinerjistik etki gösterdiğinden kombine kullanılır. Kısa etkili bir sülfonamiddir. Yarı ömrü 10-12 saattir. Yan etkileri deri döküntüsü ve böbreklerde kristalizasyondur. Bunu önlemek amacıyla bol su içilmesi ve ağız yoluyla bikarbonat kullanımı önerilmektedir.

Hamilelerde ve yeni doğanda kullanılamaz. AIDS'li hastalarda kemik iliği supresyonu ve nefrotoksik etkisi sık rastlanmaktadır. Pirimetamin ile kombine kullanımı tek kullanımına oranla 6 kez daha etkin bulunmuştur. Başlangıç dozu günde 4 gr. dır. İdame dozu 1-1.5 gr. dır. Dörde bölünerek verilir (12,52,53).

### 3. Klindamisin:

Bakteriler üzerine etkisi protein sentezi inhibisyonu olmakla beraber *T. gondii* üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pirimetamin ile kombinasyonu etkili olup, Pimetamin + Sulfadiazine kombinasyonu toksiktir. Deri ve GIS üzerine yan etkileri vardır. Elektromiyelografi (EMG)'de anormal görünüm ile miyopati ve yüksek serum fosfokinaz seviyesi bildirilmiştir. Dozu her 6 saatte bir 600 mg'dır. Oral ve I.V. yoldan kullanılabilir. I.V. dozu 1200 mg./6 saat şeklindedir (12,52).

### 4. Spiramisin:

Toksoplazmoziste kullanılan diğer bir antibiyotiktir. İyi tolere edilmesine karşın sulfonamid+pirimetamin kombinasyonundan daha az etkilidir. Hamilelikte kullanılan spiramisin bebek enfekte olmuşsa hastalığın şiddetini azaltmaz ancak, parazitlerin anneden bebeğe geçişini %60 önlediği gösterilmiştir. Yenidoğanların konjenital enfeksiyonlarında da etkili görülmektedir. Erişkin dozu ve gebelerde kullanımı 3-6 gr./gün'dür. Günlük doz 2 veya 4'e bölünerek verilir.

Yeni doğanlarda 100 mg/kg/gün verilir. AIDS'li ve toksoplazmik ensefalitli hastaların akut tedavisinde idame ve profilaktik tedavide etkili bulunmuştur(12,52,53).

## ARAŞTIRMA AŞAMASINDAKİ KEMOTERAPÖTİKLER

### 1. Dapson:

Bu sulfonamid toksoplazmik ensefalit tedavisinde de 100 mg/gün dozuyla, 25 mg/gün pirimetaminle birlikte kullanılır. Deride kızarma ateş ve hematolojik bozukluklara sık rastlanır (12,52).

### 2. Pirimetamin - sulfadoksin (Fansidar):

TE olgularında %80 cevap alınmıştır. Deri döküntüsü, GIS bozuklukları, kan tablosunda değişiklik ve Stevens Johnson sendromu yan etki olarak ortaya çıkmaktadır(12.).

### 3. Trimetoprim - Sulfametoksazol:

Pirimetamin - sulfadiazine benzer etkisi vardır. Ancak daha az etkilidir (12).

### 4. Makrolidler -Azalidler:

Roksitromisin; spiramisin gibi makrolid grubu antibiyotik olup yarı ömrü daha uzundur. İmmünsuprese TE'li farelerde sağaltımda yüksek derecede etkin bulunmuş ancak henüz insanlarda kullanma aşamasına gelinmemiştir.

Azitromisin; T. gondii'ye karşı aktivitesi invitro ve hayvanlarda invivo olarak araştırılmıştır. Chang ve Pechere T. gondii'ye karşı aktiviteyi (3H)-Urasil'in parazite girişini ölçerek belirlemiş ve buna göre azitromisin'in roksitromisin'den biraz, spiramisin'den daha güçlü olduğu gösterilmiştir (26). Deneysel akut toksoplazmoz modellerinde azitromisin'in sulfadiazin veya pirimetamin gibi bir başka ke-

moterapötik ajanla kombine verilmesinin belirgin bir sinerjistik etki sağladığı görülmüştür<sup>(6)</sup>.

#### 5. Tetrasiklinler:

Doksisiklin TE'de 300 mg/gün I.V. doz üçe bölünerek 6 gün süre ile verildiğinde iyi bir sonuç vermiştir<sup>(12)</sup>.

#### 6. İmmunoterapi:

İnterferon-gamma (IFN-Gamma) TE sağaltımında denenmektedir. Yine TE sağaltımı için CD8 T hücreleri veya LAK hücreleri kullanımı tasarlanmaktadır<sup>(12)</sup>.

### 1.2.10. Korunma

İmmünyetersiz hastalarda ve seronegatif hamile kadınlarda korunma çok büyük önem taşımaktadır. Çiğ veya az pişmiş etlerden yapılmış ürünlerin yenmesi önlenmelidir. Etin 66°C'nin üstünde pişirilmesi ve -20°C de 24 saat dondurulması ile doku kistleri ölmektedir.

Çiğ et ve sebzelerle temastan sonra eller iyice yıkanmalıdır. Ayrıca sebze ve meyvelerin üzerinde de ookistlerin bulunma olasılığı dikkate alınarak yenmeden önce çok iyi yıkanmalıdır. Çiğ yumurta yemekten ve çiğ süt içmekten sakınılmalıdır. 5 dk. kaynamış yumurtada, 3 dk. sahanda pişirilmiş yumurtada da canlı parazit saptanmıştır. Kedi dışkıları ile kirlenme ihtimali bulunan yüzeylerden uzak durmalı kedilerle sıkı ilişkiden kaçınılmalıdır. Kedi dışkısıyla kasaplık hayvanların yemlerinin kirlenmesi önlenmelidir.



Enfekte insan ve hayvanların her türlü vücut salgı ve çıkartılarının etrafa dağılmaması için özen gösterilmeli, sinek ve hamamböceği gibi artropodların da bulaşımında rol oynayacakları dikkate alınarak mücadelede titizlik gösterilmelidir.

Kan ve kan ürünleri naklinde toksoplazma seropozitif kişiler verici kabul edilmemelidir. Organ transplantasyonuna bağlı immün-yetersiz hastalarda ve lökositte zengin kan transfüzyonu sonucu toksoplazmoz bulaşımı öldürücüdür. Profilaktik sağaltım Pirimetamin 25 mg/gün 6 hafta kullanılır<sup>(12.20)</sup>. Tüm hamile kadınlarda en az 10-12, gebelik haftasında serolojik testler uygulanmalı ve 20-22. haftada tekrar edilmelidir. Doğuma yakın yeni bir kontrol faydalıdır. İlk testlerde seropozitif kadınların aynı serumlarında IgM bakılmalıdır.

## **2. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **2.1. Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanları**

Kullanılan fareler Ankara Serum Çiftliğinden sağlanan 18-20 gr. ağırlığında Mus Musculus var. albinos türü beyaz erkek farelerdir. Toplam 95 fare kullanıldı. Fareler 17x37x15 cm boyutlarında özel yapılmış çelik kafeslerde barındırıldı ve Ankara Yem Fabrikasının pellet fare yemi ile beslendi. Sekonder enfeksiyon riski olmaması için sık aralıklarla kafesler temizlendi. Fareler +26°C de sabit ısıda Fare Etüvünde saklandı.

### **2.2. T. gondii Takizoitlerinin Hazırlanması**

Kullanılan T. gondii suşu 1973 yılında Altıntaş tarafından izole edilen Ankara suşudur<sup>(36)</sup>. Suş, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan mus musculus var. albinos türü farelere her üç günde bir intraperitoneal olarak pasajlanarak sürdürülmektedir.

Bu yöntemle enfekte edilen farelerin peritonlarından dördüncü gün pastör pipeti ile alınan eksuda, içerisine 2 cc. steril serum fizyolojik konulmuş olan steril cam tüpe aktarıldı, karıştırıldı. Elde edilen karışım Neubauer sayma lamında Leitz marka ışık mikroskopunda 40'lık büyütmede sayıldı. Bulunan takizoit sayısına göre yeterli miktarda serum fizyolojik ile sulandırılarak  $10^3/\text{mm}^3$  olacak şekilde yeni bir tüpe alındı. Bu karışım tekrar tekrar sayıldı ve milimetreküpte 1000 takizoit olduğu kesin olarak belirlenince 1 cc.'lik steril insülin enjektörüne çekildi.

### 2.3. Farelerin Takizoitlerle Enfekte Edilmesi

Sayılarak oluşturulan ve  $\text{mm}^3$  te  $10^3$  takizoit içeren serum fizyolojik, insülin enjektörü ile her fareye 0.1 cc. yani  $100 \text{ mm}^3$  olmak üzere intraperitoneal enjekte edildi. Böylece her fareye  $10^5$  (100.000) T. gondii takizoiti periton içerisine verilmiş oldu. Bu işlem yapılırken enjeksiyon bölgesi kontaminasyon olasılığına karşı önce etil alkol ile temizlendi. Tek tek enfekte edilen fareler gruplara ayrılarak, ayrı kafeslere konuldu.

### 2.4. Farelerin Gruplandırılması

Çalışmada kullanılan toplam 95 farenin gruplandırılması şu şekilde yapıldı :

Grup A. Enfekte ve Azitromisin verilen Yaşam Süresi Grubu : 10 Fare

Grup B. Enfekte ve Kotrimoksazol verilen Yaşam Süresi Grubu:10 Fare

Grup C. Enfekte ve Azitromisin verilen Patoloji Grubu : 15 Fare

Grup D. Enfekte ve Kotrimoksazol verilen Patoloji Grubu : 15 Fare

Grup E. Enfekte ve Sağaltılmayan Yaşam Süresi Kontrol Grubu:10 Fare

Grup F. Enfekte ve Sağaltılmayan Patoloji Kontrol Grubu : 20 Fare

Grup G. Yalnızca Azitromisin verilen Kontrol Grubu : 5 Fare

Grup H. Yalnızca Kotrimoksazol verilen Kontrol Grubu : 5 Fare

Grup I. Hiçbir işlem yapılmayan Kontrol Grubu : 5 Fare

## 2.5. Sağaltımda Kullanılan İlaçlar

### Azitromisin

Eritromisinin 14 üyeli makrolid halkası üzerinde yoğunlaşan araştırmalar 9 ve 10 no'lu C atomlarının arasına yerleştirilmiş bir de azot atomu içeren ve bu nedenle azalid olarak adlandırılan 15 üyeli yeni bir halkanın elde edilmesini sağlamıştır. Azitromisin (9-deokso-9a-aza 9a-metil-9a-homoeritromisin A) halkası genişletilmiş bu makrolid türevlerinin ilk temsilcisidir<sup>(65)</sup>.

