

## بررسی مقایسه‌ای عفونت مزمن توکسوپلاسموزیس مادرزادی با آلودگی مجدد در مدل حیوانی (رات)

مریم صالح\*<sup>۱</sup>، دکتر مهدی آسمار<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** توکسوپلازما گوندای (*Toxoplasma Gondii*) عامل عفونت توکسوپلاسمایی یکی از متداول‌ترین بیماری‌های انگلی انسان و حیوانات خونگرم است که در نقاط مختلف کشور از شیوع متفاوتی برخوردار است و فرم مادرزادی آن یکی از مهم‌ترین عفونت‌های جنین انسان است که گاهی می‌تواند موجب مرگ جنین و یا عوارض شدید عصبی و چشمی گردد. در این تحقیق عبور توکسوپلازما گوندای از جفت به جنین در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی (رات) در نوزاد راتهایی که آلودگی مزمن داشته همچنین در راتهایی که آلودگی مزمن داشتند ولی در زمان بارداری مجدداً آلوده می‌شوند، مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش بررسی:** وجود توکسوپلازما گوندای در نوزادان تازه متولد شده راتها در هر یک از دو حالت مورد بررسی به وسیله روش پارازیتولوژیکی و تلقیح به موش‌های سفید کوچک آزمایشگاهی (سوری) انجام می‌گرفت. راتهای نوزاد حتی‌الامکان بلافاصله بعد از تولد کشته می‌شدند و بافت‌های هر یک از آنها بعد از هموژنیزه شدن در سرم فیزیولوژی استریل به صورت داخل صفاقی به سوری‌ها تلقیح می‌شد. انتقال انگل به صورت مادرزادی در هر یک از این دو گروه مورد بررسی، به علت حساسیت این موشها نسبت به این سویه، با مشاهده علائم بیماری و یا مرگ و با تهیه لام از مایع صفاق این موشها تایید می‌گردد.

**نتایج:** هیچیک از ۳۶ نوزاد پنج سر راتی که  $1 \times 10^6$  عدد توکسوپلازما از سویه RH را به طریقه داخل صفاقی حدود یک‌ماه و نیم تا دو ماه قبل از زایمان دریافت کرده بودند و دارای آلودگی مزمن بودند، توکسوپلاسموزیس مادرزادی را از خود نشان ندادند و انگل از آنها جدا نشد. همچنین ۱۴ نوزاد ۴ سر راتی که  $1 \times 10^6$  عدد توکسوپلازما از سویه RH را به طریقه داخل صفاقی حدود یک‌ماه و نیم تا دو ماه قبل از زایمان دریافت کرده بودند و مجدداً با همین سویه و به میزان  $5 \times 10^6$  انگل در مراحل مختلف بارداری آلوده شده بودند، انگل توکسوپلازما جدا نشد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که عفونت قبلی می‌تواند عفونت مادرزادی را در حاملگی‌های بعدی محافظت کند و انتقال از مادر به جنین در آلودگی‌های مزمن صورت نمی‌گیرد همچنین وقوع توکسوپلاسموزیس مادرزادی در راتهایی که عفونت مزمن داشته و در زمان بارداری مجدداً با توکسوپلازما آلوده شدند، دیده نشد و چنین استنباط می‌شود که عفونت‌های مجدد توکسوپلاسمایی در رات باعث آلودگی جنین و توکسوپلاسموزیس مادرزادی نمی‌شود و توانایی سیستم ایمنی آنها به گونه‌ای است که جنین را در مقابل عفونت مزمن با این سویه از توکسوپلازما حفظ می‌کند حتی اگر آلودگی مجدد در طول دوران بارداری رخ دهد.

