

## Θεραπεία της τοξοπλάσμωσης των μικρών μηρυκαστικών. Πρόληψη και σχέση με τη δημόσια υγεία.

Μαρία Μπέντση

Επιβλέπων: Γιαδίνης Νεκτάριος

### *Toxoplasma gondii*

- 1908 Ινστιτούτο Παστέρ, Τυνησία  
Ήπαρ αφρικανικού τρωκτικού *Ctenodactylus gondii*
- 1923 Άνθρωπος
- 1939 Συγγενής φύση τοξοπλάσματος
- 1960 Αναγνώριση γάτας ως τελικού ξενιστή

Παγκόσμια εξάπλωση, 1/3 ανθρώπινου πληθυσμού μολυσμένο

Αιγοπρόβατα: Βαριές οικονομικές απώλειες λόγω αποβολών

Οροθετικότητα αυξημένη σε χώρες με υγρό κλίμα  
Ελλάδα 63% (2013)

### Σκοπός της μελέτης

- Διερεύνηση νεότερων δεδομένων στη θεραπεία της τοξοπλάσμωσης των μικρών μηρυκαστικών
- Αναζήτηση αποτελεσματικών φαρμακευτικών συνδυασμών για την οξεία και τη χρόνια μορφή
- Αναζήτηση των προληπτικών μέτρων που σχετίζονται με τη δημόσια υγεία και των νεότερων δεδομένων για τα εμβολιακά προγράμματα στα ζώα και τον άνθρωπο.

### *Toxoplasma gondii*, 3 γενετικοί τύποι

1. Εξαιρετικά λοιμογόνος στα ποντίκια
2. Πιο κοινός, εμφάνιση σε επίμονα μολυσμένα ζώα
3. Μη λοιμογόνος

Αποβολές στα πρόβατα κυρίως από το γενότυπο 2



#### Κυριότεροι τρόποι μετάδοσης στα αιγοπρόβατα

- Κατάποση ωοκύστεων από το περιβάλλον
  - Διαμέσου του πλακούντα
  - Μολυσμένο νερό
- Στους ανθρώπους επιπλέον μέσω του κρέατος και του γάλακτος

#### Κύριο σύμπτωμα: Αποβολές

Ανάλογα με το στάδιο της κυοφορίας

Εμβρυϊκός θάνατος και απορρόφηση, αποβολή, μουμιοποίηση εμβρύων, γέννηση θνησιγενών και θάνατος νεογνών, κλινικά υγιή μολυσμένα ζώα



Γιαδίνης, 2012

#### Διάγνωση

1. Απομόνωση παρασίτου
2. Μικροσκοπική εξέταση τομών
3. Ανοσοϊστοχημεία
4. Ορολογικές εξετάσεις (κυρίως στη χρόνια μορφή)
  - Δοκιμή των Sabin-Feldman (dye test)
  - Έμμεσος ανοσοφθορισμός
  - Έμμεση αιμοσυγκόλληση
  - Σύνδεση του συμπληρώματος
  - Άμεση αιμοσυγκόλληση
  - ELISA (έλλειψη αντιδραστικών ειδικών για ζώα)
  - PCR

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Φάρμακα κατασταλτικά της ανάπτυξης του πρωτόζωου, όχι πρωτοζωοκτόνα.

- Συνδυασμός πυριμεθαμίνης-sulfadimidine
- Decoquinat
- Συνδυασμός τριμεθοπρίμης-sulfadimidine
- Μονενσίνη
- Αζιθρομυκίνη με πυριμεθαμίνη/sulfadimidine
- Ατοβακόνη

**Πυριμεθαμίνη:** Συνθετική διαμινοπυριδίνη, ανταγωνιστής του φολικού οξέος.

Κατανομή σε όλους τους ιστούς σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από αυτές στο πλάσμα του αίματος. Χορήγηση σε συνδυασμό με σουλφοναμίδες.

**Σουλφοναμίδες:** αναστολή της σύνθεσης του φολικού οξέος και κατά συνέπεια του DNA των μικροοργανισμών

Μη ιονισμένη μορφή στο πλάσμα → εύκολη διέλευση στις κυτταρικές μεμβράνες και τους διάφορους φραγμούς (αιματοεγκεφαλικός φραγμός, προστάτης, οφθαλμοί)

**Decoquinat**

Συνθετικό πρόσθετης ύλης ζωοτροφών εγκεκριμένο για χρήση στον έλεγχο της κοκκιδίωσης.