Azitromisinin en önemli özelliği, dokulara çok iyi penetre olması, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler içinde konsantre olmasıdır. Bu hücreler, azitromisini enfeksiyon yerine taşıyan bir araç gibi hizmet ederler <sup>(42)</sup>. Dokular içinde çok hızlı dağıldığı için azitromisinin serum düzeyi ile antimikrobik etkinliği arasında bir korelasyon kurmak olanaksızdır. Bu bilgiler, duyarlık testi ve standart farmakokinetik kuralların uygulanmasına ilişkin geçerli görüşlerin bazılarını değiştirmemizi gerektirmektedir. Azitromisinin farmakokinetiği, doku konsantrasyonunun MIC'a oranını, bu drogun invivo aktivitesini yansıtabilecek daha iyi bir indeks olduğunu düşündürmektedir <sup>(37)</sup>.

Azitromisin, iyi oral absorpsiyon, hızlı doku dağılımı ve kana yavaş olarak geri salınma ile uyumlu bir serum kinetiği sergiler. Doku konsantrasyonları serumunkinden çok daha yüksek olur. Serum düzeylerinin MIC'un altıda kaldığı, ancak doku konsantrasyonlarının MIC'da veya bunun üzerinde iken de azitromisinin etkili olduğu birçok hayvan enfeksiyonu modelinde kanıtlanmıştır<sup>(57)</sup>. Azitromisinin dokulara yüksek afinite göstermesi, kendisine amfifilik özellikler ka-

zandıran iki bazık tersiyer amin grubunun varlığına bağlanmaktadır. Azitromisin lizozomotrop bir ajan gibi davranarak dokuların ve konak savunma hücrelerinin lizozomlarında konsantre olabilir<sup>(42)</sup>. Azitromisinin dokularca çabucak tutulması 10-100 kat olarak hesaplanan bir doku /serum konsantrasyonu sağlamaktadır. Göz ve beyindeki azitromisin konsantrasyonları serum konsantrasyonlarının sırasıyla 20 ve 1,2 kat üzerindedir<sup>(37)</sup>. Birçok antibiyotiğin bu dokulara penetrasyonu çok düşüktür ve azitromisinin bu olağan dışı özelliği organa özgü enfeksiyonlar karşısında bir sağaltım potansiyelinin olduğunu düşündürmektedir.

Beyaz fındık farelerinde yapılan bir çalışmaya göre, periton boşluğunun kazeinatla indüklenmiş polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu, periton boşluğundaki genel azitromisin düzeylerini altı kat artırır. Bu artış hücre sayısındaki artışa koşuttur ve belirgin olarak hücrelerle ilişkilidir.

İlacın enflamasyon yerine bu yönelişinin azitromisinin fagositlerce tutulması ve taşınmasının bir sonucu olduğu öne sürülmüştür<sup>(42)</sup>. Etki mekanizması 50S ribozomal alt birimlere bağlanarak ve peptidlerin translokasyonunu önleyerek protein sentezinin inhibisyonu ile olmaktadır.

Biçim çalışmamızda kullandığımız azitromisin dihidrat (Pfizer İlaçları A.Ş. Ortaköy/İstanbul) orjinal olarak üretici firmadan alındı. Steril distile su ile sulandırıldı. İlaç suspansiyonu her farenin 20 gr. olduğu düşünülerek ve bir defada fareye 0.3 ml. ilaç verilmesi öngörülerek, 1 ml. de 20 mg. Azitromisin içecek şekilde hazırlandı. Böylece her fareye günlük doz olarak 0.3 ml. oral suspansiyon veril-

diğinde, 300 mg/kg /gün dozunda azitromisin sağaltımı uygulanmış oldu. Hazırlanan süspansiyon plastik, kapaklı tabanı konik mikser tüplerinde oda ısısında saklandı ve her iki günde bir yeniden hazırlandı.

### **Trimetoprim-Sulfametoksazol (Kotrimoksazol)**

2,4 diaminopirimidin grubundan pirimetaminin yapıca benzeri bir antibakteriyel ilaç olan trimetoprim ile bir sulfonamid olan sulfametoksazol'ün 1/5 sabit oranlı kombinasyonu, kotrimoksazol genel adıyla adlandırılır. Trimetoprim ile kombinasyon için sulfonamidler arasından sulfametoksazol'ün seçilmesinin başlıca nedeni bu ilacın 10-12 saat olan eliminasyon yarı ömrünün, 11 saat olan trimetoprim'e en yakın olmasıdır.

Sulfametoksazol ve trimetoprimin birlikte verilmeleri onların bireysel absorpsiyon yeteneklerini değiştirmez. Her iki ilaç da mide-barsak kanalından tam olarak fakat değişik hızda absorbe olur. Trimetoprimin absorpsiyonu daha hızlıdır. Plazma proteinlerine trimetoprim %45, sulfametoksazol %66 oranında bağlanır. Trimetoprim dokulara daha fazla geçer. Dokuların çoğunda trimetoprim konsantrasyonu plazmadakinin %30-50'si kadar, sulfametoksazolün ise yaklaşık %20'si kadardır. Trimetoprimin salya, süt, normal prostat dokusu, sperma sıvısı, akciğer ve safradaki konsantrasyonu plazmadakinden yüksektir<sup>(49,88)</sup>.

Sulfonamidler ve trimetoprim, duyarlı mikroorganizmalarda purinlerin, timidin'in, metionin ve glisin'in sentezi için gerekli önemli bir ko-faktör prekürsörü olan tetrahidrofolik asit sentez yolunu iki yerde bloke ederler. Kotrimoksazol'ün etki mekanizması,

sulfonamid komponenti tarafından dihidropteroat sentetaz'ın inhibisyonu ve trimetoprim tarafından dihidrofolat redüktazın inhibisyonu sonucu timidin sentezinin, dolayısıyla DNA ve RNA sentezinin durması ile ortaya çıkar. Tek başlarına bakteriyostatik etki göstermelerine rağmen trimetoprim + sulfametoksazol kombinasyonu bakterisid etki gösterir<sup>(49)</sup>.

Çalışmamızda kullandığımız Kotrimoksazol (Roche Müstahzarları A.Ş. Levent/İstanbul) orjinal olarak üretici firmadan temin edildi. Steril distile su ile sulandırıldı. Günlük doz olarak verilmesi planlanan 10 mg/kg/gün 12 saat ara ile 5'er mg/kg olacak şekilde ayarlandı. Her farenin 20 gr. olduğu göz önüne alındığında 0.3 ml. de 0.1 mg. kotrimoksazol içeren suspansiyondan günde 2 kez verildiğinde sağaltımda kullanılan 10 mg/kg/günlük doz elde edilmiş oldu. Hazırlanan süspansiyon plastik, kapaklı tabanı konik mikser tüplerine kondu, oda sıcaklığında saklandı ve her iki günde bir yeniden hazırlandı.

## **2.6. İlaçların Farelere Verilmesi**

Her iki ilaç da farelere oral yoldan verildi. Bu işlem için, özel olarak fındık fareleri için yapılmış, ucu yuvarlatılmış Hapner marka metal bir kanül kullanıldı. Enjektör olarak kanüle uygun Eva Tüberkülin Cam Enjektörü kullanıldı. Manüplasyon esnasında Glove Med plastik kauçuk nonsteril cerrahi eldivenler kullanıldı. Herbir fareye ilaç verilmeden önce kontaminasyonu önlemek açısından kanül enjektörden çıkarılıp, enjektörün kendi ucu ile plastik tüplerden ilaç çekildi. Plastik tüpler, her ilaç kullanım zamanı öncesi Autovortex mixer aletinde 3 dakika karıştırıldı.

Azitromisin günde tek doz, öğlen saat 12'de her fareye hazırlanan süspansiyondan 0.3 ml. (6mg), verildi. Toplam 7 gün süre ile uygulandı.

Kotrimoksazol, günde 2 defa sabah saat 7, akşam 19'da verildi. Herbir fareye bir defada, hazırlanan suspansiyondan 0.3 ml. (0.1 mg) verildi. Böylece toplam 10 mg/kg/gün'lük doza ulaşıldı. Kotrimoksazol de 7 gün boyunca uygulandı.

Her iki ilacın başlangıç zamanı, akut toksoplazmozis'in en önemli semptomu olan Lenfadenopati (LAP)'nin başlama zamanında göre ayarlandı. LAP, Enfekte Sağaltılmayan Patoloji Kontrol Grubu (Grup F)'ndan ilk beş gün, her gün 2 fareye yapılan nekropsileri sonucu ortaya kondu. Enfekte edildikten 48 saat sonra belirgin lenfadenopati gözlemlendi. Diğer sağaltım gruplarında ilaçlara inokülasyondan 48 saat sonra olmak üzere Deneysel Akut Toksoplazmozis'in ilk semptomunun görülmesi ile başlanmış oldu.

### **2.7. Farelerden Patolojik Preperatların Hazırlanması**

Grup C, Grup D ve Grup F patolojik değerlendirmeye alındı. Grup F'de bulunan enfekte farelerden hergün 2'ser fareye inokülasyon sonrası 5 gün boyunca nekropsi uygulandı. Burada amaç sağaltıma başlama kriteri olarak kabul ettiğimiz LAP'nin geliştiği günü saptamaktı.

Fareler canlı olarak Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına nakledildi. İçinde yoğun eterli ortamın sağlandığı kavanozlarda yaşamları sona erdirildi. Daha sonra köpük zemin üzerine parşömen kağıdı konularak fareler ayaklarından



toplu iğnelerle sabitleştirildi. Karın derisinden, aşağıdan yukarıya, sonra sağ ve sol ekstremitelere doğru insizyon yapıldı. Periton zarı açıldı. Karaciğer, dalak, barsaklar, pankreas disseke edildi. İliak, aksiller ve yüzeysel servikal lenf nodları ayrıca incelendi, makroskopik olarak büyüklükleri değerlendirildi. Baş, beyine formol girecek şekilde açılarak komple saklandı. Bütün organlar %10'luk formol solüsyonu içerisine alındı ve kodlandı.

Grup F' den kalan farelere 5. günden sonra 7., 9., 11 ve 13. günlerde nekropsi uygulandı.

İnokülasyon sonrası 48 saat geçtiğinde sağaltıma başlanan, Grup C ve Grup D'de patolojik değerlendirmeler enfeksiyonun 4. gününde gerçekleştirildi. Daha sonra 5., 7., 9., 11., 13. ve 15., günlerde bu gruplardaki kalan farelere nekropsi uygulandı. Aynı yöntemlerle organlar disseke edildi ve %10'luk Nötral formalin solüsyonunda tespit edildi.

Trimlenen dokular distile suda yıkandı. Daha sonra suyun giderilmesi için dehidratasyon işlemine geçildi. %50, 60,70,80, 96 ve absölü alkoller ile Histokinet aletinde dokular dehidrate edildi. Daha sonra ksilol ile "saydamlaştırma" (parlatma) olarak adlandırılan aşama gerçekleştirildi. Ardından doku parçaları 40°C dolayında erimiş parafin içerisine konularak "parafin emdirme" işlemi tamamlandı. Sert parafin 58-60°C de eritilerek kalıplara döküldü ve dokular bu parafin içine yerleştirildi. Elde edilen parafin bloklar mikrotomda 5-6  $\mu$  kalınlığında kesildi. Kesitler 35-40°C ısıda jelatin içeren sıcak su banyosuna atıldı. Buradan lamlara alındı. Etüvde 37°C'de bir gece bekletilerek kurutuldu. Kuruyan ve lama iyice yapışan kesit-

ler ardarda dört kez 5'er dakika ksilol kapları içerisinde parafinden arındırıldı. Absolü alkol ile ksilol uzaklaştırıldı. Sonra sırasıyla %96,80,70 ve 50'lik alkol serilerinde 3'er dakika tutularak distile suya bırakıldı. Preperatlar HE (Hematoksilen eozin) ve gerekli görülen bazı kesitler PAS (Periodic acid-schiff) boyama teknikleri ile rutin olarak boyandı (11,57).