**واژه‌های کلیدی:** توکسوپلاسموزیس مادرزادی، عفونت مزمن، رات

### مقدمه

توکسوپلازما گوندای تک‌یاخته‌ای درون سلولی اجباری وابسته به شاخه آپی کمپلکس‌ها می‌باشد. آلودگی به این انگل انتشار جهانی داشته، از شکل خفیف تا شدید در انسان و انواع مختلف حیوانات وجود دارد. این انگل یک کوکسیدی اختصاصی روده گربه و گربه‌سانان است اما قدرت آلوده‌کنندگی

\* نویسنده مسئول: محقق بخش میکوباکتریولوژی انستیتو پاستور ایران - تهران - خیابان پاستور، پلاک ۶۹، کدپستی ۱۳۱۶۴. تلفن ۲۰-۶۹۵۳۳۱۱-۰۲۱-۶۶۵۱۳۲-۰۲۱  
Email: office@institute.pasteur.ac.ir

۲- استاد و رئیس بخش انگل‌شناسی انستیتو پاستور ایران - تهران  
تاریخ دریافت ۲۳ مهر ۱۳۸۲ تاریخ پذیرش ۲۸ آبان ۱۳۸۳

می‌زند<sup>(۶)</sup>.

توکسوپلاسموزیس مادرزادی در تعدادی از نوزادان موش‌ها (Mice) و هامسترها که به طور مزمین با انگل توکسوپلازما آلوده شده‌اند و مجدداً در طول بارداری با سویه‌های مختلف آلوده می‌شوند، دیده شده‌است<sup>(۷)</sup>. در زنان سرم مثبت که مجدداً هم آلوده می‌شوند توکسوپلاسموزیس مادرزادی گزارش شده است<sup>(۸)</sup>. همچنین موش‌هایی (Mice) که به صورت مزمین با سویه ME 49 از انگل توکسوپلازما آلوده شده‌اند و مجدداً با سویه C 56 یا واریانتهی از R-C 56 مجاور شده‌اند، میزان بالایی از مرگ و میر در آنها دیده می‌شود<sup>(۹)</sup>.

### روش بررسی

#### الف) در بررسی توکسوپلاسموزیس مادرزادی در راتهای

بارداری که عفونت مزمین دارند، حیوانی که به عنوان مدل قرار خواهد گرفت، رات می‌باشد و گونه‌ای از توکسوپلازما گوندای که جهت تلقیح و ایجاد عفونت استفاده می‌شود سویه RH می‌باشد که از بانک انگلی بخش انگل شناسی انستیتو پاستور ایران تامین شده است. مقدار حجم تلقیحی مناسب برای راتهای سالم حداقل  $1 \times 10^6$  تاکی زوییت انگل توکسوپلازما از سویه RH به طریقه داخل صفاقی می‌باشد. بعد از مدت ۴۵ روز از این آلودگی، اجازه داده می‌شود تا عمل جفتگیری در این رات‌ها انجام گیرد و متعاقب آن مراحل بارداری سپری گردد. بنابراین حدوداً ۶۵ روز پس از تلقیح انگل به آنها زایمان خواهند کرد. بعد از جداسازی نوزادان از مادرانی که عفونت مزمین داشته‌اند باید بافت‌های کبد، طحال، ریه و مغز هر نوزاد به طور جداگانه مجزا شده تا بتوان مرحله تشخیص نهایی را انجام داد. سوسپانسیون تهیه شده از این بافت‌ها به صورت داخل صفاقی به تعداد مشخصی موش سفید کوچک آزمایشگاهی (سوری) تزریق و نتیجه کار به صورت پارازیتولوژیکی بررسی خواهد شد، که بعد از گذشت تقریباً ۷۲ ساعت از تزریق این سوسپانسیون‌های بافتی، در صورت وجود انگل و انتقال آن از مادر به جنین و استقرار انگل در بافت‌های جنین رات بعد از گذشت ۳-۴ روز یا بیشتر پس از تزریق، سوری‌ها علائمی چون بیحالی، کز کردن، لاغری در دو طرف شکم و بسته شدن چشمها را از خود نشان دهند و یا بمیرند که با تهیه لام از مایع