Σύμφωνα με έρευνα σε έγκυες προβατίνες η προσθήκη 2 mg/kg σ.β. στην τροφή πριν την έκθεση στο *T.gondii* συνεπάγεται:

- Λιγότερες βλάβες στον πλακούντα
- Μακρύτερη μέση διάρκεια κύησης
- Αυξημένο βάρος γέννησης
- Αυξημένος αριθμός ζωντανών αρνιών

#### Μονενοϊνή

Ιονοφόρο αντιβιοτικό

Χρήση ως αυξητικός παράγοντας στα μικρά  
μηρυκαστικά

Αποτελεσματικό στη χρήση για έλεγχο της  
τοξοπλάσμωσης

Μείωση της εμβρυικής θνησιμότητας εξαιτίας της  
τοξοπλάσμωσης

Δοσολογία: 15-30 mg

Μειονέκτημα: χαμηλό περιθώριο ασφάλειας (τοξίκωση)

#### Αζιθρομυκίνη

- Χρήση σε πειραματικό στάδιο για τη θεραπεία της τοξοπλάσμωσης στα μικρά μηρυκαστικά
- Αποτελεσματική σε συνδυασμό με πυριμεθαμίνη ή σουλφαδιαζίνη, μόνη εκλεκτική αποτελεσματικότητα
- Έρευνα σε ποντίκια, αποτελεσματικό στους πνεύμονες και στο αίμα, αναποτελεσματικό στον εγκέφαλο
- Χορήγηση σε ασθενείς με οφθαλμική τοξοπλάσμωση

#### Ατοβακόνη

Μείωση του αριθμού των κύστεων



Μείωση πιθανότητας επανεμφάνισης της νόσου.

Σε έρευνα χορήγηση σε τοξοπλάσμωση  
επιμύων με μάλλον καλά αποτελέσματα.

Στα πρόβατα χρήση ακόμη σε πειραματικό στάδιο.

#### Πρόληψη

Σε επίπεδο εκτροφής:

- Αποφυγή ύπαρξης γατών στην εκτροφή, ειδικά στα σημεία αποθήκευσης ζωοτροφών.
- Έλεγχος πηγών νερού από τις οποίες ποτίζονται τα ζώα
- Ισορροπημένο σιτηρέσιο.  
ανεπάρκεια ιωδίου → επίδραση στην κυτταρική  
ανοσία, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις

### Μέτρα πρόληψης για τον άνθρωπο

- Μείωση της περιβαλλοντικής μόλυνσης
- i. Διατροφή γατών με εμπορικές δίαιτες, όχι ωμό κρέας
- ii. Περιορισμός αναπαραγωγής γατών με στείρωσεις
- iii. Σωστή απόρριψη περιττωμάτων γάτας
- Προσεκτική τήρηση των κανόνων υγιεινής από τις εγκυμονούσες γυναίκες

- 56° C εσωτερικά για 10'
- Βράσιμο κρέατος → 62,8° C, βαθύτερο σημείο (ΗΠΑ)
- 65,6° C
- Κατάψυξη: -12° C για 2 μέρες
- Εξυγίανση κρέατος με ενισχυτικά διαλύματα (γαλακτικό νάτριο ή κάλιο)
- Σύγχρονη επεξεργασία (υψηλή πίεση ή γ-ακτινοβολία)
- Αποφυγή κατανάλωσης γάλακτος και προϊόντων που δεν έχουν υποστεί τη διαδικασία παστερίωσης

- Προσεκτικός χειρισμός ωμού κρέατος (πλύσιμο χεριών, μαχαιριών και σκευών μετά τη χρήση)
- Θέσπιση προγραμμάτων παρακολούθησης του *T. gondii* στα σφαγεία με καθιέρωση επικυρωμένων δοκίμων (μη ύπαρξη διαθέσιμων ορών αναφοράς και ιστών)

### Εμβόλια

#### Στόχος εμβολίων:

- Πρόληψη νόσησης στα ζώα που προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση
- Πρόληψη μόλυνσης στους ανθρώπους
- Ανοσοποίηση των κατοικίδιων γατών, διαταραχή κύκλου παρασίτου και πρόληψη μόλυνσης περιβάλλοντος

### Τοχοναχ®-MSD (πρόβατα)

Ατελής στέλεχος του παρασίτου S48

- ✓ Ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης, αποτελεσματικό, επανάληψη κάθε 18 μήνες

Γάτες → T-263 στέλεχος

Μερική ανάπτυξη παρασίτου, όχι αποβολή ωοκύστεων

Όχι ιδιαίτερα αποτελεσματικό

Μειονέκτημα: παραγωγή με μόλυνση ποντικών και συλλογή κύστεων από τους εγκεφάλους τους.

- Εμβόλια υπομονάδων
- Βιοτεχνολογικά εμβόλια

### Συμπεράσματα

- Ιδιαιτερότητα του παρασίτου η ύπαρξη διαφορετικών μορφών του κατά τη διάρκεια του βιολογικού κύκλου
- Στάδιο κύστεων παράσιτο προστατευμένο από το ανοσοποιητικό σύστημα
- Θεραπεία κυρίως με πυριμεθαμίνη, sulfadimidine, decoquinate και μονενσίνη

- Αναζήτηση ουσιών αποτελεσματικών στη χρόνια μορφή
- Σημαντική για τη δημόσια υγεία η τήρηση των μέτρων βιοασφάλειας.
- Μελλοντική λύση η ύπαρξη εμβολίου για τα αιγοπρόβατα καθώς και για τους τελικούς ξενιστές.

Ευχαριστώ!