### 3. BULGULAR

#### 3.1. Yaşam süresi değerlendirme bulguları

$10^5$  takizoitle intraperitoneal olarak enfekte edilen ancak sağaltılmayan yaşam süresi kontrol grubu (Grup E) gözlemlendi. 5. gün tüylerde hafif kabarmalar oluştu. 8. gün tüylerindeki kabarıklıklar yaygın ve belirgin hale geldi. 9. gün genel durumları iyice bozuldu ve farelerden 3 tanesi öldü. Kalan fareler 11 ve 12. günlerde birer, 13. ve 14. günlerde ikişer ve 15. gün bir tane olmak üzere öldüler. Böylece bu gruptaki 10 farenin tümünün yaşamları enfeksiyonun 15. günü sona erdi (Tablo 1).

$10^5$  takizoitle intraperitoneal olarak enfekte edilen ve 48 saat sonra 10 mg/kg/gün kotrimoksazol 7 gün süreyle oral olarak verilen 10 farenin (Grup B) izlenmesinde, 6. günde başlayan tüylerde kabarma dikkati çekti. Bu gruptan ilk fare 8. gün öldü. Bunu 9. günde ölen iki fare izledi. Daha sonra, sırasıyla 10,12,15,18,20,25 ve 27. günlerde birer fare öldü ve tümünün yaşamı sona erdi.

Aynı miktarda takizoitle enfekte edilen ve 48 saat sonra 300 mg/kg/gün Azitromisin başlanıp oral olarak günde tek doz 7 gün süreyle sağaltılan 10 farenin (Grup A) tümü hayatta kaldı. Bu fareler 6 ay boyunca gözlemlendi. Bu süre içinde normal yaşamlarını sürdürdüler. 6. ayın sonunda gözleme son verildi (Grafik 1).

İlaç toksititesi olup olmadığını, bunun yaşam süresine etkisini gözlemek için oluşturulan ve yalnızca aynı doz ve aynı sürede her iki ilacın da verildiği enfekte olmayan Grup G ve H'de de 6. ayın so-

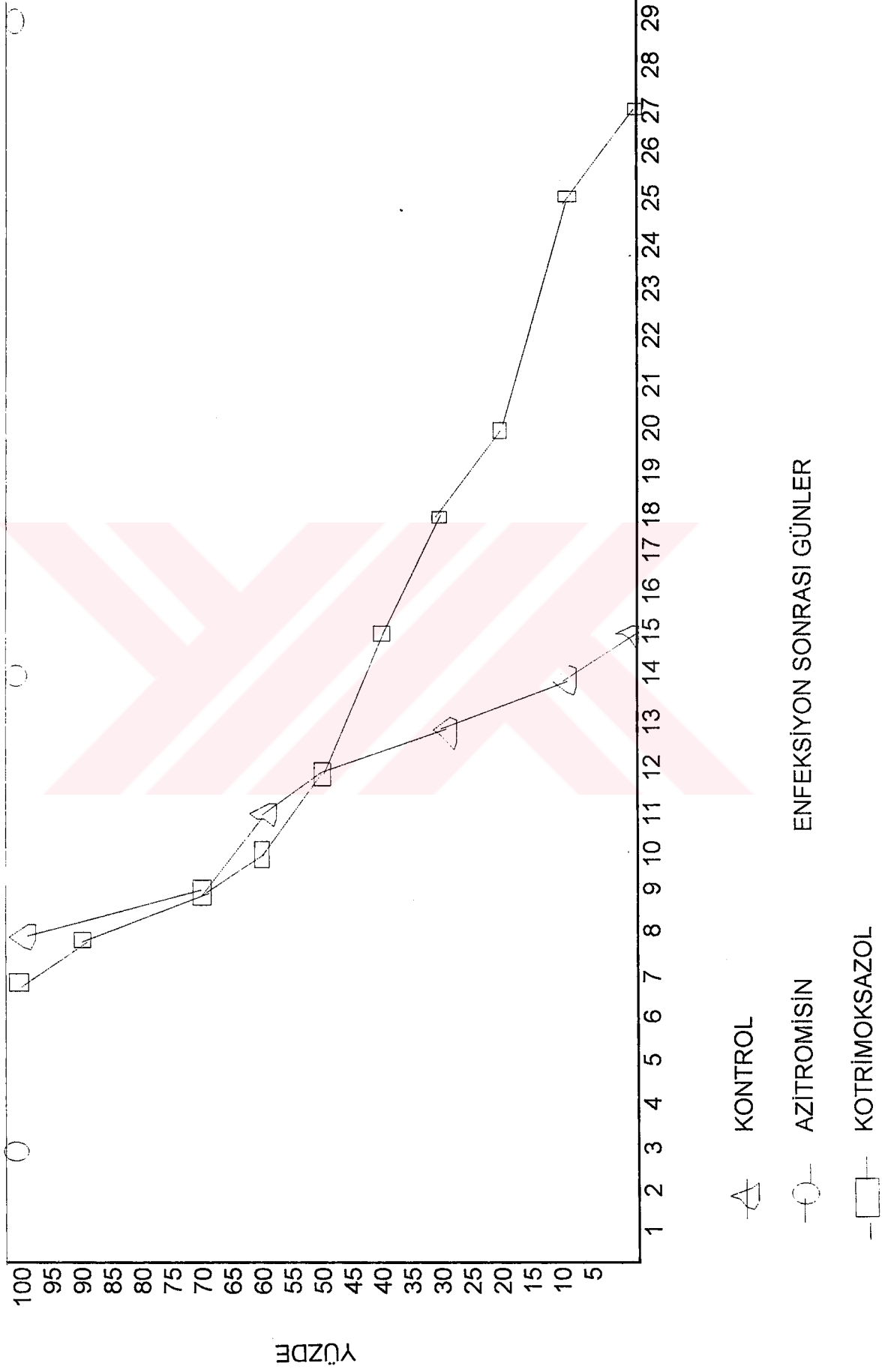
nunda ölen fare olmadı. Ayrıca hiçbir işlem yapılmayan Grup I'daki tüm fareler bu süre sonunda yaşamda kaldılar .

**Tablo 1:** Enfeksiyondan 48 saat sonra 7 gün süreyle Azitromisin ve Kotrimoksazol verilen grupların kontrol gruplarına göre yaşam durumları

| Sağaltım<br>(mg/kg/gün) | Enfeksiyon Sonrası Günlerde Yaşama % si |     |     |     |     |     | Ortalama<br>Yaşam<br>(Gün) |
|-------------------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|----------------------------|
|                         | 4                                       | 7   | 10  | 14  | 21  | 30  |                            |
| Kontrol*                | 100                                     | 100 | 70  | 10  | 0   | 0   | 11,9                       |
| Azitromisin(300)*       | 100                                     | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | > 30                       |
| Kotrimoksazol(10)*      | 100                                     | 100 | 60  | 50  | 20  | 0   | 15,3                       |

\* (n=10)

GRAFİK 1 : GÜNLERE GÖRE YAŞAMA YÜZDELERİ



### **3.2. Patolojik Bulgular**

Takizoit inokülasyonu sonrası ertesi gün, patoloji kontrol grubunun (Grup F) değerlendirilmesine başlandı. Enfeksiyon sonrası günlere göre patolojiler belirlenerek karşılaştırıldı.

#### **3.2.1. Birinci gün:**

**Makroskobik Bulgular:**

Karın boşluğu açıldığında peritoneal damarların hiperemik olduğu gözlemlendi.

**Mikroskobik Bulgular:**

Karaciğerde kapsulada kalınlaşma ve hafif nekrobiyotik değişiklikler vardı. Dalakta kapsulada nötrofil lökosit ile histiyositlerden oluşan hücre infiltrasyonu ve ödemle birlikte hafif derecede nekrobiyotik değişiklikler gözlemlendi.

Akciğerlerde damarlar ve intraalveolar kapillarlar hiperemik, interstisyumda lokal ödem alanları, bronş ve bronşiol epitellerinde hiperplazi gözlemlendi.

**Lenf Düğümleri :** Damarlar hiperemik olup, sinüs marjinalisler genişlemişti. Kapsulada fokal nekrobiyotik değişiklikler ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu dikkati çekti.

**3.2.2. İkinci gün:**

Makroskobik bulgular:

Karın boşluğunda seröz sıvı artışının yanısıra karaciğer yüzeyinin fibrinle kaplanmış olduğu ve parietal yüzünde bir adet, boz-beyaz renkte toplu iğne başı büyüklüğünde odak gözlemlendi.

Lc. iliosacrale, Ic. cervicale superficiale ve Ic. mandibulare büyümüş ve kesit yüzü nemli görünümde idi. Sağaltıma başlama semptomu olarak kabul ettiğimiz lenf bezlerindeki büyüme belirlenmiş oldu.

Mikroskobik bulgular:

Karaciğer kapsulası eozinofilik görünümde ve yer yer nötrofil lökosit infiltrasyonları ile bu alanlara yakın yerleşim gösteren hepatositlerde nekroz dikkati çekti.

Diğer organlarda bir önceki güne göre değişik bir patoloji gözlenmedi.

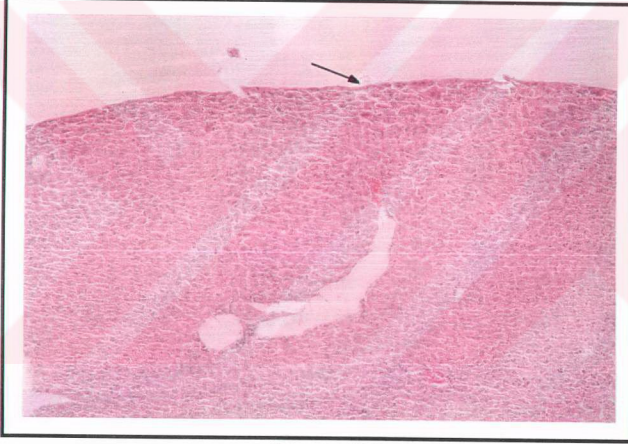
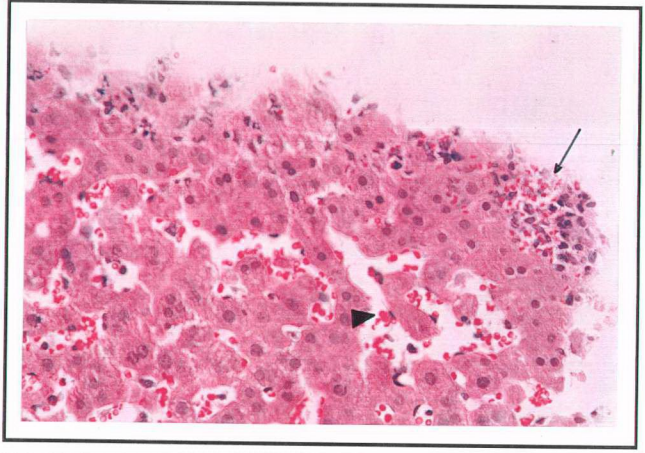
Belirlenen lenfadenopati üzerine sağaltım grupları oluşturularak Grup C'ye azitromisin 300 mg/kg/gün ve Grup D'ye Kotrimoksazol 10 mg/kg/gün dozunda verilmeye başlandı.

