

## 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) نوزاد 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 عنونت‌های 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 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 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 نپایید که همین نتایج محققین را بکشفی قابل توجه یعنی دوره زندگی انگل راغب نمائی کرد و روشن ساخت که این تک‌یاخته 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 میگردد و در این مرحله تروفوزوئیت‌ها، کیست‌های کاذب و کیست‌های نسجی دیده میشوند.

مرحله ایزوسپوری در سلولهای 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.

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 ظریف که راه انتشار و سیعش بصورت یک معما بطور اسرار آمیزی مجهول مانده بود

\* گروه اپیدمیولوژی و بائوبیولوژی دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه تهران

اوتیلیو (Ottilio) [۷] در سال ۱۹۶۷ و تسونودا (Tsunoda) [۸] در سال ۱۹۶۸ موفقیت خود را به ترتیب در انتقال توکسو-پلازما با تخم کرمهای عیمنولپیس نانا فراترنا (Hymenolepis nana fraterna) در راتهای جوان و متاسترونزیلوس آپری (Metastrongylus apri) در خوکیچه هندی گزارش کرده اند 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 تأییدیه های جیکوبس و دویی اعتبار یافت و بتدریج صورت منصلی از گونه های مختلف کرمهائی که تخمهای آنها قادرند توکسوپلازما را در خود پناه دهند و آنها یکچنین قدرتی را ندارند توسط محققین مختلف انتشار یافت . ولی دیری نگذشت که نتایج ناهمسانگ چندی پدیدار گردید که فرضیه های دجی-سن و تأییدیه های 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 توکسوپلازما در غیاب آلودگی کرمی هم بیماری را انتقال میدهد و در حقیقت تخم توکسوکارا کتی و سایر تخم کرمها در انتقال توکسو-پلازما نقش ندارند. این محققین باین نتیجه رسیدند که باید شکل ناشناخته ای از توکسوپلازما بدون وابستگی با تخم کرمها با مدفوع گربه مبتلا به توکسوپلازما مدفوع گردد که در شرایط مناسب (رطوبت- حرارت و اکسیژن) تا ۳ ماه زنده و آلوده کننده میماند.

طولی نکشید که دویی [۹] نیز در جدا کردن توکسو-پلازما 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 توکسوپلازما مدفوع حیوان دفع میشود که تا روز یازدهم ادامه دارد .

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

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 تجربه های دجی-سن [۲] انگل شناس انگلیسی آغاز شد. این دانشمند در سال ۱۹۶۵ در اولین آزمایش خود نشان داد که اگر گربه های 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 کرمهایی دفع خواهند کرد که میتواند موشهای 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 توکسو-پلازما تک یاخته ایست ظرفی که زنده ماندنش در محیط خارج غیر قابل تصور است .

دجی-سن با در نظر گرفتن تناقضی که بین مشاهداتش و بیولوژی این تک یاخته وجود داشت چنین تصور کرد که توکسو-پلازما وارد بدن کرم شده و تخم کرمها را آلوده میسازد و انگل توسط تخم کرمها با مدفوع گربه خارج میگردد و از مقاومت طبیعی تخم کرمها در برابر عوامل خارجی بهره مند میشود .

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

دویی Dubey [۴] در سال ۱۹۶۶ با آزمایشهای خود تجربیات فوق را تأیید و اضافه کرد که لاروهای آزاد شده از تخم کرمهای آلوده نیز عفونت را 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 تکنیک-هایی همانند تکنیک دجی-سن آزمایشهای زیادی بر روی نماتودها و میزبانهای مختلف انجام دادند ولی تنها در انتقال توکسوپلازما بوسیله تخم کرمهای توکسوکارا کتی در گربه موفقیت بدست آوردند .

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 شکل 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 اسپروزوئیت‌ها آزاد میشوند و بداخل سلولهای اپیتلیال روده باریک نفوذ میکنند و مراحل شیزوگونی (غیر جنسی) و گامتوگونی (جنسی) را طی میکنند. اسپیت 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 اسپیت دو اسپروسیست بوجود میآید که در یک سازنده ۴ اسپروزوئیت 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) ماکرو و میکروگامت‌ها) را بتفصیل شرح داده است.

