

پیشرفت‌های نوین در زمینه دوره زندگی توکسوپلازما گی یوند (*Toxoplasma gondii*) و تعیین ماهیت آن بعنوان کوکسیدی روده گربه

دکتر مهدی قربانی *

خلاصه

عقدمه

توکسوپلازما از همان موقعیکه نیکول (Nicolle) و مانسو (Manceaux) نژاد جوانه‌ای بنام کنسودا کنیلوس گوندی (*Ctenodactylus gundi*) کشف گردید بعنوان یک تک‌یاخته داخل سلولی شناخته شد. با اینکه در حدود ۶۰ سال از کشف این انگل و غنونت‌های ناشی از آن، که انتشار وسیعی در دنیا بین انسان و حیوان دارد، میگذرد تا سالهای اخیر دوره زندگی این تک‌یاخته روشن نبود و جوابی قانع کننده در مورد شیوه انتقال انگل (بجز فرم مادرزادی) از میزبانی به میزبان دیگر وجود نداشت. در گذشته فعالیت مطالعه کنندگان توکسوپلازما بر روی کیست کاذب (حاوی تروفوزوئیت‌ها) و کیست نسجی (حاوی زوئیت‌ها) متمرکز شده بود و چون این اشکال کاملاً شناخته شده بودند محققین را به بررسی و بیان چگونگی انتقال و دوره زندگی انگل بر مبنای این دو شکل راغنمائی میکرد. از طرفی با توجه باینکه توکسوپلازما یک زوئوتوزاست ۳ فرضیه زیر در مورد انتقال آن از حیوان به انسان مطرح و مورد بحث بود:

- ۱- از راه خوردن فرآورده‌های حیوانی آلوده.
- ۲- از طریق تماس مستقیم با حیوانات آلوده.
- ۳- بوسیله ناقلین واسطه [۱]

اکنون بدون بحث درباره سه فرضیه فوق باید بگوئیم که دوره زندگی توکسوپلازما گوندی کشف شده است و این کشف بسیاری از نکات مبهم و تاریک انتقال انگل را روشن می‌سازد و نشان میدهد که این تک‌یاخته ظرفیت که راه انتشار و وسیعش بصورت یک معما بطور اسرار آمیزی مجهول مانده بود

با وجود گذشت بیش از نیم قرن از کشف توکسوپلازما گوندی و با آنکه مطالعات وسیعی در تمام زمینه‌ها بر روی این انگل انجام گرفته است باز تا سالهای اخیر دوره زندگی آن روشن نبود. مطالعاتی که منتهی به روشن شدن دوره زندگی این انگل گردید در سال ۱۹۶۵ بوسیله هچسون (Hutchison) آغاز و توسط محققین دیگر پیگیری شد.

با آنکه نتایج این مطالعات در ابتدا بدرستی توجیه نگردید ولی دیری نپائید که همین نتایج محققین را بکشفی قابل توجه یعنی دوره زندگی انگل راغنمائی کرد و روشن ساخت که این تک‌یاخته نوعی کوکسیدیا، همانند ایزوسپورا است و در دوره زندگی، دارای دو مرحله توکسوپلاسمایی و ایزوسپوری میباشد. مرحله توکسوپلاسمائی در بدن انسان و حیوانات آلوده انجام میگیرد و در این مرحله تروفوزوئیت‌ها، کیست‌های کاذب و کیست‌های نسجی دیده میشوند.

مرحله ایزوسپوری در سولهای اپیتلیال روده گربه انجام می‌یابد و شامل مراحل شیزوگونی و گامتوگونی است که منتهی با ایجاد اوسیست (*Oocyst*) میگردد. اوسیست با مدفوع گربه به محیط خارج وارد و پس از اسپورولاسیون (*Sporulation*) آلوده کننده میشود. عبارت دیگر این انگل نه تنها از راه خوردن فرآورده‌های حیوانی آلوده به انسان و سایر جانوران منتقل میشود، بلکه از طریق خاک و مواد آلوده بمدفوع گربه مبتلا به توکسوپلاسموز نیز انتقال مییابد.