**3.2.3.Üçüncü gün :**

Makroskobik bulgular:

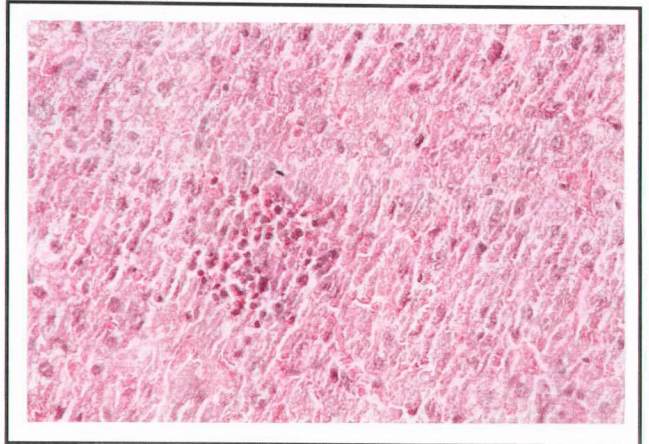
Grup F : Lc. iliosacrale ile Inn. iliaci ve In. axillare belirgin bir şekilde büyümüş, kesit yüzü nemli, karaciğer kapsulasında toplu iğne başı büyüklüğünde boz-beyaz renkte odaklar gözlemlendi.

**Şekil 1.** Karaciğer epitel hücrelerinde dejenerasyonlar, sinuzoidlerde dilatasyon (ok başı) ve fokal nekrobiotik odak (ok)  
HE x 340 K.C.  
Grup F (Kontrol)



**Şekil 2.** Kapsulada (Glisson kapsülü) eozinofilik görünüm (ok)  
HE x 90 K.C.  
Grup C (Azitromisin)

**Şekil 3.** Fokal nekroz sonu alanın mononükleer hücrelerle kaplanması  
HE x 300 K.C.  
Grup D (Kotrimoksazol)





Grup C : Lc. iliosocrale ve ln. inguinofemorale büyük ve kesit yüzleri hiperemik görünümde idi.

Grup D: Karın boşluğunda 1-2 m. seröz sıvı gözlendi. Karaciğer yüzeyi fibrinle kaplanmış ve mat görünümdeydi. Mezenteryal lenf düğümü ve lc. iliosacrale büyümüş ve kesit yüzü nemli görünümdeydi.

Mikroskobik Bulgular:

Grup F : Karaciğerde kapsulada yaygın nekrobiyotik değişiklikler ile birlikte parankim hücrelerinde yer yer vakuoler dejenerasyon dikkati çekti.

Lenf düğümünde damarlar hiperemik görünümdeydi. Genişlemiş olan marjinal sinuslar ödem sıvısı, dökülmüş endotelial hücreler ve az sayıda nötrofil lökosit içermekte idi. Lenfoid folliküller hiperplazik görünümde idi. Lenfadenitis simpleks tanısı konuldu.

Grup C : Dalakta kapsula altı serözite artışı gözlendi. Özofagusta visceral periton yaprağında ödem sıvısı ve polimorfonükleolar lökosit infiltrasyonu vardı.

İnce barsaklarda, serozada hafif polimorfonükleolar hücre infiltrasyonu görüldü.

Lenf düğümünde, subkapsüler yerleşim gösteren ödem sıvısı ve nötrofil lokositler gözlendi.

Duedonum serozasında ödem sıvısı ve nötrofil lökosit infiltrasyonu dikkati çekti.

Grup D : Karaciğer kapsulası eozinofilik görünümde olup hemen altında yaygın şekilde ödem sıvısı, piknotik ve karyorektik hepatositlerle birlikte az sayıda nötrofil lökositler gözlendi.

İnce barsaklarda, serozada ödem sıvısı ve nötrofil lökosit infiltrasyonu vardı.

Lenf düğümü damarları hiperemik, marjinal sinuslar ödem sıvısı ve çok sayıda eozinofilik sitoplazmalı makrofajlar nedeniyle genişlemişti. Lenfoid folliküllerin periferlerinin hiperplazik ve merkezi kısımlarının lenfositlerden fakirleştiği gözlendi (lenfosentrum reaksiyonu).

#### **3.2.4. Dördüncü gün:**

Makroskobik bulgular:

Grup F'de In. axillare, In. iliaci ve In. mandibulare büyümüş, kesit yüzeyleri hiperemik görünümde, karaciğer ve dalak yüzeyinin fibrinle kaplı olduğu gözlendi.

Mikroskobik bulgular:

Grup F: Karaciğerde kapsula boyunca yaygın nekrotik değişiklikler gözlendi. Parankimde ise fokal alanlar halinde çoğunluğu mononükleer hücreler ve az sayıda nötrofil lökositlerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu ile dejenere olmuş hepatositler dikkat çekti.

Dalak kapsulasında yaygın nekrobiyotik değişiklikler vardı.

Grup D: Karaciğerde kapsulanın nötrofil lökositler, dejenere olmuş ve piknotik çekirdeğe sahip hepatositler nedeniyle kalınlaştığı

dikkati çekti. Tanımlanan nekrobiyotik değişikliklerin yer yer parankime doğru ilerlediği gözlemlendi.

İnce barsaklarda serozada nötrofil lökosit ve az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çekti.

### **3.2.5. Beşinci gün:**

Makroskobik Bulgular:

Grup F: Ln. axillare, ln. iliaci ve lc. mandibulare büyümüş, kesit yüzleri hiperemik görünümde karaciğer ve dalak yüzeyinin fibrinle kaplı olduğu gözlemlendi.

Grup D : Karaciğer yüzeyi mat görünümde ve karın boşluğunda 1-2 ml . seröz sıvı vardı.

Mikroskobik bulgular:

Grup F: Karaciğerde kapsula boyunca yaygın nekrotik değişiklikler gözlemlendi. Karaciğer parankiminde ise fokal alanlar halinde çoğunluğu mononükleer hücreler ve az sayıda nötrofil lökositlerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu ve dejenere olmuş hepatositler dikkati çekti.

Dalak kapsulasında nekrobiyotik değişiklikler dikkati çekti.

Grup D : Karaciğer kapsulasına yakın hepatositlerde yaygın ve yüzeysel nekroz gözlemlendi. Parankimde birkaç alanda, özellikle vena sentralisler etrafında dejenere olmuş hepatositler, nekrotik hücre kalıntıları, serbest eritrositler ve mononükleer hücreler içeren nekroz alanları gözlemlendi.

İnce barsaklarda serozada mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi.

### 3.2.6.Yedinci gün:

Makroskobik bulgular:

Grup C de ln. inguinofemorale ve ln. iliosacrale büyümüş görünümde gözlemlendi.

Mikroskobik bulgular:

Grup F : Karaciğerde genellikle vena sentralisler çevresinde başlayan nekroz alanlarının yanısıra hepatositlerde yaygın dejeneratif değişiklikler saptandı.

Dalakta kapsulada kalınlaşma dikkati çekti. Ayrıca nekrobiyotik değişiklikler ilerlemişti.

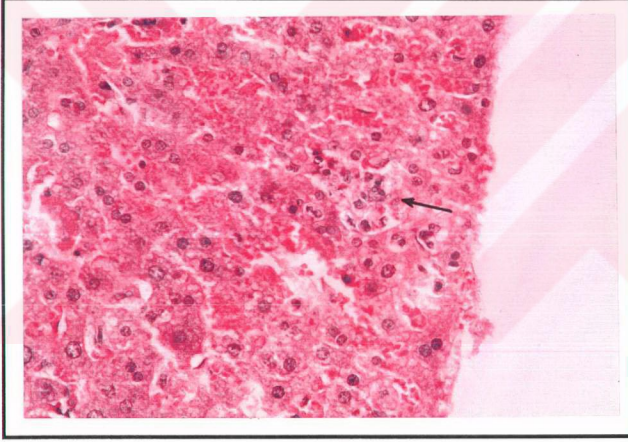
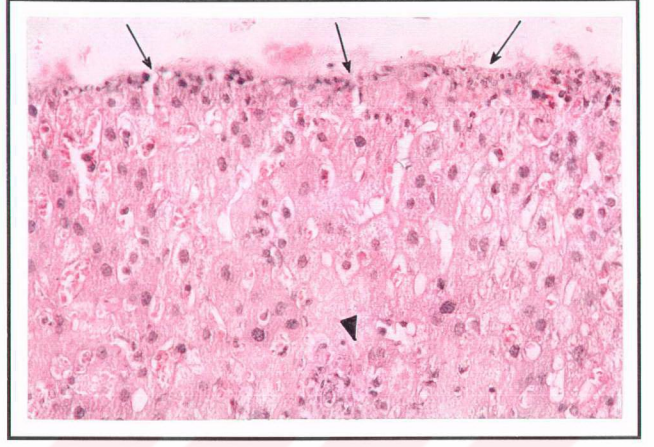
Grup C : Pankreas akıtıcı kanalları çevresinde çok hafif mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem gözlemlendi.

Lenf düğümü serozasında mononükleer hücreler ve ödem dikkati çekti.

Grup D : Karaciğer kapsulasında nekrobiyotik değişiklikler gözlemlendi. Dalakta kapsulanın eozinofilik bir görünümde olduğu, ödem sıvısı ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile kalınlaştığı dikkati çekti.

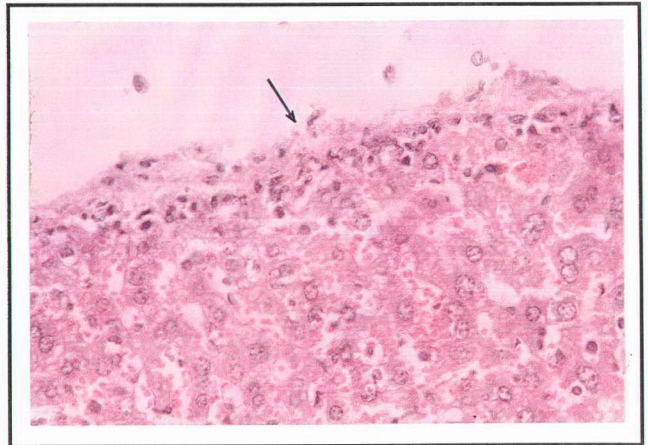
Pankreasta interlobüler bağ dokusunda az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu.