خیلی از حیوانات خونگرم شامل پستانداران و پرندگان را دارد و اینها به عنوان میزبان‌های واسط این تک یاخته تلقی می‌گردند<sup>(۱)</sup>. بیماری ناشی از این انگل را "توکسوپلاسموز" نامیده‌اند که در انسان به دو صورت مادرزادی و اکتسابی دیده می‌شود و در بالغین معمولاً بدون علائم بالینی است و به ندرت سبب بروز بیماری شدید می‌گردد. توکسوپلاسموز اکتسابی بار اول نزد خانم‌های حامله نه تنها یک مشکل و معضل بزرگ پزشکی است، بلکه از نظر اقتصادی نیز اهمیت فراوانی دارد و رخداد آن در طول دوران بارداری مشکلات زیادی را به همراه می‌آورد<sup>(۲)</sup> و خطر عفونت جنین در این دوران افزایش می‌یابد و چون دوران بارداری یکی از حساس‌ترین و مشکل‌ترین مراحل زندگی بانوان است، به ویژه برای گروهی که برای اولین بار می‌خواهند مادر شوند، گذشته از هزینه‌های درمانی و مراقبت‌های پزشکی و اشغال تخت‌های بیمارستانی که عدم امکان پذیرش بیماران دیگر را سبب می‌شود، به دنیا آوردن یک نوزاد توکسوپلاسموزی با ناراحتی‌های سیستم اعصاب مرکزی و یا با عوارض شدید عصبی و چشمی<sup>(۳)</sup> مشکلات بهداشتی و اقتصادی زیادی را به دنبال دارد<sup>(۴)</sup>. بنابراین دانستن این نکته که آیا امکان انتقال انگل از مادر به جنین در عفونت‌های مزمین و عفونت‌های مجدد وجود دارد یا نه؟ همچنین لازم می‌باشد تا متعاقب آن بتوان توکسوپلاسموزیس مادرزادی را از نظر جنبه‌های ایمنولوژیکی، ایمنی محافظتی و دارودرمانی در طول بارداری ارزیابی کرد. بدیهی است تحقیق و پژوهش در این زمینه دستیابی به اهداف فوق را فراهم می‌سازد<sup>(۵)</sup>. مطالعات و تحقیقاتی که بر روی گونه‌های مختلف حیوانی در رابطه با سویه‌های مختلف انگل توکسوپلازما گوندای صورت گرفته است مؤید این نکته است که سیستم ایمنی مدل‌های مختلف، پاسخ‌های مختلفی به سویه‌های متفاوت انگل می‌دهند و این نتایج وابسته به ژنوتیپ سویه‌های متفاوت انگل توکسوپلازما می‌باشد، به گونه‌ای که مطالعات انجام شده بر روی Murine که برای بار اول با سویه Pru  $\beta$  gal آلوده شده‌اند نشان می‌دهد که در عفونت مجدد با گونه دیگر که به ژنوتیپ دیگری مربوط است سیستم حفاظتی حیوان برهم می‌خورد و قادر به مقابله با آن نخواهد بود. این اختلاف و تفاوت ژنتیکی در سویه‌هاست که سیستم محافظتی را برهم

مورد بررسی قرار گرفت. همانطور که در جدول (۱) آمده، هیچیک از ۳۶ نوزاد ۵ سر راتی که  $1 \times 10^6$  انگل از سویه RH را به طریقه داخل صفاقی حدود یک‌ماه و نیم تا ۲ ماه قبل از زایمان دریافت کرده بودند و دارای آلودگی مزمن بودند، توکسوپلاسموزیس مادرزادی را از خود نشان ندادند و انگلی جدا نشد و می‌توان دریافت که عفونت قبلی می‌تواند عفونت مادرزادی را در حاملگی‌های بعدی محافظت کند و انتقال از مادر به جنین در آلودگی‌های مزمن صورت نمی‌گیرد.