* گروه اپیدمیولوژی و پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه تهران

چگونه نزد انسان و حیوانات مختلف پخش میشود .

در این نوشته سعی میشود به بعضی از کارهایی که در چند سال اخیر توسط محققین مختلف برای حل این معما انجام گرفته است اشاره شود .

بررسی مطالعات

شروع کار با تجربه‌های دجی سن [۲] انگل‌شناس انگلیسی آغاز شد. این دانشمند در سال ۱۹۶۵ در اولین آزمایش خود نشان داد که اگر گربه‌های آلوده به کرم توکسوکارا کتی (*Toxocara cati*) پنج روز متوالی با موشهائی تغذیه شوند که نسوج آنها حاوی کیست توکسوپلازما باشد، پس از چند روز تخم کرمهائی دفع خواهند کرد که میتواند موشهائی سالم را از راه دهان به توکسوپلاسموز مبتلا سازند.

نتایج حاصل از تجربه دجی سن متناقض با تمام اطلاعاتی بود که در مورد دوره زندگی توکسوپلازما وجود داشت و با مقاومت انگل در محیط خارج نیز مغایرت داشت زیرا توکسوپلازما تک‌یاخته‌ایست ظریف که زنده ماندنش در محیط خارج غیر قابل تصور است .

دجی سن با در نظر گرفتن تناقضی که بین مشاهداتش و بیولوژی این تک‌یاخته وجود داشت چنین تصور کرد که توکسوپلازما وارد بدن کرم شده و تخم کرمهائی را آلوده میسازد و انگل توسط تخم کرمهائی با مدفوع گریه خارج میگردد و از مقاومت طبیعی تخم کرمهائی در برابر عوامل خارجی بهره‌مند میشود .

جیکوبس (Jacobs) و ملتن (Melton) [۳] در سال ۱۹۶۶ روی تعدادی گربه آلوده به توکسوکارا کتی ولی عاری از ایزوسپورا (*Isospora*) و هرگونه تک‌یاخته دیگر آزمایشات دجی سن را با موفقیت تکرار و نظرات او را تأیید کردند.

دوبی (Dubey) [۴] در سال ۱۹۶۶ با آزمایشهای خود تجربیات فوق را تأیید و اضافه کرد که لاروهای آزاد شده از تخم کرمهائی آلوده نیز عفونت‌زا هستند.

دجی سن [۵] در سال ۱۹۶۷ طی آزمایشی روی دو گربه نتایج کارهای خود را تأیید و بدان استحکام بخشید.

رومل (Rommel) و همکاران او [۶] با بکار بردن تکنیک‌هایی همانند تکنیک دجی سن آزمایشهای زیادی بر روی نماتودها و میزبان‌های مختلف انجام دادند ولی تنها در انتقال توکسوپلازما بوسیله تخم کرمهائی توکسوکارا کتی در گربه موفقیت بدست آوردند .

اوتیلیو (Ottilio) [۷] در سال ۱۹۶۷ و تسونودا (Tsunoda) [۸] در سال ۱۹۶۸ موفقیت خود را به ترتیب در انتقال توکسوپلازما با تخم کرمهائی عیمنولپیس نانا فراترنا (*Hymenolepis nana fraterna*) در راتهای جوان و متاسترونیلوس آپری (*Metastrongylus apri*) درخو کچه هندی گزارش کرده‌اند که توسط دانشمندان دیگر تأیید نشده است .

از آنجائی که تصور نمیرفت شکلی از توکسوپلازما وجود داشته باشد که بتواند برای مدت زیادی خارج از بدن میزبان زنده بماند آزمایشات دجی سن و تأییدهای جیکوبس و دوبی اعتبار یافت و بتدریج صورت منطقی از گونه‌های مختلف کرمهائی که تخمهای آنها قادرند توکسوپلازما را در خود پناه دهند و آنها را به قدرتی را ندارند توسط محققین مختلف انتشار یافت . ولی دیری نگذشت که نتایج نامحتمل چندین پدیدار گردید که فرضیه‌های دجی سن و تأییدهای تجملی دیگران را از اعتبار انداخت .