**Şekil 4.** Kapsula altında nekrobitik değişiklikler (ok), epitel hücrelerinde şiddetli dejenerasyonlar (Vakuolerhidropik) ve fokal nekroz alanı (ok başı).  
HE x 340 K.C.  
Grup F (Kontrol)



**Şekil 5.** Fokal nekrobitik odak (ok)  
HE x 300 K.C.  
Grup C (Azitromisin)

**Şekil 6.** Kapsula yüzeyinde nekrobitik değişiklikler ve mononükleer hücre infiltrasyonları (ok)  
HE x 340 K.C.  
Grup D (Kotrimoksazol)



**3.2.7. Dokuzuncu gün:**

Makroskobik bulgular:

Grup F : Karaciğer kapsulası mat görünümde olup, karın boşluğunda 2-3 ml. seröz sıvı gözlemlendi.

Grup C : İnguino-femoral lenf düğümü büyümüş ve kesit yüzü nemli gözlemlendi.

Mikroskobik bulgular:

Grup F : Karaciğerde kapsula yüzeyinden başlayarak yer yer karaciğer parankimine doğru genişlemiş, mononükleer hücreleri de içeren koagülasyon nekrozları mevcuttu. Ayrıca vena sentralisler çevresinde de fokal nekroz alanları gözlemlendi.

Dalakta kapsula boyunca şekillenmiş nekroz alanlarının lenfoid folliküllere doğru genişlediği gözlemlendi. Dalak parankiminde ise multifokal nekrozlar dikkati çekmekteydi.

İnce barsaklarda duodenum-jejunum sınırında, serozada mononükleer hücre infiltrasyonu ve piknotik hücrelerden oluşan nekrobiyotik değişiklikler saptandı.

Pankreasta interlobüler dokuda yerleşim gösteren mononükleer hücreler, fibroblastlar ve çok sayıda makrofajları içeren yangısal reaksiyon gözlemlendi.

Testiste kapsulada nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi.



Grup D : Dalakta kapsulada hyalinsel kalınlaşma ve marjinal sinusların ödem sıvısıyla genişlediği dikkati çaktı.

Glandüler midenin serozasında, ödem, mononüklear ve az sayıda polimorfonüklear lökosit infiltrasyonu gözlemlendi.

Pankreasta interasiner dokuda ödem ve makrofaj hücreleri dikkati çaktı.

### **3.2.8. Onbirinci gün:**

Mikroskopik bulgular:

Grup F : Karaciğerde nekrobiyotik değişiklikler nedeniyle kalınlaşmış olarak gözlenen kapsulada mononüklear hücreler ve serbest eritrositler vardı. Bazı alanlarda nekrozların kapsuladan parankime doğru ilerledikleri gözlemlendi.

Dalakta nekroze olmuş kapsulada mononüklear hücreler ve fibrositler yer almaktaydı. Lenfoid folliküllerde ise yer yer hafif nekrobiyotik değişiklikler gözlemlendi.

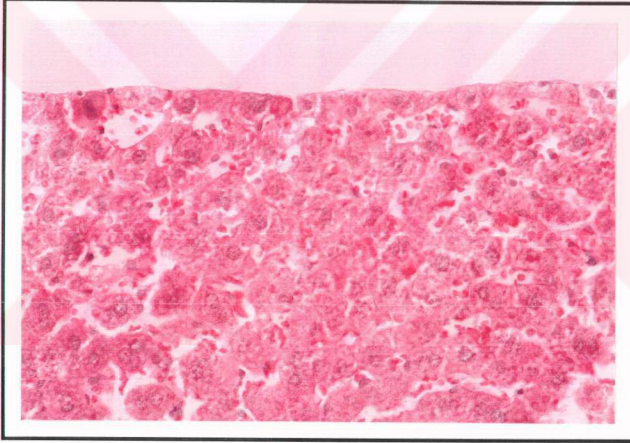
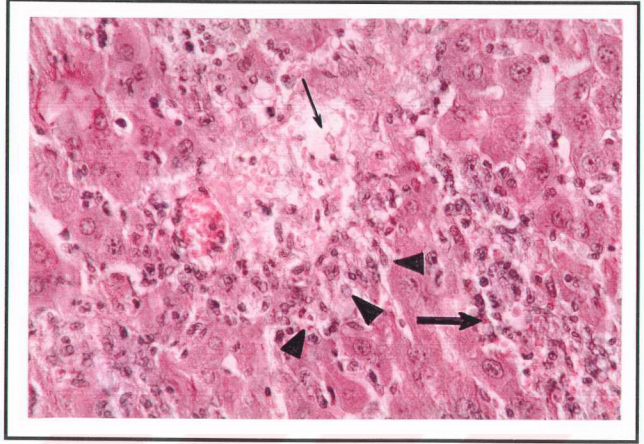
Beyinde damarlar hiperemik görünümde idi. Thalamus dentate nükleus'da perivasküler mononüklear hücre infiltrasyonu gözlemlendi.

Pankreasta interlobüler septal dokuda mononüklear hücre infiltrasyonu gözlemlendi.

Grup D : Karaciğer kapsulası ve komşu hepatositlerde nekrobiyotik değişiklikler gözlemlendi.

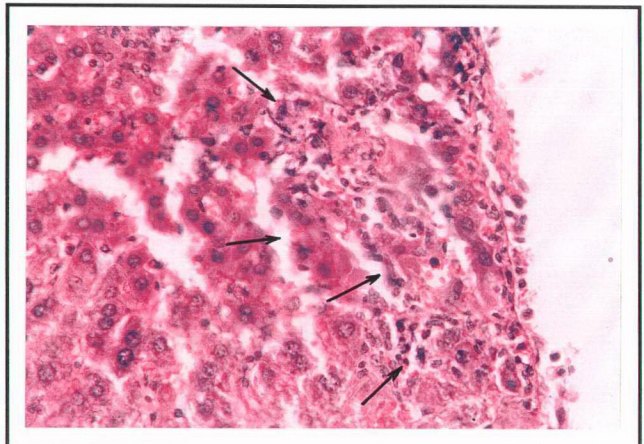
Dalak kapsulasında nekrobiyotik değişiklikler vardı.

**Şekil 7.** Sentrilobüler nekroz, nekroz alanının merkez kısmında boşalma (ok), Çevresinde ise hücre infiltrasyonu (ok başı). Ayrıca daha eski nekrotik odak (Kalın ok).  
HE x 380 K.C.  
Grup F (Kontrol)



**Şekil 8.** Lezyon görülmedi.  
HE x 300 K.C.  
Grup C (Azitromisin)

**Şekil 9.** Kapsülden başlayarak derinlere doğru ilerleyen nekrotik değişiklikler, fokal hücre infiltrasyonları (oklar)  
HE x 340 K.C.  
Grup D (Kotrimoksazol)





**3.2.9. Onüçüncü gün:**

Grup F'de kalan son farelerden biri ölmek üzere iken diğeri ölü olarak patolojik incelemeye alındı.

Makroskobik bulgular:

Grup F : Karaciğerde, milier beyaz renkli lezyonlar görüldü. Dalak yüzeyi boz- beyaz renkte ve fibrinli görünümdeydi.

Mikroskobik bulgular:

Grup F : Karaciğerde ve dalakta yaygın nekroz alanları göz-  
lendi.

Beyinde, talamik bölgede perivasküler hücre infiltrasyonu ve mikrohemoraji alanları gözlenmekteydi.

Grup D : Karaciğer kapsulasında nekroz ve mononükleer hü-  
reler gözlendi.

Dalak Kapsulasında ise hafif nekrobiyotik değişiklikler dikkati  
çekti.

Akciğerde fokal interstisyel pnömoni mevcuttu.

**İstatistiksel Değerlendirme:**

Kaplan-Meier yaşam analizi ile yaşam olasılıkları hesaplandı ve Grup E ile Grup B deki yaşam olasılıkları Log Rank testi ile karşılaştırıldı. Grup A'da hiç ölüm olmadığından istatistiksel değerlendirmeye alınamadı. Grup E ve Grup B arasında yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ( $P>0,05$ ).

**Tablo 2** HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN DAĞILIM VE ŞİDDETİ

| GÜNLER                        | Karaciğer | Dalak | Barsaklar | Pankreas | Testis | Beyin |
|-------------------------------|-----------|-------|-----------|----------|--------|-------|
| 1                             | +         | +     | -         | -        | -      | -     |
| 2                             | ++        | +     | -         | -        | -      | -     |
| 3                             | ++        | +     | -         | -        | -      | -     |
| 4                             | +++       | ++    | -         | -        | -      | -     |
| 5                             | +++       | ++    | -         | -        | -      | -     |
| 7                             | +++       | ++    | -         | -        | -      | -     |
| 9                             | +++       | +++   | +         | +        | +      | -     |
| 11                            | +++       | +++   | -         | +        | -      | +     |
| 13                            | +++       | +++   | -         | +        | -      | +     |
| <b>Grup F (Kontrol)</b>       |           |       |           |          |        |       |
| 3                             | +         | -     | +         | -        | -      | -     |
| 4                             | -         | -     | -         | -        | -      | -     |
| 5                             | -         | -     | -         | -        | -      | -     |
| 7                             | -         | -     | -         | +        | -      | -     |
| 9                             | -         | -     | -         | -        | -      | -     |
| 11                            | -         | -     | -         | -        | -      | -     |
| 13                            | -         | -     | -         | -        | -      | -     |
| <b>Grup C (Azitromisin)</b>   |           |       |           |          |        |       |
| 3                             | +         | -     | +         | -        | -      | -     |
| 4                             | +         | -     | +         | -        | -      | -     |
| 5                             | ++        | -     | +         | -        | -      | -     |
| 7                             | +         | +     | -         | +        | -      | -     |
| 9                             | -         | +     | +         | +        | -      | -     |
| 11                            | +         | +     | -         | +        | -      | -     |
| 13                            | +         | +     | -         | -        | -      | -     |
| <b>Grup D (Kotrimoksazol)</b> |           |       |           |          |        |       |

+ : Hafif  
 ++ : Orta  
 +++ : Şiddetli

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Deneysel toksoplazmozis oluşturularak yapılan eksperimental çalışmalarda, kullanılan beyaz fındık fareleri, intraperitoneal olarak tokzoitlerle enfekte edilmişlerdir (80). Böylece akut enfeksiyon oluşturularak periton sıvısından tüm organlara dolaşım sal yolla yayılması sağlanmıştır. Enjekte edilmeden önce her fareye ne kadar takizoit verildiği sayılarak belirlenmiştir. Bunun yanında in vitro çalışmalar da yapılmıştır. Chang ve Pechere dört makrolidin (roksitromisin, spromisin, azitromisin ve A-56268) T. gondii'deki etkinliğini araştırdıkları çalışmada bu ilaçların tümünü etkin bulmuşlar ve toksoplazma metabolizmasına karşı non spesifik aktivitesi olduğunu bulmuşlardır. (25). Araujo ve ark. 200 mg/kg/gün dozunda 10 günlük sağaltım uyguladıkları farelerde, enfeksiyon oluştururken C56 suşu kullanmışlar ve 104 takizoitle intraserebal enfekte etmişlerdir. Sonuçta sağaltım sonrası 35. günde mortalite %20'de kalmıştır. Yine aynı çalışmada, intraperitoneal olarak  $10^3$  RH suşu takizoiti verdikleri farelerde 150 ve 200 mg/kg/gün dozunda 35. günde mortalite olmadığını belirtmişlerdir. Her iki uygulamada da sağaltıma enfeksiyondan 24 saat sonra başlamışlardır(5).

Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak 24 saat değil 48 saat sonra sağaltım başlatılmıştır. Bunun nedeni, patolojik olarak, akut toksoplazmozisin ilk belirtisi olan lenfadenopatinin 48 saat sonra belirlenmesi ve bu semptomun görülmesi üzerine sağaltımın başlatılabileceği düşüncesidir.

Deroutin ve Chastang'ın 1990'da yaptığı bir invitro çalışmada, iki makrolid olan azitromisin ve klaritromisin'in pirimetamin ile kombine edildiğinde daha etkin inhibisyon yaptığı bulunmuştur<sup>(31)</sup>.

Araujo ve ark. 1991'de makrolid antibiyotiklerden olan Azitromisin, roksitromisin ve spiramisin ile yaptıkları deneysel çalışmada beş değişik suş kullanmışlardır. Bu çalışmada Azitromisin 200 mg/kg/gün dozunda verilmiştir. Bu dozda RH suşundan  $10^5$  takizoit verdikleri grupta mortalite yüzdesini otuzuncu günde % 60, C 56 suşundan  $10^5$  takizoit verdiklerinde ise aynı periyotta % 40 bulmuşlardır. M 7741 suşunda ise aynı parametrelerde mortalite %0'dır<sup>(9)</sup>. Bizim çalışmamızda kullandığımız suş Toxo Ankara suşu olduğundan virulansların farklılığı sözkonusudur.

Araujo ve Remington bir çalışmalarında Azitromisin ve Gamma interferon'u kombine kullanmışlardır. 75 mg./kg./gün dozda azitromisin ile  $2\mu\text{g}$ . interferon gammanın kombine edildiği grupta, diğerlerine göre yaşam yüzdesinde %30 bir artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmada RH suşunda  $2.5 \times 10^3$  takizoit kullanılmıştır<sup>(8)</sup>. Yine Araujo ve ark. yaptığı eksperimental çalışmada, 80 mg/kg/gün sulfadiazin ile azitromisinin değişik dozları, kombine edilmiştir. RH suşundan  $2.5 \times 10^3$  takizoit verdikleri beyaz fındık farelerinde sağaltıma inokülasyondan 24 saat sonra başlamışlardır. Sulfadiazin farelerin içme suyuna karıştırılarak verilmiştir. 75 mg/kg/gün azitromisin ve 80 mg/kg/gün sulfadiazin kombine edildiğinde 30. günde yaşam yüzdesi %100 bulunmuştur<sup>(6)</sup>.

Bir başka çalışmada Derouin ve ark. azitromisin ile primetamin veya sulfadiazin'in kombinasyonunun sinerjik aktivitesini araş-

tırmışlardır. RH suşundan  $10^4$  takizoit ile enfekte ettikleri bir grup farede 75, 150 ve 300 mg/kg/gün dozunda sadece azitromisini, diğer bir grupta pirimetamin 2.5 mg/kg/gün ve sulfadiazini 200 mg/kg/gün dozunda kombine olarak vermişlerdir. Bu çalışmada da azitromisin enfeksiyondan bir gün sonra başlamak koşuluyla 10 gün verilmiştir. 300 mg/kg/gün sadece azitromisinin verildiği grupta 21. günde yaşam yüzdesi %52 bulunurken, bu oran bizim çalışmamızda %100 olarak saptanmıştır. Farklılığın RH suşunun daha virulan olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Araştırmacılar bizim bulduğumuz % 100 oranı 150 mg Azitromisin + 200 mg sulfadiazini kombine kullandıklarında elde edebilmişlerdir (30).

Araujo ve ark. makrolid grubundan klaritromisin ile yaptıkları bir çalışmada fareleri,  $2.5 \times 10^3$  RH takizoiti ile enfekte etmişler, enfeksiyondan 24 saat sonra klaritromisini 300 mg/kg/gün oral doz şeklinde uyguladıklarında yaşam oranını enfeksiyonun 35. gününde %30 bulmuşlardır (7).

Huskinson-Marc ve ark. yaptığı invitro bir çalışmada ise Azitromisinin *T. gondii*'nin kist formlarına da etkili olduğu ortaya konmuştur (47).

Saba ve ark. toksoplazma ensefalitine yakalanmış 14 AIDS'li hastada yaptıkları bir çalışmada günlük 75 mg. pirimetamin ve 500 mg. azitromisini dört hafta uygulayarak bu kombinasyonun sağaltımda belirgin etkinliğini ortaya koymuşlardır(72).

Blais ve ark.nın invitro olarak yaptıkları bir çalışmada *T. gondii* ile enfekte edilmiş fare makrofajlarında azitromisinin biriktiği ve

parazitin gelişimini inhibe ettiği elektron mikroskopuyla ortaya konmuştur<sup>(15)</sup>.

Conrad ve ark.nın yaptığı bir çalışmada da azitromisinin parazit ve konak hücrelerinin asidifiye bölümlerinde öncelikle konsantre olduğu gösterilmiştir<sup>(77)</sup>.

Pfefercorn ve Borotz'un yapmış olduğu bir çalışmada makrolid antibiyotikler olan azitromisin ve spiramisinine karşı bazı toksoplazma suşlarının direnç geliştirebileceği ortaya konmuş ve azitromisinle spiramisin arasında çapraz direnç oluşabildiği belirlenmiştir<sup>(69)</sup>.

Dumas ve ark. kronik toksoplazmozis oluşturdukları fare modelinde yaptıkları bir çalışmada azitromisini 100 mg/kg/ gün dozunda 100 gün boyunca kullanmışlar primer ve sekonder profilaksi için toksoplazma ensefalitine karşı bu ilacın kullanılabileceğini belirtmişlerdir<sup>(35)</sup>.

Bunların yanında sağaltımda kotrimoksazolün kullanıldığı çeşitli çalışmalar da vardır.

Tekeli'nin yapmış olduğu invitro ve invivo çalışmalarda kotrimoksazolün etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre invitro olarak He-La hücrelerine toksoplazma inokülasyonundan sonra 48-72 saatlerde kotrimoksazol ilave edilmiş ve bu hücrelerde toksoplazmaların intrastoplazmik üremediği gözlenmiştir. Yine bu çalışmada invitro olarak emetin, gentamisin, tetrasiklin, linkomisin, rezorchin, rifamisin, cephazolin sodyumun hücre içinde toksoplazmaların çoğalmalarına engel olmadığı saptanmıştır. İnvivo çalışmada ise kotrimoksazol 15 gün süre ile 2,4 ve 12,8 mg./gün olarak üç ayrı dozda paren-

teral verilmiştir. 12.8 mg/gün doz verdiği 40 fareden sadece ikisinin 17. günde öldüğü diğerlerinin ise normal yaşamlarını sürdürdüklerini kaydetmiştir. Bu farelerin 3. ayın sonunda sağlıklı kaldıkları saptanarak izlemeye son verilmiştir. Farelerden nekropsi sonrası beyin ezmelerinden hazırlanan preparatlar ve karaciğer-dalاک sürümne preperatları giemsa ile boyandıktan sonra incelenmiş ve toksoplazma görülmediği kaydedilmiştir<sup>(81)</sup>.

Bizim çalışmamızda ise 10 mg/kg/gün dozunda kotrimoksazol oral olarak kullanılmış, enjektabl formu tercih edilmemiştir. Kullandığımız dozda mortalite yüzdesi %100 dür. Patolojik olarak da kontrol grubuna göre çok az bir etkinlik gözlenmiştir.

Sander ve Midvedt deneysel olarak toksoplazma gondii ile enfekte ettikleri farelerde trimetoprim'in etkisini yalnız başına ve sulfametoksazol ile kombine uygulayarak araştırmışlar ve uygulamada oral yolu tercih etmişlerdir. Trimetoprim tek başına verildiğinde herhangi bir etkinliği olmamış ancak kombine kullanımda sulfonamidlerin etkisini belirgin bir şekilde güçlendirerek yaşam süresini uzatmıştır. Sulfametoksazol verilen grupta ise farelerin ilaç verildiği sürece yaşadığı görülmüştür. Sulfametoksazol ve trimetoprim 1mg./2mg. oranında kullanıldığında ise akut toksoplazmozisli farelerde tedavi edici olduğu belirgin şekilde ortaya konmuştur. Ayrıca portörlük oranı da azalmıştır<sup>(74)</sup>.

Bir başka incelemede uzun T. gondii'nin sulfametoksazole göreceli bir rezistans kazandığı görülmüştür <sup>(75)</sup>.

Lafrenze ve ark.nın klinik ve hayvan deneylerinde kotrimoksazol kombinasyonu uygulanmış 12 hastada iyi sonuçlar

alınmıştır. Deneysel olarak enfekte edilmiş farelerde 40 mg/kg trimetoprim ve 200 mg/kg sulfametoksazol verildiğinde fareler enfeksiyondan korunmuşlardır. Buna karşın, 20 mg/kg trimetoprim ve 100 mg/kg sulfametoksazol verilen hayvanların 26. günden sonra ölüm oranı %34.6 olmuştur<sup>(55)</sup>.

Terregna ve ark. deneysel toksoplazmozisde kotrimoksazol kullanımı ile hastalık süresinin uzamasına rağmen yaşam süresinin %20 den %100'e kadar arttığını saptamışlardır. Alınan sonuçlar bu kombinasyonun toksoplazmaya karşı etkin olduğu izlenimini vermiştir (82).

Thiermann ve ark. yapmış olduğu çalışmada  $2 \times 10^2$  takizoitle enfekte edilen farelere 72 saat sonra 75 mg/kg/gün dozunda kotrimoksazol verilmiş 30. günde 12 fareden 10'u ölmüştür. Tedavi yüzdesi %16.7 olarak bulunmuştur. Beyinde parazite rastlanmamıştır<sup>(83)</sup>.

Lee ve ark. nın yaptığı çalışmada RH suşundan  $10^5$  tokizoitle enfekte edilen farelerde 15 gün süreyle 24 mg/kg/gün dozunda kotrimoksazol kullanılmış ve bu dozun profilaksiyi sağladığı belirtilmiştir<sup>(56)</sup>.

Brun-Pascaud ve ark. yapmış oldukları çalışmada immünkompromise hale getirilen ratlarda kotrimoksazolun koruyucu etkisi olduğu kaydedilmiştir<sup>(19)</sup>.

Canessa ve ark. AIDS'li hastalarda uyguladıkları 40 ve 120 mg/kg/gün dozlarındaki sağaltımın Toksoplazma ensefalitinde piri-metamin-sulfadiazin kombinasyonuna alternatif olarak kullanılabilceğini belirtmişlerdir (23).