(ب) بررسی آلودگی مجدد با توکسوپلازما گوندای سویه RH در دوران بارداری رات‌هاییکه آلودگی مزمن داشته‌اند:

همان‌طور که در جدول (۲) آمده است، بررسی آلودگی در رات‌هایی که عفونت مزمن داشتند و در زمان بارداری مجدداً آلوده شده بودند، نوزادان حاصل از این حیوانات همگی سالم بودند. بدین معنی که موش‌های راتی که آلودگی مزمن دارند (مانند گروه قبل حدود یک‌ماه و نیم پیش از زمان بارداری و لقاح، انگل را دریافت کرده بودند) و در زمان‌های مختلف بارداری (دوازدهمین، چهاردهمین و هیجدهمین روز بارداری) مجدداً به انگل توکسوپلازما به میزان  $5 \times 10^6$  انگل از سویه RH آلوده شده بودند و زمان بین اولین آلودگی با آلودگی مجدد در آنها به ۲ ماه می‌رسید. در بررسی نوزادان آنها از راه تلقیح سوسپانسیون بافتی به سوری‌ها دیده شد که از ۱۴ نوزاد ۴ سر راتی که حاصل از بررسی فوق بود هیچیک آلودگی را نشان ندادند و توکسوپلازما از آنها جدا نشد.

صفاق این موش‌ها می‌توان به وجود یا عدم وجود انگل نیز پی‌برد که این امر مؤید انتقال انگل از مادر به جنین و در نتیجه مثبت بودن آزمایش می‌باشد. باید متذکر شد که گروه شاهدی از همان موش‌ها نیز در نظر گرفته می‌شود تا تحت همان شرایط ولی بدون تلقیح انگل (شاهد منفی) جفت‌گیری انجام دهند و سپس سایر مراحل بر روی آنها آزمایش شود تا از عدم آلودگی قبلی رات‌ها اطمینان حاصل شود. (طبق مقایسه دیگری که انجام گرفت نشان داده شده که رات‌هایی که با این ویژگی اولین زایمان خود را انجام می‌دهند با گروهی که دومین زایمان خود را انجام می‌دادند نتیجه متفاوتی به دست نیامد. ب) بررسی آلودگی در رات‌هایی که عفونت مزمن دارند و در زمان بارداری مجدداً آلوده می‌شوند نحوه‌ی عمل همانند قسمت قبل می‌باشد با این تفاوت که بعد از جفت‌گیری در حین بارداری (در روزهای دوازدهم، چهاردهم و هیجدهم بارداری) مجدداً به انگل توکسوپلازما سویه RH به تعداد  $5 \times 10^6$  از راه داخل صفاقی آلوده می‌شوند یعنی رات‌هایی هستند که عفونت مزمن دارند و زمان بین اولین آلودگی با آلودگی مجدد در آنها نزدیک به ۲ ماه می‌شود. نوزاد یا نوزادان این رات‌ها که بعد از طی دوره بارداری مادرانشان به دنیا می‌آیند از راه تلقیح سوسپانسیون بافتی به سوری‌ها، مورد بررسی قرار می‌گیرند.

## نتایج

### الف) بررسی آزمایشگاهی توکسوپلاسموزیس مادرزادی

در رات با آلودگی مزمن: در این مرحله توکسوپلاسموزیس مادرزادی در نوزاد رات‌هایی که مادران آنها آلودگی مزمن داشتند

جدول (۱) - وقوع توکسوپلاسموزیس مادرزادی با عفونت مزمن در پنج سر راتی که ۱/۵ ماه قبل از زایمان تعداد  $1 \times 10^6$

انگل از سویه RH به طریقه داخل صفاقی دریافت کرده‌اند

نحوه و وضعیت آزمایش شماره حیوان مورد آزمایش	روز اول از بارداری دوم	روز زایمان	تعداد نوزاد متولد شده (ویا تعداد موارد بررسی)	روز جدا سازی نوزادان از مادر و تلقیح بافتی آنها به سوری	تعداد سوری تلقیح شده (به ازای هر نوزاد سه سر سوری)	نتیجه بر اساس آلودگی نوزاد رات
راتوس نروژیکوس (شماره ۱)	۰	۲۱	۷	۲۳	۲۱	۰
راتوس نروژیکوس (شماره ۲)	۰	۲۱-۲۴	۰	-	۰	-
راتوس نروژیکوس (شماره ۳)	۰	۲۴	۵	۲۴	۰	۰
راتوس نروژیکوس (شماره ۴)	۰	۲۴	۱۲	۲۶	۳۶	۰
راتوس نروژیکوس (شماره ۵)	۰	۲۴	۳۶	۲۴	۳۶	۰
جمع موارد مورد بررسی		۶۰				