پیکارسکی (Piekarski) و ویتته (Witte) [۱۸] در سال ۱۹۷۱ نتایج مطالعات جامع و عمیق خود را در زمینه عفونت توکسوپلازمایی گربه منتشر کردند و متذکر شدند که کثرت اسپیت و بالاترین عیار آنی کور مععاتب 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 نلث انتهایی روده باریک انجام میگیرد. گربه‌هایی که یک مرتبه آلوده شده و اسپیت دفع نموده‌اند بشرطی دوباره اسپیت دفع نمی‌مایند که عیار آنتی کور در خون آنها کاملاً سقوط کند.

پیکارسکی خاطر نشان میسازد که در باره 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] بانکرار آزمایشهای خود را گانایسم‌های کیستمانندی (با اندازه تقریبی  $14 \times 9$  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 کیستمانند تکامل یافته و بدوار گانایسم تقسیم شده‌اند ( $7 \times 3$  میکرون) که برای موشها آلوده کننده بودند.

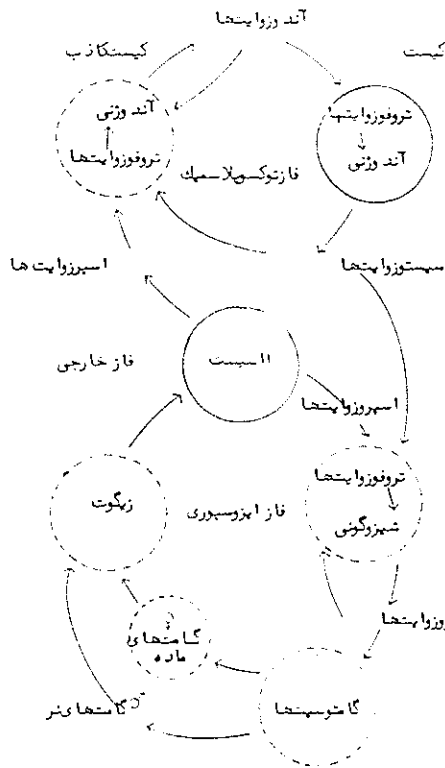
این محققین پس از این برخورد متذکر شدند که بنظر می‌رسد بديك فرم کیستی تازه از توکسوپلازما دست یافته باشند. در سال ۱۹۷۰ شنیلد و ملتن [۱۳] در بررسیهای خود ملاحظه کردند که شکل مدفوعی توکسوپلازما که با مدفوع گربه آلوده دفع میشود نوعی اسپیت شبیه اسپیت کوکسیدیا (بویژه از جنس ایزوسپورا است) که در محیط خارج در نتیجه اسپورولاسیون بدو اسپروسیست (Sporocyst) تقسیم میشود که هر اسپروسیست سازنده ۴ اسپروزوئیت (Sporozoite) است. این دانشمندان موفق شدند اسپروزوئیت‌ها 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 دویی 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 گونایی 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

دیباچه مراحل مختلف تکامل را که بوسیله فلش مشخص شده است

نشان میدهد.

مراحل داخل سلولی داخل دایره‌های متقطع و کیت‌های مقاوم (شامل اسپروزوایت‌سپوری 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 (Cross immunity) بین توکسوپلازما و کوکسیدیایها مشاهده نشده است و تست رنگی ساین-فیلدمن (Sabin-Feldman dye test) آنتی کورابیزوسپوراها: Isospora bigemina, Isospora revolta and Isospora felis را در گربه نشان نمیدهند.

دسمونت (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 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 اسپروسیست‌های 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 پیراک با خوردن اسپروسیست رسیده (اسپروسیست‌های اسپروزوایت) خود را آلوده ساخت و بیماری توکسوپلازموز 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 توکسوپلازموز از راه مدفوع گربه آلوده بانسان قابل انتقال است.

بنابراین با وجودیکه پرفسور پیکارسکی توصیه میکند که در طبقه بندی توکسوپلازما بعنوان نوعی کوکسیدیای 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.