Carr ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada kotrimoksazolun haftada iki gün alınan ikişer tablet ile (160/800 mg) toksoplazma ensefalitine karşı primer profilaksi sağladığını göstermişlerdir<sup>(24)</sup>.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada son yıllarda özellikle immünsistemi yetersiz olan hastalarda yaşamı tehdit edici bir zoonoz olan toksoplazmozis'in sağaltımında ülkemizde rahatlıkla bulunabilen kotrimoksazol ve azitromisinden ikincisinin kullandığımız dozlarda daha etkin olduğu düşünülmüştür. Bu etkinliğin azitromisinin hücre içine ve dokulara, ayrıca makrofajlara birikimi sonucunda ortaya çıkabildiği izlenimi edinilmiştir. Kotrimoksazol verilen grup ile kontrol grubu arasında yaşam olasılığı yönünden istatistiksel fark bulunamamıştır ( $P > 0,05$ ). Patolojik olarak da azitromisin'in dokularda etkin olabildiği gözlemlendiğinden bradizoit formların oluşumuna olanak tanımayacağı düşünülmektedir.

## 5. ÖZET

### Deneysel Toksoplazmozis'te Azitromisin ile Trimetoprim-Sulfametoksazol'ün Sağaltımdaki Etkinliğinin Karşılaştırılması ve Patolojik Olarak Değerlendirilmesi

Bu çalışma, "Tokso Ankara" suşu ile deneysel toksoplazma enfeksiyonu oluşturulan *Mus musculus* var. albinos türü farelerde, azitromisin ve kotrimoksazol ün sağaltımdaki etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan 95 fare 9 gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan 6 sındaki her bir fare  $1 \times 10^5$  toksoplazma takizoiti ile intraperitoneal olarak enfekte edilmiştir. Patolojik kontrol için ayrılan gruptaki farelere ilk beş gün hergün, daha sonra iki günde bir nekropsi uygulanmıştır. Lenfadenopatinin 48 saat sonra olduğu belirlenmiş ve Akut Toksoplazmozis semptomu olarak kabul edilerek diğer gruplarda sağaltıma başlanmıştır.

İlaçlar farelere oral olarak, Azitromisin 300 mg/kg/gün, kotrimoksazol 10mg/kg/gün dozunda toplam 7 gün verilmiştir. Değerlendirmeler yaşam süresi ve patolojik değişiklikler açısından kontrol grupları ile karşılaştırılarak yapılmıştır.

Azitromisin verilen grup 6 ay boyunca izlenmiş ve hiç ölüm olmamıştır.

Kontrol grubu ile kotrimoksazol verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Patolojik olarak ise azitromisin verilen grupta, lezyonlar 5. günden sonra tamamen kaybolurken kotrimoksazol verilen grupta devam etmiştir.

Sonuç olarak, kullandığımız dozlarda azitromisin kotrimoksazol den daha etkin olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Toksoplazmozis, Azitromisin, Kotrimoksazol, Fare, Sağaltım.

## 6. SUMMARY

### Comperative Activitiy of Azithromycin and Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Experimental Toxoplasmosis and Pathological Assesment

This study was done to compare the activity of Azithromych and Cotrimoxozola in mice, mus musculus var. albinos, infected with "Toxo Ankara" strain experimentally.

The study group, 95 mice, was grouped into nine groups every mouse in the six groups was inoculated intraperitoneally with  $1 \times 10^5$  tachyzoites.

Necropsy, in the group separated for pathological control was performed daily for the first five days, then, the day after two days; Lenfadeno pathy, detected after 48 hours accepted as a symptom of acute toxoplasmosis and therapy was begun to other groups.

Azithromycin at 300 mg/kg of body weight per day and Cotrimoxazole at 10 mg/kg of body of weight per day were treated perorally for seven days.

The results were evaluated by comparing by prolonged survival and pathological changes between the study and control groups.

The group treated with azithromycin was followed up for six mounths and there was no death.

There was no significant statistical differance between control group and the group treated with cotrimoxazole ( $P < 0,05$ ).

The pathology was treated with cotrimoxazole while the lesions disapperaing after five days in the group treated with azithromycin.

In conclusion we, tought that azithromycin administered.

Key Words: Toxoplasmosis, Azithromycine, Cotrimoxazole, Mice, Therapy.

**7. KAYNAKLAR**

- 1- Altıntaş, K.: Türkiye'de hayvanlarda *Toxoplasma gondii* Enfeksiyonları, 1. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 1995.
- 2- Altıntaş, K. : Abort yapan ve yapmayan koyun fötüslerinde *Toxoplasma* izolasyonu ve Karaman koyunlarında Sabin-Feldman ve Kompleman Birleşmesi metodları ile toksoplazmosis teşhisi, A. Ü. Veteriner Fakültesi. Doktora tezi, Güven Matbaası , Ankara, 1975.
- 3- Altıntaş, K. : Haralarımız sığırlarında serolojik yöntemlerle *Toxoplazmosis* araştırması, Mikrobiol. Bült. 2: 189-199, 1977.
- 4- Altıntaş, K.: Devlet Üretim Çiftliklerindeki Koyun ve Keçilerde Toksoplazmosis Araştırması, TÜBİTAK Vet. ve Hayvancılık Arş. Gr. Proje No : VHAG-482, 1981.
- 5- Araujo, F. G., Guptill, D. R., Remington, J. S. : Azithromycin, a Macrolide Antibiotic with Potent Activity against *Toxoplasma gondii*, Antimicrob. Agents Chemother. 32: 755-57, 1988.
- 6- Araujo, F. G., Lin, T., Remington, J. S.: Synergistic combination of Azithromycin and Sulfadiazin for treatment of *Toxoplazmosis* in mice. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 11:71-73,1992.
- 7- Araujo, F. G., Prokocimer, P., Lin, T., Remington, J. S.: Activity of Clarithromycin alone or in combination with other drugs for treatment of murine toxoplasmosis. Antimicrob. Agents Chemother, 36: 2454-57, 1992.
- 8- Araujo, F. G., Remington, J. S., : Synergistic activity of azithromycin and gamma interferon in murine toxoplasmosis, Antimicrob. Agents Chemother. 35:1672-3, 1991.
- 9- Araujo, F. G., Shepard, R. M., Remington, J. S.: In vivo activity of the macrolide antibiotics azithromycin, roxithromycin and spiramycin against *Toxoplasma gondii*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis, 10: 519-29, 1991.

- 10- Bachmeyler, C., Gorin, I., Delenze, J., Marini, J. P., Fescande, J. P.: Pyrimethamine as primary prophylaxis at toxoplasmic encephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus, Open Study, Clin. Infect. Dis. 18 : 479-480, 1994.
- 11- Bancroft, J. D., Cook, H. C.: Manual of Histological techniques, , First Published (Reprinted), Churchill Livingstone, 1988.
- 12- Beaman. M. H., Mc Cabe, R. E., Wang, S., Remington, J. S.: Toxoplasma gondii, Mandell, Douglas and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Disease, 4th. Ed., New York, Churchill, Livingstone, pp. 2455-75, 1995.
- 13- Beaver, P. C., Jung R. C., Cupp, E. W. : Clinical Parasitology, 9th Ed. Philadelphia, Lea and Febiger, pp. 162-167, 1984.
- 14- Benenson, M. W., Takafuji E. T., Leman S. M., Greenup, R. L., Sulzer, A. J. : Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contamininal water. N. Eng. J. Med. 307: 666-669, 1982.
- 15- Blais, J., Beauchamp, D., Chamberland, S.: Azithromycin uptake and intracellular accumulation by Toxoplasma gondii infected macrophages, J. Antimicrob. Chemother. 34 : 371-82, 1994.
- 16- Brian, M. N., Flynn, J. : Acquired toxoplasmosis in children Arch. Dis. Child. 53 : pp. 414-416, 1978.
- 17- Brooks, G. F., Butel, J.S., Onston, L. N., Jawetz, E., Melnich, J. L., Adelberg, E. A. : Medical Microbiology 9th Ed., Appleton and Lange, pp. 353-355, 1991.
- 18- Brown, H. W., Neva, F. A. : Basic Clinical Parasitology, 5th Ed., , Appleton and Lange, pp. 47-51, 1993.
- 19- Brun-Pascaud, M., Chau, F., Simonpoli, A. M., Girarad, P. M., Derouin, F., Pocidalo, J. J.: Experimental evaluation of combined prophylaxis murine pneumosystosis and toxoplasmosis. J. Infect. Dis. 170: 653-8, 1994.

- 20- Budak, S. : Toxoplasmosisten Korunma. In: Yaşarol, Ş.: Toxoplasmozis. T. Par. Der. Yay. No : 3, pp. 126-128, 1983.
- 21- Budak, S.: Toxoplasmosis'in Epidemiyolojisi. In: Yaşarol, Ş: Toxoplasmosis. T. Parazitoloji Derneği Yayını, No: 3, pp. 23-29, 1983.
- 22- Can, G.: Doğumsal Toksoplazmoz, Klinik Derg. 3: 9-10,1990.
- 23- Canessa, A., Del Bono, V., De Leo, P., Piersantelli N.J. Terragna, A.: Cotrimoxazole therapy of Toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. , 11:125-30, 1992.
- 24- Carr, A., Tindall, B., Brew, B. J., Marriott, D. J., Harkness,J. L., Penny, R., Cooper, D. A.: Low-dose trimethophrim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS, Ann. Inter. Med.,117: 106-11, 1992.
- 25- Chang, H. R., Pechere, J. C.: Invitro effects of four macrolides (roxitromycin, spiramycin, azithromycin [CP. 62-993] and A. 56268) on Toxoplasma gondii, Antimicrob. Agents Chemother. , 32: 524-9, 1988.
- 26- Chang, H. R., Pechere, J. C., Piguet, P.F.: Role of tumor necrosis factor in chronic murine Toxoplasma gondii encephalitis. Immunol. Infect. Dis. 2: 61-68, 1992.
- 27- Cheng, T. C.: General Parasitoloji, 2nd Ed, London Academic Press College Division, pp. 189-192, 1986.
- 28- Cochereau-Massin, I., Le Heang, P., Lautler-Frau M., et. al. Occular Toxoplasmosis in human Immunodeficiency virüs-infected patients, Am.J. Ophtalmolog.114: 130-5, 1992.
- 29- Ctafan, A. M., Sola M., Lomena, F. J., Guelor, A., Mino J. M., Setoain, J.:Hyperfusion and early T-99. M-HMPAO SPECT appearance of central nervous system toxoplasmosis. J. Nucl. Med. 35: 1041-43, 1994.