جدول (۲) - وقوع توکسوپلاسموزیس مادرزادی در چهار سر راتی که با وجود داشتن عفونت مزمن بار دیگر در دومین دوره بارداری تعداد  $5 \times 10^6$  انگل از سویه RH به طریقه داخل صفاقی دریافت کرده اند

نحوه و وضعیت آزمایش	روز اول بارداری	زمان انتقال انگل به حیوان نسبت به روز اول بارداری	روز زایمان	تعداد نوزاد متولد شده	روز جداسازی نوزادان از مادر (با توجه به روز شده (به ازای هر نوزاد زایمان) و تلقیح به سسه سر سوری)	تعداد سوری تلقیح	درصد موارد مثبت بر اساس رات ماده	درصد موارد سوری +	مورد آزمایش
راتوس (شماره ۱)	۰	چهاردهمین روز	۲۳	۹	۲۳	۲۷	۰	۰	راتوس
نروژیکوس (شماره ۱)	۰	دوازدهمین روز	۲۴	۴	۲۴	۱۲	۰	۰	راتوس
نروژیکوس (شماره ۲)	۰	دوازدهمین روز	۲۱-۲۴	۰	-	۰	-	-	راتوس
نروژیکوس (شماره ۳)	۰	هیجدهمین روز	۲۱	۱	۲۱	۳	۰	۰	راتوس
نروژیکوس (شماره ۴)	۰								راتوس
جمع موارد مورد بررسی				۱۳					

## بحث

امکان ابتلای جنین نیز وجود دارد توسط Awan (۱۹۷۸) نیز مطرح شده است<sup>(۱۳)</sup>.

در بررسی انجام شده بر روی مدل حیوانی (رات) نتیجه به دست آمده نشان می‌دهد که اگر رات ماده دچار عفونت قبلی شده باشد امکان انتقال انگل از جفت مادر به جنین وجود ندارد<sup>(۱۴)</sup> و این یا باید به علت به دام افتادن انگل در سد جفت مادر باشد و یا به علت عیار همیشگی و بالای پادتن توکسوپلاسم در مادر<sup>(۱۰،۱۲)</sup>.

بر اساس منحنی پیدایش آنتی‌بادی‌های (IgM, IgG) توکسوپلاسموز با توجه به محور زمان در انسان‌ها دیده شده که در یک فاصله زمانی، حدود ۶ ماهه، عیار آنتی‌بادی دارای یک نقطه اوج بوده به تدریج تا هنگام زایمان یا سیر نزولی را طی می‌کند یا ثابت باقی می‌ماند<sup>(۱۰)</sup>.

همان گونه که در منحنی پیداست معمولاً پیدایش پادتن از نوع IgM در هفته اول تماس با انگل و نوع IgG در هفته دوم بعد از تماس با انگل خواهد بود. مقدار آن به تدریج در فاصله چند هفته به حداکثر خود می‌رسد و چندین ماه کم شده و از آن به بعد کاهش بسیار کند بوده، طی سالیان متمادی به  $1/200$  و  $1/100$  و کمتر می‌رسد<sup>(۱۵)</sup>. به نظر می‌رسد بالابودن عیار پادتن و وجود همیشگی پادتن توکسوپلاسم علت مهمی برای حصول این نتیجه باشد که هیچ انتقالی از مادر به جنین در حالتی که مادر عفونت

همانطور که در قسمت مقدمه به مطالعات قبلی اشاره شده تفاوت ژنتیکی در سویه‌های مختلف انگل توکسوپلاسم در مدل‌های مختلف، منجر به ایجاد پاسخ‌های متفاوتی از سیستم ایمنی می‌شود و نتایج حاصل نیز از این بحث مستثنی نخواهد بود:

