

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

دکتر مهدی قربانی *

خلاصه

عقدمه

توکسوپلازما از همان موقعیکه نیکول (Nicolle) و مانسو (Manceaux) نزدیکه ای بنام کنسودا کیلوس گوندی (Ctenodactylus gundi) کشف گردید بعنوان یک تک یاخته داخل سلولی شناخته شد. با اینکه در حدود ۶۰ سال از کشف این انگل و عنونت‌های ناشی از آن، که انتشار وسیعی در دنیا بین انسان و حیوان دارد، میگذرد تا سالیهای اخیر دوره زندگی این تک یاخته 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 کاملا شناخته شده بودند محققین را به بررسی و بیان چگونگی انتقال و دوره زندگی انگل بر مبنای این دو شکل راغب نمائی 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]

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 سالیهای 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 نپایید که همین نتایج محققین را بکشفی قابل توجه یعنی دوره زندگی انگل راغب نمائی کرد و روشن ساخت که این تک یاخته نوعی کوکسیدیا، همانند ایزوسپورا است و در دوره زندگی، دارای دو مرحله توکسوپلاسمایی و ایزوسپوری میباشد. مرحله توکسوپلاسمایی در بدن انسان و حیوانات آلوده انجام میگیرد و در این مرحله تروفوزوئیت‌ها، کیست‌های کاذب و کیست‌های نسجی دیده میشوند.

مرحله ایزوسپوری در سلولهای اپیتلیال روده گربه انجام می یابد و شامل مراحل شیزوگونی و گامتوگونی است که منتهی با ایجاد اسیست (Oocyst) میگردد. اسیست 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.

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 می-سازد و نشان میدهد که این تک یاخته ظرفیت که راه انتشار و سببش بصورت یک معما بطور اسرار آمیزی مجهول مانده بود

بررسی مطالعات

چگونه نزد انسان و حیوانات مختلف بخش 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 .

شروع کار با تجربه‌های دجی سن [۲] انگل شناس انگلیسی آغاز شد. این دانشمند در سال ۱۹۶۵ در اولین آزمایش خود نشان داد که اگر گریه‌های آلوده به کرم توکسوکارا کتی (*Toxocara cati*) پنج روز متوالی با موشهائی تغذیه شوند که نسوج آنها را حاوی کیست توکسوپلازما باشد، پس از چند روز تخم کرمهائی دفع خواهند کرد که میتواند موشهائی سالم را از راه دهان به توکسوپلازما 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 طریف 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 گریه 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 لاروه‌های آزاد شده از تخم کرمهائی آلوده نیز عفونت‌زا هستند.

دجی سن [۵] در سال ۱۹۶۷ طی آزمایشی روی دو گریه 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 گریه 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 *Hymenolepis nana* و متاسترونزیلوس 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 تأییدیه‌های 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 چنین قدرتی را ندارند توسط محققین مختلف انتشار یافت . ولی دیری نگذشت که نتایج ناهمسانگ چندی پدیدار گردید که فرضیه‌های دجی سن و تأییدیه‌های 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 گریه آلوده به توکسوپلازما در غیاب آلودگی کرمی هم بیماری را انتقال میدهد و در حقیقت تخم توکسوکارا کتی و سایر تخم کرمهائی در انتقال توکسوپلازما نقش ندارند. این محققین باین نتیجه رسیدند که باید شکل ناشناخته‌ای از توکسوپلازما بدون وابستگی با تخم کرمهائی با مدفوع گریه مبتلا به توکسوپلازما دفع گردد که در شرایط مناسب (رطوبت- حرارت و اکسیژن) تا ۳ ماه زنده و آلوده کننده بماند.

طولی نکشید که دوبی [۹] نیز در جدا کردن توکسوپلازما از مدفوع گریه 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 گریه به توکسوپلازما 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 گریه - های آلوده به توکسوپلازما و توکسوکارا کتی بوسیله عبور از صافی ۴۴ میکرونی و شست و شو جدا کنند .

ورک (Work) و هچی سن [۱۲] با تکرار آزمایشهای خود ارگانایسمهای کیستمانندی (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 بديك فرم کیستی تازه از توکسوپلاسمای دست یافته باشند. در سال ۱۹۷۵ شنیلد و ملتن [۱۳] در بررسیهای خود ملاحظه کردند که شکل مدفوعی توکسوپلاسمای که با مدفوع گربه آلوده دفع میشود نوعی اسپوروسیست شبیه اسپوروسیست کوسیدیا (بویژه از جنس ایزوسپورا است) که در محیط خارج در نتیجه اسپورولاسیون بدو اسپوروسیست (Sporocyst) تقسیم میشود که هر اسپوروسیست سازنده ۴ اسپوزوئیت (Sporozoite) است. این دانشمندان موفق شدند اسپوزوئیتها را آزاد و بیماریزائی آنها را ثابت کنند.