نخست جیکوبس [۳] و مدت کوتاهی بعد از آن دجی سن و همکاران او [۸] در بررسیهای خود باین نکته جالب و پر اهمیت پی بردند که مدفوع گربه آلوده به توکسوپلاسموز در غیاب آلودگی کرمی هم بیماری را انتقال میدهد و در حقیقت تخم توکسوکارا کتی و سایر تخم کرمهائی در انتقال توکسوپلاسموز نقشی ندارند. این محققین باین نتیجه رسیدند که باید شکل ناشناخته‌ای از توکسوپلازما بدون وابستگی با تخم کرمهائی با مدفوع گربه مبتلا به توکسوپلاسموز دفع گردد که در شرایط مناسب (رطوبت- حرارت و اکسیژن) تا ۳ ماه زنده و آلوده کننده میماند.

طولی نکشید که دوبی [۹] نیز در جدا کردن توکسوپلازما از مدفوع گربه عاری از کرم موفقیت حاصل کرد و بدین طریق کارهای جیکوبس و دجی سن در این زمینه تأیید گردید . از طرفی شفیلد (Sheffield) و ملتن [۱۰] ضمن تأیید آزمایشهای فوق نشان دادند که شکل آلوده کننده از روز چهارم ابتلاء گربه به توکسوپلاسموز با مدفوع حیوان دفع میشود که تا روز دهم ادامه دارد .

فرنکل (Frenkel) و همکاران او [۱۱] توانستند شکل آلوده کننده انگل را از تخم توکسوکارا کتی موجود در مدفوع گربه - های آلوده به توکسوپلازما و توکسوکارا کتی بوسیله عبور از صافی ۴۴ میکرونی و شست و شو جدا کنند .

خود را در مورد دوره زندگی توکسوپلازما در روده گربه به‌طور مفصل منتشر کردند و مشابهت آن را با نوعی ایزوسپورا (*Isospora bigemina*) یادآور شدند.

در سال ۱۹۷۱ هجری سن و همکاران او [۱۷] گزارش جامع و مفصلی از نتیجه کارهای خود را در مورد سیر زندگی توکسوپلازما در روده گربه منتشر کردند.

در تمام گزارشات این اتفاق نظیر وجود دارد که شکن مدفوعی و مقاوم توکسوپلازما حاصل سیر تکامل جنسی (گامتوگونی) است که در روده گربه انجام میگیرد. در واقع وقتی گربه‌یی با خوردن کیست نسجی توکسوپلازما و یا اسپروسیست حیوانی اسپروزیوئیت‌ها آزاد میشوند و بداخل سلولهای اپیتلیال روده باریک نفوذ میکنند و مراحل شیزوگونی (غیر جنسی) و گامتوگونی (جنسی) را طی میکنند. اسیت در نتیجه نفوذ یک میکروگامت در یک ماکروگامت حاصل میشود که همراه با مدفوع گربه دفع میگردد و در محیط خارج با شرایط مساعد (رطوبت، حرارت و اکسیژن) در مدت کوتاهی (۴-۱ روز) اسپورولاسیون انجام میگیرد و از یک اسیت دو اسپروسیست بوجود میآید که در یک سازنده ۴ اسپروزیوئیت هستند که برای میزبانهای دیگر آلوده کننده میباشند. هجری سن [۱۷] در گزارش اخیر خود مراحل شیزوگونی (شیزونت نارس- شیزونت رسیده و مروزوئیت‌ها)، و گامتوگونی (ماکروگامتوسیت‌ها- میکروگامتوسیت‌ها) و میکروگامت‌ها) را به تفصیل شرح داده است.

پیکارسکی (Piekarski) و ویت (Witte) [۱۸] در سال ۱۹۷۱ نتایج مطالعات جامع و عمیق خود را در زمینه عفونت توکسوپلازمایی گربه منتشر کردند و متذکر شدند که کثرت اسیت و بالاترین عیار آنتی کور و معایب آلودگی گربه با سویه غیر ویرولان گیل (Gail) بدست میآید. نامبردگان در بررسی با تمام سویه‌های غیر ویرولان توکسوپلازما مراحل شیزوگونی و گامتوگونی را در سلولهای اپیتلیال روده باریک گربه مشاهده کرده‌اند و خاطر نشان میسازند که این مراحل بیشتر در لث انتهای روده باریک انجام میگیرد. گربه‌هایی که یک مرتبه آلوده شده و اسیت دفع نموده‌اند بشرطی دوباره اسیت دفع نمینمایند که عیار آنتی کور در خون آنها کاملاً سقوط کند.

پیکارسکی خاطر نشان میسازد که درباره تجدید طبقه بندی توکسوپلازما بعنوان یک نوع کوکسیدیا از جنس ایزوسپورا در حال حاضر نمیتوان تصمیم گرفت زیرا هنوز بررسیهای تجربی

ورک (Work) و هجری سن [۱۲] با تکرار آزمایشهای خود ارگانایسم‌های کیست مانند (با اندازه تقریبی 14×9 میکرون) را در مدفوع گربه مبتلا به توکسوپلاسموز مشاهده کردند که واجد جداری یکدخت و حاوی توده‌ای گرانوله بودند. در آزمایش میکروسکوپی که پس از ۳ هفته از آنها بعمل آوردند ملاحظه کردند که ارگانایسم‌های کیست مانند تکامل یافته و بدوار گانیسم تقسیم شده‌اند (7×3 میکرون) که برای موشها آلوده کننده بودند.

این محققین پس از این برخورد متذکر شدند که بنظر می‌رسد بدین‌فرم کیستی تازه از توکسوپلازما دست یافته باشند. در سال ۱۹۷۰ شنیلد و ملتن [۱۳] در بررسیهای خود ملاحظه کردند که شکل مدفوعی توکسوپلازما که با مدفوع گربه آلوده دفع میشود نوعی اسیت شبیه اسیت کوکسیدیا (بویژه از جنس ایزوسپورا است) که در محیط خارج در نتیجه اسپورولاسیون بدو اسپروسیست (Sporocyst) تقسیم میشود که هر اسپروسیست سازنده ۴ اسپروزیوئیت (Sporozoite) است. این دانشمندان موفق شدند اسپروزیوئیت‌ها را آزاد و بیماریزائی آنها را ثابت کنند.

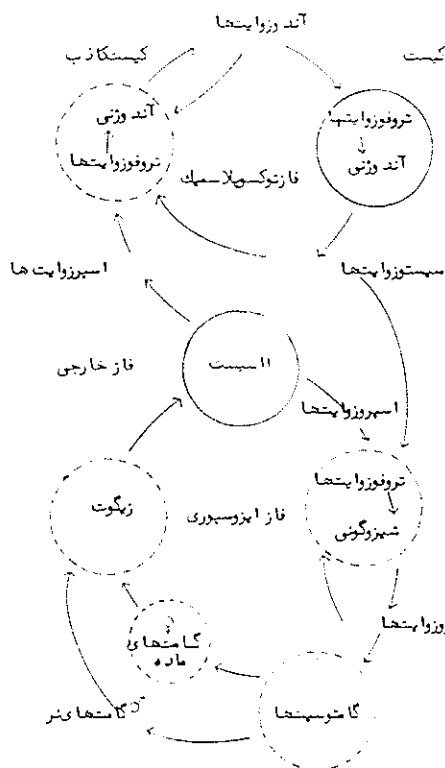
در همین سال فرنکل و همکاران او [۱۴] نیز از مطالعات خود چنین نتیجه گرفتند که توکسوپلازما یک کوکسیدی روده گربه است که بوسیله مدفوع حیوان انتشار پیدا میکند و نتایج مطالعات محققین قبلی را تأیید کردند.

این محققین با تهیه برشهایی از روده باریک گربه آلوده مراحل شیزوگونی (Schizogony) و گامتوگونی (Gametogony) شبیه به کوکسیدیا را در سلولهای اپیتلیال، بخصوص در قسمت ایلیوم مشاهده و سیر تکامل انگل را در روده گربه توصیف کردند. در آزمایشهایی که این افراد بر روی بعضی از حیوانات دیگر مثل موش، رات، هامستر پلائی، خوکچه، سگ، راسو، خرگوش، بلدرچین، جوجه و کبوتر انجام دادند نتیجه مثبت بدست نیاوردند.

همزمان با انتشار گزارش فرنکل و همکارانش، هجری سن و همکاران او [۱۵] نیز آزمایشات خود را مبنی بر مشاهده مراحل شیزوگونی و گامتوگونی در سلولهای اپیتلیال روده باریک گربه آلوده منتشر کردند و مشابهت دوره زندگی توکسوپلازما را با کوکسیدیا بخصوص جنس ایزوسپورا یادآور شدند. از طرفی دوی و همکاران او [۱۶] هم نتیجه مطالعات

درباره دوره زندگی آن روشن شده است.

اخیراً (Hoare) [۲۱] نتایج کوششهای پژوهشگران را در نمودار زیر منعکس نموده و یاد آور شده است که در دوره زندگی توکسوپلازما گوندایی دو مرحله توکسوپلازمایی و ایزوسپوری و یک مرحله خارجی دیده میشود. مرحله اول در بدن تمام میزبانهای آلوده و مرحله دوم فقط در روده گربه (تا کنون فقط گربه شناخته شده است) و بالاخره مرحله خارجی در محیط خارج باشد رابطه مساعد (رطوبت-حرارت و اکسیژن) انجام میگیرد.



دوره زندگی توکسوپلازما

دباغرام، مراحل مختلف تکامل را که بوسیله فلش مشخص شده است

نشان میدهد.

مراحل داخل سلولی داخل دایره‌های منقطع و کیت‌های مقاوم (شامل ایزوسپوری و کیت توکسوپلازمیک) داخل دایره‌های کامل نشان داده شده است.

و مرفولوژیک لازم درباره آنها به‌عنوان یکدیگر انجام نگرفته است. از طرفی نیز یاد آور میشود که ایمنی متقابل (Corss immunity) بین توکسوپلازما و کوکسیدیاها مشاهده نشده است و تست رنگی ساین-فلدمن (Sabin-Feldman dye test) آنتی کورابیزوسپوراها: *Isospora bigemina*, *Isospora revolta* and *Isospora felis* را در گربه نشان نمیدهند.

دسمونت (Desmont) [۱۹] بابررسی یافته‌های اخیر نظر

خود را درباره انتشار این انگل چنین بیان میکند:

گربه فضولات خود را زیر خاک پنهان میکند، اگر این فضولات حاوی الیست باشند بوسیله کرم‌های زمین بسطح خاک آورده میشوند. چنانچه اسپورولایون تا آزمون انجام نشده باشد در سطح خاک و در برابر هوا انجام میگیرد. پرندگان با خوردن کرم‌ها و دانه‌چینی و چونندگان با خوردن دانه‌هایی که روی خاک افتاده است آلوده میشوند و این حیوانات طعمه‌هایی هستند که گربه آنها را شکار میکند. از طرف دیگر حیوانات اهلی بویژه خوک که زمین را میکند و گوسفندانی که در اطراف شهرها و دهات میچرند، از این راه آلوده میشوند و کیت‌های انگل را در عضلات خود نگه میدارند و این کیت‌ها منبع آلودگی گوشتخواران مانند سگ و انسان هستند. از طرفی انسان بوسیله اسپروکیت‌های موجود در خاک نیز آلوده میشود. کودکانی که با خاک بازی میکنند یا افرادی که باغبانی میکنند و میوه‌های از درخت افتاده را می‌خورند بدون شک در معرض خطر آلودگی هستند.

هوبنر (Hubner) [۲۰] برای بررسی آلودگی انسان از راه مدفوع گربه آلوده، در انستیتیوی عالی آموزش پزشکی و دارویی شهر پراگ با خوردن الیست رسیده (اسپروکیت‌های اسپروکیت) خود را آلوده ساخت و بیماری توکسوپلاسموز پس از ده روز بصورت لنف‌آدنیت در او ظاهر شد که بی‌درنگ با دارا پریم (Daraprim) و سولفامتوکسی‌دین (Sulfamethoxidin) تحت درمان قرار گرفت و بدین طریق نشان داد که بیماری توکسوپلاسموز از راه مدفوع گربه آلوده بانسان قابل انتقال است.

بنابراین با وجودیکه پرفسور پیکارسکی توصیه میکند که در طبقه بندی توکسوپلازما بعنوان نوعی کوکسیدیا از جنس ایزوسپورا نباید شتاب کرد، معذک باید خاطر نشان کرد که پس از سالها مطالعه، بسیاری از نکات مبهم در مورد این انگل بویژه

REFERENCES

- 1- Piekarski, G. Und Witte, H.M., *Zschr. Allg. Med.*, 22: 1052-1058, 1968.
- 2- Hutchison, W.M., *Nature.*, 206: 961-962, 1965.
- 3- Jacobs L., *Advance Parasit.*, 5: 1-45, 1967.
- 4- Dubey, J.P., *Vet Bull.*, 38: 495-499, 1968.
- 5- Hutchison, W.M., *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 61: 80-89, 1967.
- 6- Rommel, M., Breuning, J., Janitschke, K., Dalchow, W., Schulz, H.P., Schein, E., Eight International Congresses on Tropical Medicine and Malaria Teheran. Addendum No. 2: 48-49, 1968.
- 7- Report of a WHO Meeting of Investigators: Toxoplasmosis. *Wld. Health. Org. Tech., Rep.* Ser. 431: 16, 1969.
- 8- Hutchison, W.M., Dunachie, J.F. and Work, K., *Acta. Path. Microbiol Scand*, 74: 462-464, 1968.
- 9- Dubey, J.P., *J. Protozool.*, 15: 773-775, 1968
- 10- Sheffield, H.G. and Melton, M.L., *Science.*, 164: 431-432, 1969.
- 11- Frenkel, J.K., Dubey, J.P., and Miller, N. L., *Science*, 164: 432-433, 1969.
- 12- Work, K. and Hutchison, W.M., *Acta. Path. microbiol. Scand.*, 75: 191-192, 1969
- 13- Sheffield, H.G., and Melton, M.L., *Science.* 167: 892-893, 1970.
- 14- Frenkel, J.K., Dubey, J.P., and Miller, N. L. *Science*, 167: 893-896, 1970.
- 15- Hutchison, W.M., Dunachie, J.F., Siim, J. chr., Work, K. *Brit. Med. J.*, 1: 142-144, 1970.
- 16- Dubey, J.P., Miller, N.L., and Frenkel, J.K., *J. Exp. Med.*, 132: 636-662, 1970.
- 17- Hutchison, W.M., Dunachie, J.F., Work, K. and Siim, J. chr. *Trop. Med Hyg*, 65: 380-399, 1971
- 18- Piekarski, G. Und Witte, H.M., *Z Parasitenk. J. Protozool*, 36: 95-121 1971.
- 19- Desmont, G., *La Presse Medicale.*, 79: 471-474, 1971.
- 20- Hubner, J. and uhlikova, M. *J. Protozool.*, 18: 45, 1971
- 21- Hoare, C.A., *J. Trop. Med Hyg.*, 75, 56-58, 1972.