**الف) پیرامون توکسوپلاسموزیس مادرزادی با عفونت مزمن در راتها طبق بررسی‌ای که در سال ۱۳۷۱ صورت گرفته این نتیجه به دست آمد که با وجود عفونت قدیمی در مادران نباید اینگونه تصور شود که هرگز خطر ابتلا جنین وجود ندارد.** در بیماری‌های تضعیف کننده سیستم ایمنی منجمله بیماری لئفوم هوچکین و یا سایر اختلالاتی که در حین زایمان ممکن است ایمنی را کاهش دهد احتمال پاره شدن کیست‌های نسجی توکسوپلاسم وجود دارد و این پدیده که تحت عنوان ظهور مجدد در توکسوپلاسموز مطرح است ممکن است باعث پیدایش توکسوپلاسموز و خیم نزد بیمار شود و چون انگل‌ها آزاد می‌شوند همراه با گردش خون، خود را به حوضچه‌های خونی پشت دیواره رحم رسانده از آنجا وارد جنین می‌شوند<sup>(۱۰،۱۱،۱۲)</sup>. در مطالعه‌ای که توسط غروی (۱۳۷۱) بر روی ۴۱۲۰ زن باردار مراجعه کننده به بیمارستانهای دکتر شریعتی، شهید اکبرآبادی و زایشگاه مهدیه تهران انجام گرفت، ۶۸٪ در اولین مراجعه از نظر وجود پادتن ضد توکسوپلاسم مثبت بودند<sup>(۱۳)</sup>. این مطلب که در عفونت‌های مزمن

در برابر آن بسیار مؤثرتر از دفاع هومورال است ولی اگر تاکی‌زوییتها قبلاً با آنتی‌بادی و کمپلمان در تماس باشند توانایی ماکروفاژها در کشتن ارگانیزم به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد و این مکانیسمی است که طی آن تعداد انگل در بدن بیمار کاهش می‌یابد<sup>(۱۳)</sup>. بنابر این تحریکات پادتن سازی مداوم می‌تواند سبب شود تا عیار پادتن در این رات‌ها که توکسوپلازما را به طور مزمن در بدن دارند، همیشه بالا باشد در نتیجه توانایی سیستم ایمنی در کشتن و از بین بردن انگل‌های تازه وارد از همین سویه نیز بالا خواهد بود (همان‌طوری که قبلاً گفته شد وجود همیشگی پادتن توکسوپلازما می‌تواند یا ناشی از نشت دائمی آنتی ژن از درون کیست‌های انگل باشد یا اینکه پارازیتی در این رات‌های باردار دارای دوره طولانی می‌باشد که خود علل مختلفی خواهد داشت). این عیار همیشگی و بالای پادتن توکسوپلازما در مادر که می‌تواند سبب کشتن انگل شود و تعداد انگل‌های تلقیحی را کم کند سبب تضعیف آنها هم می‌شود لذا به راحتی در سد پلاستای مادری به دام خواهند افتاد و قدرت عبور از جفت مادر به جنین را نخواهند داشت و این در حالی است که یک مورد توکسوپلاسموزیس مادرزادی از مادری که به دلایل ایمنولوژیکی ۲ ماه قبل از بارداری دچار لنفانیت توکسوپلاسمیک شده بود، گزارش گردید<sup>(۱۹)</sup>.

مزمن داشته باشد، صورت نگیرد، که این امر می‌تواند یا ناشی از نشت دائمی آنتی ژن از درون کیست‌های انگل باشد و به همین جهت تحریکات پادتن سازی مدام صورت می‌گیرد و یا اینکه پارازیتی در این رات‌های باردار دارای دوره طولانی بوده است که خود علل مختلفی خواهد داشت، علت مهمی برای حصول این نتیجه باشد که هیچ انتقالی از مادر به جنین در حالتی که مادر عفونت مزمن داشته باشد، صورت نگیرد<sup>(۱۶،۱۷)</sup>.

به طور کلی پس از بهبودی از توکسوپلاسموز حاد، میزبان نسبت به عفونت مجدد مصون می‌شود ولی این مصونیت به صورت نسبی (Premunition) است. به عبارت دیگر انگل پس از عفونت اولیه در بافت‌های خاصی از بدن باقی مانده و از عفونت مجدد جلوگیری می‌کند و تنها با شکسته شدن سد ایمنی انگل فعال شده، بیماری عود می‌کند<sup>(۱۸)</sup>.

**ب) پیرامون انتقال انگل از مادر به جنین رات‌هایی که با داشتن عفونت مزمن مجدداً آلوده شده باشند:**

همانطور که در جدول (۲) و نتایج حاصل از آن مشخص شده، احتمال انتقال انگل از مادر به جنین در این حالت که عفونت مجدد (Reinfection) به وجود آید باز هم صفر است و انگل توانایی آلوده کردن جنین را نخواهد داشت.

از آنجا که توکسوپلازما گوندای یک انگل داخل سلولی است وجود آنتی‌بادی جهت مهار بیماری کافی نیست بلکه دفاع سلولی

## References

- 1- Markell, Voge, John. *Medical Parasitology*, 7<sup>th</sup> Edit (1992):162-170 .
- 2- Soto Carol. *Toxoplasmosis in pregnancy: is your patient at risk?* Clinician Reviews, 2002 June, 1:45-59.
- 3- Brezin A.P, Kasner L, Thulliez P, Li Q, Daffos F, Nussenblatt R.B & Chan C C. *Ocular Toxoplasmosis in the Fetus: Immunohistochemistry Analysis and DNA Amplification*, Retina (1994) 14(1): 19-26.
- 4- Holliman R. *Congenital toxoplasmosis, further thought for food*. British Medical Journal. 2000 July, 29:14-19.
- 5- EGCox F. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 1998, Vol 5:310-311,314-315,316.
- 6- Dao A. Fortier B, Soete M, Plenat F, Dubremtz JF. *Successful reinfection of chronically infected mice by a different Toxoplasma gondii genotype*. International Journal for Parasitology. 2001,

- January, 31(1):63-65.
- 7- De Rover-Bonnet, H. *Congenital toxoplasmosis infections in mice and hamsters infected with avirulent and virulent strains*. Trop. Geogr. Med. 1969; 21: 443-445.
- 8- Fortier B Aissj E, Ajana F, Dieusart P, Denis P, Martin de Lassalle E, Lecomte Houcke M & et al. *Spontaneous abortion and reinfection by Toxoplasma gondii*. Lancet. 1991; 338: 444.
- 9- Araujo F, Slifer T, Kim S. *Chronic infection T.gondii does not prevent acute disease or colonisation of the brain with tissue cysts following reinfection with different strains of the parasite*. J. Parasitol. 1997, 83: 521-522.
- 10- Cohen & Warren. *Immunology of Parasitic Infections*. 1982, 2<sup>nd</sup> Edition :389, 398,401-2,788.
- 11- Fricker H, Hidalgo M. *Toxoplasmosis in Parasitic Infections in Pregnancy and the Newborn*. Macleod, C.L. Oxford Univ. Press. 1994, 499-523.
- 12- Remington JS and Kerahenbahl JL. *The Immunology of Toxoplasma Infection. Immunology of Parasitic Infections (Edition by S. Cohen and E. Sadun)*, Blackwell Scientific Publication, Edinburg, 1976: 235-267
- 13- Gharavi MJ. *Serological, Parasitological, and Pathological Survey of Congenital Toxoplasmosis*. PhD Thesis, Tarbiat Modarress University. 1371
- 14- *Infection and Immunity with the RH Strain of Toxoplasma gondii in Rats and Mice*, The Journal of Parasitology. 1999 Aug, 85 (4):9-14.
- 15- Vogel N, & Kiristis M. *Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: Comparative Value of Fetal Blood and Amniotic Fluid Using Serological Techniques and Cultures*, Prenatal Diagnosis. 1996; 17(9):831-835
- 16 - Freyre A, Falcon J, Gedda C. *Congenital Transmission of Experimental Chronic Toxoplasmosis in Rats*. 2001: 746.
- 17- Dubey JP, Shen SK, Frenkel JK. *Congenital Transmission of Experimental Chronic Toxoplasmosis in Rats*. 2001: 657.
- 18- Ormazdy H. *Medical Parasitology*, 1994; 1:167-184.
- 19- Vogel N, Kiristis M. *Congenital Toxoplasmosis Transmitted From an Immunologically Competent Mother Infected Before Conception*. 1996; 23: 1055-1060.