در همین سال فرنکل و همکاران او [۱۴] نیز از مطالعات خود چنین نتیجه گرفتند که توکسوپلاسمای کوسیدیا 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 کوسیدیا 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، هچی 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 توکسوپلاسمای را با کوسیدیا بخصوص جنس ایزوسپورا یادآور شدند. از طرفی دوبی و همکاران او [۱۶] هم نتیجه مطالعات

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

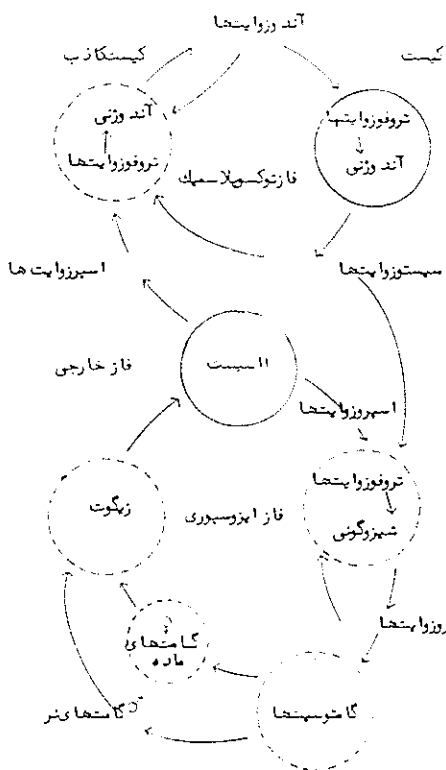
در سال ۱۹۷۱ هچی سن و همکاران او [۱۷] گزارش جامع و مفصلی از نتیجه کارهای خود را در مورد سیر زندگی توکسوپلاسمای در روده گربه منتشر کردند.

در تمام گزارشات این اتفاق نظر وجود دارد که شکل مدفوعی و مقاوم توکسوپلاسمای حاصل سیر تکامل جنسی (گامتوگونی) است که در روده گربه انجام میگردد. در واقع وقتی گربه‌یی با خوردن کیست نسجی توکسوپلاسمای ایزوسپورا سیستم حواسی اسپروزوئیتها آلوده شود، در روده حیوان زوئیتها و ایزوسپروزوئیتها آزاد میشوند و بداخل سلولهای اپیتلیال روده باریک نفوذ میکنند و مراحل شیزوگونی (غیر جنسی) و گامتوگونی (جنسی) را طی میکنند. اسپوروسیست 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 (۱-۴ روز) اسپورولاسیون انجام میگیرد و از یک اسپوروسیست دو اسپوروسیست بوجود میآید که در یک سازنده ۴ اسپروزوئیت هستند که برای میزبانهای دیگر آلوده کننده میباشند. هچی سن [۱۷] در گزارش اخیر خود مراحل شیزوگونی (شیزونت نارس- شیزونت رسیده و مروزوئیتها)، و گامتوگونی (ماکروگامتوسیتها- میکروگامتوسیتها) را شرح داده است.

پیکارسکی (Piekarski) و ویتته (Witte) [۱۸] در سال ۱۹۷۱ نتایج مطالعات جامع و عمیق خود را در زمینه عفونت توکسوپلاسمایی گربه منتشر کردند و متذکر شدند که کثرت اسپوروسیستها بالاترین عیار آنتی کور و معایب آلودگی گربه با سویه غیر ویرولان گیل (Gail) بدست میآید. نامبردگان در بررسی با تمام سویه‌های غیر ویرولان توکسوپلاسمای 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 میگردد. گربه‌هایی که مرتبه آلوده شده و اسپوروسیست دفع نموده‌اند بشرطی دوباره اسپوروسیست دفع مینمایند که عیار آنتی کور در خون آنها کاملاً سقوط کند.

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

در باره 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 میگردد.



دوره زندگی توکسوپلازما

دباغرام مراحل مختلف تکامل را که بوسیله فلش مشخص شده است نشان میدهد. مراحل داخل سلولی داخل دایره‌های متقطع و کیت‌های مقاوم (شامل اسپرزیوتوری و کیت توکسوپلازمیک) داخل دایره‌های کامل نشان داده شده است.

و مرفولوژیک لازم درباره آنها بحوازات یکدیگر انجام نگرفته است. از طرفی نیز یاد آور میشود که ایمنی متقابل (Corss imunity) بین توکسوپلازما و کوکسیدیها 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.

دمونت (Desmont) (۱۹) با بررسی یافته‌های اخیر نظر خود را درباره انتشار این انگل چنین بیان میکند: گربه فضولات خود را زیر خاک پنهان میکند، اگر این فضولات حاوی اسپیت باشند بوسیله کرم‌های زمین بسطح خاک آورده میشوند. چنانچه اسپورولاسیون تا آزمون انجام نشده باشد در سطح خاک و در برابر هوا انجام میگردد. 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 اسپرزیوت‌های 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.

هوینر (Hubner) (۲۰) برای بررسی آلودگی انسان از راه مدفوع گربه آلوده، در انستیتوی عالی آموزش پزشکی و دارویی شهر پیراک با خوردن اسپرزیوت رسیده (اسپرزیوت‌های اسپرزیوتیت) 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 کوکسیدی از جنس ایزوسپورا نباید شتاب کرد، معذک باید خاطر نشان کرد که پس از سال‌ها مطالعه، بسیاری از نکات مهم 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.