- 30- Derouin, F., Almadany, R., Chau, F., Rouveix, B., Pocard, J. J.: Sinergistic activity of azithromycin and pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 997-1001, 1992.
- 31- Derouin, F., Chastang, C. : Activity invitro against *Toxoplasma gondii* of azithromycin and clarithromycin alone and with pyrimethamine, *J. Antimicrob. Chemother.* 25: 708-11, 1990.
- 32- Derouin, F., Devergie, A., Auber P. et. al. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients : Reports of seven cases and review *Clin.. Inf. Dis.* 15 : 267-70, 1992.
- 33- Dorfman, R. F., Remington, J. S.: Value of lymph node biopsy in the diagnosis at acquired Toxoplasmosis, *N. Eng. J. Med.* 289 : 878 -81, 1973.
- 34- Dubey, J. P. : A Review of Toxoplasmosis in Pigs. *Vet. Parasitol.* 19: 181, 1986.
- 35- Dumas, J. L., Chang, R., Mermillod, B., Piquet, P. F., Comte, R., Pechere, J. C.; Evaluation of the efficacy of prolonged administration of azithromycin in a murine model of chronic toxoplasmosis, *J. Antimic. Chemother.* 34: 111-118, 1994.
- 36- Ekmen, H., Altıntaş, K. : Bir köpekten *Toxoplasma gondii* izolmanı, *Türk Hijyen ve Tecrübe Biyoloji Dergisi*, 33: 17-19, 1973.
- 37- Foulds, G., Shepard, R.M., Johnson, R.B., The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimic. Chemother.*, 25 : (Suppl A) 73-82., 1990.
- 38- Foulton, W., Naessen, A., Lauwers S.: Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. *Obsteteric and Gyneacology*, 72: 363-366, 1988.
- 39- Freiland, J. S. , Hiccups, T. : Toxoplasmosis and AIDS *Clin., Inf. Dis.* 18: 835, 1994.



- 40- Frenkel, J.K., Dubey, J.P., Miller, N.L.: *Toxoplasma gondii*: Fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science*, 167: 893, 1970.
- 41- Georgieff, V. St.: Management of Toxoplasmosis. *Drugs*, 48: 179-188, 1994.
- 42- Glaude, R.P., Bright, G. M., Isaacson, R. E., Newborg, M. F. :Invitro and invivo uptake of Azithromycin (CP- 62, 993) by Phagocytic Cells : Possible Mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimic. Agents and Chemot.*; 33 : 277-82, 1989.
- 43- Gray, F., Gherandi, R. Wirgate, F. et. al, Diffuse "Encephalitic" Cerebral Toxoplasmosis in AIDS. *J. Neurol*, 236:273-7, 1989.
- 44- Henderly, D.E., Genstler A.J., Smith R.E., Rao N.A. : Changing patterns of uveitis. *Am. J. Ophtalmology*. 103 : 131, 1987.
- 45- Holliman, R. E. : Toxoplasmosis and AIDS, *J. Infect.*, 16 :121-128, 1988.
- 46- Hoover, D. L.: Toxoplasmosis. In: Woldman, R. H., Kluge R. M.,: *Infectious Disease*. New York, Medical Examination Publishing, Co. Inc.pp. 1041-1046, 1984.
- 47- Huskinson-Mark, J., Araujo, F. G., Remington, J. S. : Evaluation of the Effect of Drugs on the Cyst form at *toxoplasma gondii*, *The Journal of Infectious Disease* 164: 170-7, 1991.
- 48- Jacobs, F., et. al.: Role of bronchoalveolar lavage in diagnosis disseminated toxoplasmosis, *Rev. Infec. Dis.* 13: 637-641, 1991.
- 49- Kayaalp, O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1. Cilt, Yedinci Baskı, Ankara, pp. 810-818, 1994.
- 50- Keith, A. J., Dubremetz, J. F: *Toxoplasma gondii* a Protozoon for the nineties, *Infect. Immun.* 61: 1169-72, 1993.



- 51- Kılıçturgay, K. , Gümrükçü, E. : Toxoplazma ve Toksoplazmozis. GATA Bülteni, 20 : 255-262, 1976.
- 52- Kuman, H. A, Balar, İ. H., : Toxoplasmosis Sağaltımı. In:: Yaşaraol, Ş. : Toxoplasmosis. T. Par. Der. Yay. No:3, pp. 122,125, 1983.
- 53- Kuman, H. A. :Toxoplasmosis Kliniği. In: Yaşarol, Ş. : Toksoplazmozis, T. Par. Derg. Yay. No: 3, pp. 62-68, 1983.
- 54- Kuman, H. A.: AIDS' te Fırsatçı Paraziter Enfeksiyonlar. 4. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İzmir, 1993.
- 55- Lafrenz, M., Zeigler, K., Sanger, R., Budde, E., Hauman, G. : Neue Aspekte bei der Behandlung der Toxoplasmose, Münch. Med. Wschr. 115: 2057-61, 1973.
- 56- Lee, Y. H., Lee, D. Y., Shin, D. W. Phrophylactic effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in Toxoplasma-infected mice, Kisaengchunghak Chapchi, 31: 363-70, 1993.
- 57- Lode, H., : The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10 : 807-12, 1991.
- 58- Luft, B. J., Remington, J. S. : Effect of pregnancy on resistance to listeria monocytogenes and Toxoplasma gondii Infection in mice infect. Immun. 38 : 1164, 1982.
- 59- Luna, L. G.,: Manual of Histologic Staining Methods of the Armeal Forces Institute of Pathology, 3rd Ed. Mc Graw Hill Book Company, 1968.
- 60- Markell, E. K.,Voge, M., John, D. T.,: Medical Parasitology. 7th Ed. W. B. Saunders Company, pp. 160-170,1992.
- 61- Masur, A. : Toxoplasmosis. In: Wyngaandan, J. B. ,Smith, L. H. : Cecil Textbook of Medicine. 18th Ed. canada, W. B. Saunders Company, pp.1875-79, 1988.

- 62- McLeod, R., Remington, J. S.: Toxoplasmosis. In: Braunwald, E., Isselbacher, K. J., Petersdorf, R. G., Wilson, J. D., Martin J. B., Fauci, A. S.: Harrison's Principal of Internal Medicine, 11th. Ed. New York, Mc Graw-Hill Block Company, pp. 791-796, 1987.
- 63- McCabe, R. E., Luft, B. J., Remington, J. S.: Effect of Murine Interferon Gamma on Murine Toxoplasmosis, J. Inf. Dis. 150 : 961, 1984.
- 64- Merdivenci, A. : Medikal Protozooloji. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Temel Matbaası, İstanbul, pp.197-218, 1981.
- 65- Moelering, R. C. Jr. : Introduction: Revolutionary changes in the macrolide and azalide antibiotics. Am. J. Med. 91 (Suppl. 3 A) : 1-4S, 1991.
- 66- Murray, H. W., Rubin B.Y., Carrier, S. M. : Human mononuclear phagocyte antiprotozoal mechanisms. : Oxygen-dependent and oxygen independent activity against intracellular T. gondii. J. Immunology, 134 : 1982, 1985.
- 67- O'Corner G. R.,: Manifestations and management of ocular Toxoplasmosis, Bull N. Y. Acad. Med., 50 : 192-210. 1974.
- 68- Özcel, M. A. : İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları, T. Parazitoloji Derneği Yayın No:12, İzmir, 1995.
- 69- Pfefercorn, E. R., Borotz, S. E.: Comparison of mutants of T. gondii selected for resistance to azithromycin, spiramycin or clindamycin. Antimicrob. Agents Chemother, 38: 31-37, 1994.
- 70- Pitchenik, A. E., Fischl, M. A., Walls, K.W.: Evaluation of cerebral-mass lesions in AIDS. N. Eng. J. Med. 308 :1099, 1983.
- 71- Remington, J.S., Desmont, G. : Toxoplasmosis. In: Remington, J. S., Lein, C. O. : Infectious Disease of the Fetus and Infant. 3rd. Ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, pp.89, 1990.

- 72- Saba, J., Mariat, P., Raffi :, F., Hazebroucq, V., Joly, V., Lepar, C., Vilde, J. L.: Pyrimethamine plus, Azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 12: 853-6, 1993.
- 73- Sacks, J.J., Roberto, R.R., Brooks, W. F.; Toxoplasmosis Infection Associated with New Goot's Milk. *JAMA.* 248 : 1728, 1982.
- 74- Sander, J., Midvedt, J. :The effect of trimethoprim on acute experimental toxoplasmosis in mice *Acta Path. Microbiol. Scand.* 78 : 664-68, 1970.
- 75- Sander, J., Midvedt, J.: Development of sulphanomide resistance in *Toxoplasma gondii*, *Acta Path. Microbiol. Scand.* 79: 531-533,1971.
- 76- Saraçoğlu, F.: Ulusal Toksoplazma Kongresi, Türkiye'de Toksoplazma Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi, 1995.
- 77- Schwab, J. C., Lao, Y., Slowik, M. R., Joiner, K. A.: Localization of Azithromycin in *Toxoplasma gondii*-infected cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38:1620-1627, 1994.
- 78- Sharma, S.D., Hoffin J. M., Remington, J. S. :Invivo recombinant IL-2 administration enhances survival against a lethal challenge with *T. gondii*, *J. Immunology.* 135 : 4160, 1985.
- 79- Sibley, L. D., Weidner, E., Krahenbull, J. L.,: Phagosome acidification blocked by intracellular *T. gondii*. *Nature*, 315: 416, 1985.
- 80- Smith, J. E.: Toxoplasmosis, NATO, ASI Series, Springer Verlag Berlin Heidelberg, pp. 183-198, 1993.
- 81- Tekeli, M. E.: Çeşitli antibiyotik ve kemoterapötiklerin deneysel toxoplazma *gondii* enfeksiyonları üzerindeki etkileri. Doçentlik Tezi, Ankara, 1978.

- 82- Terragna, A., Rossolini, A., Cellesi, C., Figura. N., Barberi, A. : Activity of the combination trimethoprim-sulfamethoxazole on experimental toxoplasmosis, Drug Res. 23:1328-1331, 1973.
- 83- Theirman, E., Apt, W., Atias, A., Lorca, M., Olguin, J. :A Comparative Study of some combined treatment regiments in acute toxoplasmosis in mice, Am. J. Trop. Med. Hyg. 27: 747-50, 1978.
- 84- Tochetti, A., Tambine, R., Alegra, A., Langeni, E., Vinaldi, E.: Four different regiments for prevention of P.carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV infected patterns. AIDS, 82: 272-4. 1994.
- 85- Unat E. K., Toksoplazmozun Tarihçesi. In: Aksu, T. , Unat E. K. : T. gondii, Toksoplazmoz ve Gebelik, Baskı Ofset, İstanbul, pp. 59-70, 1985.
- 86- Unat, E. K., Yücel, A., Altaş, K., Samastı, M. : Unat'ın Tıp Parazitolojisi. Dördüncü Baskı, İstanbul, pp. 601-619, 1991
- 87- Wong, B., Gold, J. M., Brown, A. F. : Central nervous system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. Ann. Inter. Med. 100 : 36, 1984.
- 88- Wormser, G.P., Keus, G. T.: Trimethoprim-Sulfamethoxazole in United States, Annals of Internal Med. 91 : 420-429, 1979.

## 8. TEŞEKKÜR

Bu çalışmada ve doktora süresince, önerileriyle, katkılarıyla desteğini benden esirgemeyen, tutarlı görüşleri ve bakış açısı ile önümde yeni ufuklar açılmasına neden olan saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Kürşat ALTINTAŞ'a teşekkür ediyorum.

Ayrıca, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Rifki HAZIROĞLU ve Araştırma Görevlisi Oğuz KUL'a, tez hazırlama aşamasında doğrudan ve dolaylı yardımcı olan değerli çalışma arkadaşlarıma, Tıbbi Mümessil Murat KAVUNCU'ya ve bana daima yardımcı olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunuyorum.