المجلة العراقية للعلوم البيطرية، المجلد 23، عدد إضافي 2، 2009 (351-360)
وقائع المؤتمر العلمي الخامس، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل

تأثيرات بعض المضادات الحيوية في داء المقوسات المستحدث في الفئران

صباح محمود الحيالي و زهير ابراهيم فتوحي رحيمو

قسم علوم الحياة، كلية العلوم، جامعة الموصل، الموصل، العراق

الخلاصة

تم في هذه الدراسة تقييم لكفاءة ست من المضادات الحيوية المختارة لدراسة تأثيرها منفردة ومقترنة في العلاج التجريبي لداء المقوسات المستحدث في الفئران وهذه المضادات الحيوية هي: كلنداميسين وكلاريثرومايسين وسيبروفلوكساسين وسبايرامايسين وروكسيثرومايسين. اظهرت المضادات الحيوية قيد الدراسة تاثيراً تثبيطياً واضحاً على حيوية *Toxoplasma gondii* في الفئران إذ عملت هذه المضادات بصورة عامة على اطالة فترة البقاء الحي للفئران المعالجة بها والتقليل من نسبة الهلاكات موازنة بمجموعة السيطرة من الفئران غير المعالجة التي هلكت خلال فترة وجيزة نتيجة الاصابة الحادة بداء المقوسات. تم الحصول على نسبة شفاء عالية 100% في الفئران المصابة بداء المقوسات الحاد والتي عولجت بالمضاد الحيوي كلنداميسين وبجرعة 300 ملغم/كغم /يوم ولمدة اسبوع واسبوعين. وحققت الجرعة اليومية 500ملغم/كغم من المضاد الحيوي سيبروفلوكساسين نسبة شفاء 88.88% وكانت نسبة الشفاء 73% في الفئران المعالجة بجرعة يومية 300 ملغم/كغم من المضاد الحيوي روكسيثرومايسين ونسبة شفاء 64% في الفئران المعالجة بجرعة يومية 500 ملغم/كغم من المضاد الحيوي سبايرامايسين. ولم يتحقق الشفاء من داء المقوسات المزمن المستحدث في الفئران المعالجة بالجرعة اليومية 250 ملغم/كغم من المضاد الحيوي كلاريثرومايسين ولكنه عمل على اطالة فترة البقاء الحي لهذه الفئران.

Effects of some antibiotics on toxoplasmosis induced in mice

S. M. Al-Hayali and Z. I. F. Rahemo

Department of Biology, College of Science, University of Mosul, Mosul, Iraq

Abstract

This study concerned with the efficacy of six selected antibiotics to evaluate their effect as mono- and combined experimental therapy of toxoplasmosis induced in mice. These antibiotics are: clindamycin, clarithromycin, ciprofloxacin, spiramycin and roxythromycin a well as the compound methoprim (sulphamethaxazol SMZ-trimethoprim TMP). These antibiotics showed obvious inhibitory effect on the viability of *Toxoplasma gondi* in infected mice, as these antibiotics prolonged the survival rate of treated mice and the mortality rate was decreased compared with control non treated group of mice died during short period of time due to acute toxoplasmosis. High cure rate 100% was occurred in mice with acute induced toxoplasmosis when treated with 300 mg/ kg/day clindamycin for one and two weeks, while the dose of 500 mg/kg/day ciropofloxacine resulted in 88.88% cure rate, and a cure rate 64% resulted in mice treated with 500 mg/kg/day spiramicin. No cure was obtained, but prolonged survival rate only in chronically infected mice treated with 250 mg/kg/day clarithromycin.

Available online at http://www.vetmedmosul.org/ijvs

المقدمة

ان داء المقوسات الذي جرت عليه الكثير من البحوث للكشف عنه في مصولات المشكوك في اصابتهن (1-4) لم يحضى كثيرا بتجارب لعلاجه.لقد جرى تقييم لكفاءة عدد من العقاقير، ومن ضمنها بعض المضادات الحيوية antibiotics والمركبات الكيمياوية الكبريتية، وبهذا الصدد اختبرAraujo (5) ثلاثة عقاقير مكونة من clindamycin و atovaquone وsulphadiazine وتيقن من تأثيرها التأزري في الفئران المصابة بالطفيلي واتضح من نتائجه المذكورة انفاً ان هذه العقاقير مجتمعة ذات تأثير واضح في علاج داء المقوسات الحاد في الفئران. وقيم Dumas (6) كفاءة التناول المطول لعقار azithromycin على الفئران

المصابة بداء المقوسات المزمن ووجد ان جميع الفئران التي عولجت بهذا العقار قد تم حمايتها تماماً من الاصابة.وقام Romand (7) بتقييم لكفاءة عقار roxythromycin منفرداً او مقترناً مع عقار pyrimethamine او sulphadiazine على الفئران المصابة بالمقوسات الكوندية مختبرياً. ووجد انه عند استخدام عقار roxythromycine منفرداً وبجرعة مقدارها 50 ملغم/كغم يومياً ادت الى اطالة خفيفة في حياة هذه الحيوانات مقارنة بمثيلاتها من التي تتلقى العلاج ولكن لوحظ ان هناك تأثيراً شديداً عند الاستخدام المقترن العقاري roxythromycine و pyrimethamine او sulfadiazine وبجرعة علاجية 12.5ملغم/كغم يومياً مما ادى الى اختزال ملحوظ في اعداد الطفيلي في كل من الدم والانسجة مقارنة بتلك الفئران التي عولجت فقط باستخدام أي من هذه العقاقير منفرداً، واستدل من هذه النتائج على ان التأثير العلاجي لكل من sulfadizine و pyrimetamine على المقوسات الكوندية في الفئران ازدادت فعاليتها اذا ما اقترنت باستعمال roxythromycine (7) وباستخدام عقار minocycline على الفئران المصابة بداء المقوسات المزمن ووجدChange (8) انخفاضاً مهماً في عدد الاكياس النسجية في الدماغ بعد ثلاثة اسابيع من العلاج وكانت الجرعة المستخدمة 50 ملغم/كغم لكل يوم. وكما اتضح في اعلاه قلة الدراسات التي انصبت على التاثيرات الدوائية على داء المقوسات المستحدث وخاصة في قطرنا العراقي لذا كانت الدراسة الحالية.

المواد و طرائق العمل

المضادات

تم اختيار عينات من مجموعة من العقاقير بهدف تقييم كفاءتها في علاج داء القوسات والتي شملت كليندامايسين Clindamycin HCl، كلارثرومايسين Clarithromycin، سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin HCl، سبيرامايسين Spiramycin، روكسيثرومايسين Roxithromycin.

تصميم التجارب العلاجية

صممت التجارب العلاجية واعتمدت المعايير على غرار ما ورد في (9). عدلت الجرع العلاجية للمضادات الحيوية المستعملة حسب اوزان الفئران الخاضعة للعلاج. احتسبت مسبقاً اعداد الطفيلي في المحقونة inoculum باستخدام شريحة عد كريات الدم حيث ان كل 1.0 مل من اللقاح المأخوذ من عالق نسيج الدماغ لفأر مصاب بداء المقوسات تحتوي قرابة 20 كيس نسجي. وكل 1.0 مل من اللقاح الماخوذ من الراشح البريتوني لفار مصاب بداء المقوسات تحتوي على قرابة 100 من الحوينات السريعة.

تم استخدام اختبار Z لمقارنة الجرعة المختلفة من المضادات الحيوية ومجموعة السيطرة وذلك للحصول على أفضل جرعة، كما تم استخدام اختبار t تاثير العلاج على عدد الاكياس النسجية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة في الفئران. الفرق معنوي عند مستوى احتمال ($P \leq 0.05$) حسب (10).

النتائج والمناقشة

تقييم التأثير العلاجي للمضاد الحيوي كلنداميسين Clindamycin

التجربة الأولى: استعمال المضاد الحيوي في العلاج لمدة اسبوع

المجموعة الاولى (السيطرة) هلكت جميع فئران مجموعة السيطرة 8\8 اي 100% خلال الايام 7-21 وبمعدل زمني للبقاء الحي 11 يوماً بعد الحقن نتيجة لحبن البطن ومظاهر الاصابة الاخرى بالطفيلي في حين هلك 5\8 فئران خلال الايام 15-24 من المجموعة الثانية التي تلقت جرع يومية 50 ملغم /كغم كليندامايسين لمدة اسبوع وبمعدل زمني للبقاء الحي بلغ 19 يوماً. وفي نهاية التجربة ظلت 3 فئران حية اذ تأكد بالتقييم الحيوي خلو 2 منها من الاصابة وشخص استمرار الاصابة في الفار الاخر.

اما المجموعة الثالثة من الفئران التي تلقت جرعة يومية 150ملغم/كغم كليندامايسين فلقد هلكت 2\8 فئران خلال الايام 26-42 وبمعدل زمني للحياة 32.5 يوماً وظل 6 فئران على قيد الحياة حتى نهاية التجربة وتأكد بالتقييم الحيوي خلو 5 فئران واستمرار الاصابة في فأر واحد فقط.

لم تحدث هلاكات بين مجموعة الفئران الرابعة التي تلقت جرعة يومية 300 ملغم/كغم يومياً من الكليندامايسين لمدة اسبوع ايضاً وظلت حية حتى نهاية التجربة اذ ثبت بالفحص المجهري والتقييم الحيوي لادمغتها خلوها من الاصابة.

ولم تظهر تأثيرات جانبية ظاهرية في مجموعة الفئران غير المصابة (السيطرة الدوائية) والتي تلقت اعلى جرعة من المضاد الحيوي المذكور 300 ملغم/كغم يوميا لمدة اسبوع والتي ظلت حية طيلة فترة التجربة وظهر من التحليل الاحصائي باستخدام وجود فرق معنوي في معدلات الشفاء بين المجاميع العلاجية الثلاث، الجدول رقم 1.

التجربة الثانية: استعمال المضاد الحيوي كلارثرومايسين في العلاج لمدة اسبوعين

وفي تجربة اخرى استخدم فيها المضاد نفسه والجرع السابقة نفسها ولكن امتدت فيها فترة العلاج إلى اسبوعين بدلاً من اسبوع واحد، الجدول رقم 2، اذ هلكت 2\8 فئران من المجموعة الثانية التي تلقت 50ملغم /كغم خلال الايام (31-32) وبمعدل زمني 27 يوماً وظلت 6 فئران حية حتى نهاية التجربة اذ تأكد من استمرار الاصابة في 3 منهم بعداجراء الاختبارات المجهرية والتقييم الحيوي للدماغ. لم تحدث هلاكات في المجموعتين الثالثة والرابعة التي تلقت 150 و 300 ملغم/كغم/يوم على التوالي. وشخص بالتقييم الحيوي استمرار الاصابة في 2 من فئران

المجموعة الثالثة المعالجة بـ 150ملغم/كغم وبنسبة شفاء 75%. وظهر خلو فئران المجموعة الرابعة جميعها من الاصابة وبنسبة شفاء 100% نتيجة تلقيها الجرعة اليومية 300 ملغم/ كغم من الكليندامايسين لاسبوعين. ولم يظهر وجود فرق معنوي عند مقارنة معدلات الشفاء عند استعمال العلاج لاسبوع أو لاسبوعين والجرع الدوائية كافة وباستخدام اختبار Z $P< 0.05$.

الجدول (1) تقييم تأثير المضاد الحيوي كليندامايسين Clindamycin على داء المقوسات الحاد المستحدث في الفئران لفترة اسبوع من العلاج.

المجموعة العلاجية	الجرعة ملغم/كغم/يوم	(فترة العلاج + المراقبة) 38 يوماً		نهاية التجربة 38 يوماً بعد الاصابة			
		عدد الفئران الهالكة/ العدد الكلي	المعدل اليومي للحياة	الفئران الحية		التقييم الحيوي	
				العدد	البقاء%	العدد	الشفاء%
الاولى	بلا علاج (سيطرة)	8/8	11	0	0	0	D 0
الثانية	50	8/5	19	3	37.5	2	C 25
الثالثة	150	8/2	32.5	6	75	5	B 62.5
الرابعة	300	8/0	38	8	100	8	A 100

الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فروق معنوية بين المجاميع العلاجية عند مستوى احتمالية $P< 0.05$.

الجدول (2) تقييم تأثير المضاد الحيوي كليندامايسين Clindamycinعلى داء المقوسات المستحدث في الفئران لمدة اسبوعين من العلاج.

المجموعة العلاجية	الجرعة ملغم/كغم/يوم	(فترة العلاج + المراقبة) 45 يوماً		نهاية التجربة 45 يوماً بعد الاصابة			
		عدد الفئران الهالكة/ العدد الكلي	المعدل اليومي للحياة	الفئران الحية		التقييم الحيوي	
				العدد	البقاء%	العدد	الشفاء%
الاولى	بلا علاج (سيطرة)	8/8	11	0	0	0	D 0
الثانية	50	8/2	27	6	75	3	C 37.5
الثالثة	150	8/0	45	8	100	6	B 75
الرابعة	300	8/0	45	8	100	8	A 100

الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فروق معنوية بين المجاميع العلاجية عند مستوى احتمالية $P< 0.05$.

عندما امتد العلاج لفترة اسبوعين اعطت الجرعة 150 ملغم/كغم/يوميا والجرعة 300 ملغم/كغم/يومياً معدلات بقاء 100% لمدة 45 يوماً وهي نفس النتيجة التي حصل عليها في مجموعة الفئران التي تلقت جرعة دوائية 300 ملغم/كغم/يوميا لمدة اسبوع. فضلا عن ذلك ان فترة علاج لمدة اسبوعين وبالجرعة 50 ملغم/كغم/يوميا حققت معدل بقاء 75% وهو افضل من معدل البقاء 37.5% المتحقق من جراء نفس الجرعة لمدة اسبوع ومساوٍ لمعدل البقاء جراء اعطاء الجرعة 150 ملغم/كغم/يوميا لمدة اسبوع واحد. ان هذه النتائج تأتي متشابهة مع المعطيات من التجارب في الزجاج حول تأثير هذا المضاد في نمو الطفيلي (11).

الملاحظ من هذه التجارب ان الجرعة الواطئة 50 ملغم/كغم/يوميا اظهرت تاثيرات مفيدة عند استعمالها لفترة اسبوعين وظهرت متكافئة مع الجرعة الاعلى 150 ملغم/كغم المستخدمة لفترة اسبوع وتأكد ان تأثير الجرع الواطئة هو تثبيطي اكثر مما هو شفائي. لذلك شوهدت اطالات في زمن البقاء الحي للفئران بينما لم يحصل الشفاء التام من الاصابة نتيجة استخدام هذه الجرع الدوائية الواطئة. وعند مقارنة النتائج الحالية مع دراسات اخرى نجد ان Nikolic وجماعته (12) توصل إلى تحقيق معدل بقاء 62% يوم في مجموعة الفئران التي عولجت بجرعة 50 ملغم/كغم/يوميا لاسبوع واحد كما وجد ان الزيادة في الفترة العلاجية ادت إلى زيادة معدلات البقاء وبالجرعة الدوائية نفسها واضاف ان تأثير الجرعة اليومية 50 ملغم لمدة ثلاثة اسابيع اعطت نتائج مساوية للجرعة 400 ملغم لمدة اسبوعين.

والجدير بالذكر ان المضاد الحيوي كليندامايسين قد اصبح احد البدائل الرئيسة للمقترن القياسي بايرميثامين Pyrimethamine. وسلفاديازين Sulfadiazin في علاج داء المقوسات. ولقد عرف حاليا ان ليس للكليندامايسين أي تأثير واضح في بناء البروتين في المايتوكوندريا بل انه واحد من

مجموعة المضادات الحيوية المعروفة بمضادات الوحدة الكبيرة large subunit antibiotic (LSU) التي تستهدف الشريط القمي Apicoblast (13). يظهر من مجمل النتائج ان لهذا المضاد الحيوي تأثيراًواضحاً وفعالاً في ابادة الطفيلي في الفئران المصابة مختبرياً عند اعطائه بجرعة عالية 300 ملغم لمدة اسبوع أو اعطائه بجرعات متوسطة (150 ملغم) ولمدة زمنية اطول.

تقييم التأثير العلاجي للمضاد الحيوي كلاريثرومايسين Clarithromycin

المجموعة الاولى (السيطرة)

هلك 11 فارا من مجموعة 15 فأر 73.33% مصابا من مجموعة السيطرة والتي لم تتلقى العلاج بالمضاد الحيوي المذكور وذلك خلال 120 يوماً بعد الاصابة. فحصت ادمغة الفئران الهالكة ووجد ان عدد الاكياس النسجية فيها، تراوح من 19 إلى 102 وبمعدل 64.6 كيساً لكل دماغ. في اليوم 121 بعد الاصابة جرى قتل الفئران الاربعة المتبقية على قيد الحياة من مجموعة السيطرة ووجد ان عدد الاكياس النسجية تراوح من 57- 101 كيس وبمعدل 84 كيساً لكل دماغ، الجدول رقم 3.

اتضح من الصفة التشريحيةPost-mortem التي عملت لعشر من الفئران الهالكة وجود مؤشرات عديدة على اصابتها بالتهابات رئوية Pneumonia فضلاً عن حبن البطن، كما شوهد من فحص المقاطع النسجية للفئران الاربع التي قتلت في اليوم 121 وجود التهاب مزمن غير متخصص وارتشاح خلوي في الرئة والدماغ فضلاً عن التهاب الشبكية المشيمي المزمن.

الجدول (3) تأثير المضاد الحيوي كلاريثرومايسين Clarithromycin على داء المقوسات المزمن المستحدث في الفئران والعلاقة بين عدد الاكياس النسجية الدماغية في الفئران المصابة والمعالجة مقارنة باعداد هذه الاكياس في الفئران غير المعالجة.

مجموعة الفئران المصابة	عدد الايام بعد الاصابة	عدد الفئران الهالكة	عدد الفئران البقاء%	اعداد الاكياس النسجية للدماغ في الفار الواحد	الاكياس النسجية الدماغية العدد الكلي/ (كيس/دماغ)
المجموعة الاولى مجموعة السيطرة 15 فأر مصاب (بلا علاج)	63	3	80	21 , 37, 35	64.6/969
	81	2	67	19 , 36	
	82	1	60	51	
	90	1	53	72	
	93	1	47	71	
	94	1	40	102	
	95	1	33	100	
	100	1	27	99	
	121	*4	0	57, 101, 87, 91	84/336
المجموعة الثانية مجموعة العلاج 15 فأر مصاب 250 ملغم/ كغم / يوم كلاريثرومايسين	121	4	100	19, 26, 21, 23	8922.25/
	130	4		30, 23, 25, 23	25.25/101
	147	4		30, 23, 41,13	24.46/367
	150	3		19, 26, 29	24.66/74

* الفئران التي ظلت على قيد الحياة من مجموعة السيطرة، وجود فرق معنوي بين عدد الاكياس النسجية في المجموعة المعالجة وغير المعالجة باستخدام اختبار t (t=5.02 , P<0.0001).

المجموعة الثانية (العلاج)

عاشت الفئران الخمس عشرة جميعها والخاضعة للعلاج بالمضاد الحيوي 250 ملغم/كغم كلاريثرومايسين واستمرت بدون اعراض أو مظاهر مرضية اخرى خلال فترة المراقبة التي استغرقت 120 يوماً بعد الاصابة، الجدول رقم 3. وظهر بالتحليل الاحصائي وجود فرق معنوي بين مجموعتي السيطرة والعلاج في حدوث الهلاكات (P<0.05) في اليوم 120 من التجربة اذا كان معدل البقاء في مجموعة السيطرة 27% مقارنة بـ 100% في مجموعة العلاج. كان عدد الاكياس النسجية في ادمغة 8 من الفئران الخاضعة للعلاج والتي قتلت في الايام 121 و 131 بعد الاصابة بعد وقفف العلاج قد تقرب من 12 إلى 30 كيساً وبمعدل 23.75 كيساً للدماغ مقارنة بمعدل 84 كيساً / دماغ للفئران الاربع التي جرى قتلها في اليوم نفسه من مجموعة السيطرة غير المعالجة وظهر بالتحليل الاحصائي وجود فرق معنوي (P<0.0001) عند مقارنة معدل الاكياس النسجية في المجموعتين كلتيهما. عاش 7 فئران حتى اليوم 151 بعد الاصابة و20 يوماًمن التوقف من اعطاء العلاج والتي قتلت بعد ذلك واستأصلت ادمغتها لتخضع للفحوصات المجهرية والتقييم الحيوي في فئران سليمة اخرى وتبين استمرار الاصابة في الفئران المعالجة جميعها.

بقيت الفئران غير المعالجة لمدة شهرين بلا اعراض قبل نشوء الاصابات المميتة والتي تميزت بالمضاعفات العصبية في المراحل الاخيرة اذ شخصت الاعتلالات العصبية في ادمغتها فيما بعد. اختير المضاد الحيوي كلاريثرومايسين وهو من مجموعة الماكروليدات التي جلبت الانتباه في علاج عدد من الامراض الطفيلية (13) وبخصائصها في اطالة تثبيط الانقسام داخل الخلية لاطوار الطفيلي (14) وفاعليتها، ضد الاطوار المتكيسة في الزجاج (15) وفاعليتها في علاج داء المقوسات التجريبي في الفئران (16). ولقد روعي في هذه التجربة ان تتلقى الفئران الجرعة 250 ملغم /كغم/يوم بوصفها مناظرة للجرعة التي تناسب الانسان بعد تعديل حجمها.ان التعاطي المطول لهذا المضاد الحيوي في الفئران بالرغم من اختزاله لعدد الوفيات ولكنه فشل في الحصول على الشفاء التام من داء المقوسات المزمن في هذه الانماط من الفئران. ان الفرق الكبير في المعدل العددي للاكياس النسجية في دماغ الفئران التي قتلت في اليوم 121 من المجموعتين كلتيهما (السيطرة والعلاج) اظهر وجود فرق معنوي ($P<0.0001$) وان استخدام المضاد المذكور نتج عنه اختزال في عدد الاكياس النسجية في ادمغة الفئران المعالجة به. ومن ناحية اخرى، فلقد صاحب تعاطي هذا المضاد اختزال واضح في الالتهابات الدماغية في الفئران وبحسب المشاهدات النسجية.

يتضح من الدراسة الحالية واعتماداً على سابقاتها من الدراسات التي اظهرت النشاط الفعال المضاد لداء المقوسات لمجموعة من الماكروليدات (14) ان لهذا المضاد تأثير فعال مقارنة باقرانه من المضادات المايكروليديه عند التجارب في الفئران لاسيما في حماية هذه الحيوانات من الموت جراء الاصابة الحادة بداء المقوسات.

تقييم التأثير العلاجي للمضاد الحيوي سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin، المجموعة الاولى (السيطرة)

هلكت 7 فئران من المجموعة السيطرة التي لم تتلقَ العلاج بالمضاد المذكور، ابتداءً من اليوم السادس وحتى اليوم الثاني عشر بعد الاصابة بالطفيلي وكنتيجة لحبن البطن واظهرت التشخيصات المجهرية للراشح البريتون (Pex) المسحوب من هذه الفئران المشرفة على الهلاك احتواء هذه الرواشح على المقوسات الكوندية وبقيت 2 من الفئران في مجموعة السيطرة حية حتى نهاية التجربة في اليوم الخامس والاربعين بعدد الاصابة والتي جرى قتلها فيما بعد وفحصت ادمغتها وتأكد مجهرياً من اصابتها بالطفيلي بمشاهدة الاكياس النسجية في عالق النسيج المتجانس للدماغ.

المجموعة الثانية

ظلت فئران المجموعة الثانية جميعها حية والتي تلقت عن طريق الفم الجرعة الدوائية 250 ملغم/كغم/يوم.

المجموعة الثالثة

ان فئران المجموعة الثالثة التي تلقت عن طريق الفم الجرعة الدوائية 500 ملغم/كغم/يوم لم تحصل هلاكات طيلة فترة 14 يوماً من العلاج والتي اعقبتها فترة 30 يوماً من المراقبة وكانت نسبة البقاء 100% للمجموعتين كلتيهما في نهاية التجربة وبعد 45 يوماً من الاصابة بالطفيلي، قتلت الفئران المتبقية حية وخضعت انسجتها للفحوصات المجهرية وبالتقييم الحيوي لادمغتها في فئران سليمة اخرى لغرض التأكد من استمرار الاصابة من عدمها تأكد بالفحوصات المجهرية من استمرار الاصابة بالطفيلي في 4 فئران من المجموعة الثانية (المعالجة 250 ملغم سبيروفلوكساسين) وتيقن بالتقييم الحيوي من خلو 5 فئران من هذه المجموعة من الطفيلي وكانت نسبة الشفاء لهذه المجموعة (55.55%). وظهر من التحليل الاحصائي لمعدلات البقاء وجود فرق معنوي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ($P<0.0001$) باستخدام اختبار Z.

اظهر بالفحص المجهري استمرار الاصابة في فأر واحد من المجموعة الثالثة (المعالجة 500 ملغم سبيروفلوكساسين) وتأكد بالتقييم الحيوي اختفاء الاصابة بالطفيلي في ثمانية منها وتحقق نسبة شفاء 88.88% لافراد هذه المجموعة. ظهر بالتحليل الاحصائي وجود فرق معنوي في معدلات البقاء بين مجموعة السيطرة ومجموعة العلاج الثالثة ($P<0.05$) باختبار Z. ولم يظهر فرق معنوي في معدلات البقاء بين مجموعتي الفئران المعالجة بـ 250 ملغم و 500 ملغم من المضاد المذكور، الجدول رقم 4. لم تشاهد خلال هذه التجربة اية اعراض جانبية في مجموعة الفئران غير المصابة والتي تلقت جرعة يومية 500ملغم/كغم لفترة 14 يوماً مثل الهزال أو انتصاب الشعر Piloerction أو فقدان الوزن أو حصول هلاكات طيلة فترة التجربة مما يدل على عدم سمية المضاد المذكور وسلامة اعطائه في العلاج التجريبي في الفئران. اختير هذا المضاد الحيوي من مجموعة الكلوينولونس quinolones لبعض خصائصه المفيدة فهو مضاد صناعي للجراثيم Synthetic antibacterial واسع الطيف ويمتلك تركيباً متغيراً مما يرفع من كفاءته ضد الاحياء المجهرية فضلا عن صفته القاتلة للجراثيم bactericidal واليته في المداخلة مع الانزيم DNA gyrase الضروري لانتاج DNA في الكائنات المجهرية. وحسب المعلومات المتوافرة من الابحاث المنشور فان هذه التجربة هي المحاولة الاولى التي تقيم فيها تأثيرات هذا المضاد الحيوي في التجارب العلاجية على الفئران المصابة بداء المقوسات مختبرياً. ولعدم العثور على مصدر يؤثق استخدام هذا المضاد في مثل هذه التجارب لذا هذه التجربة عدت رائدة في هذا المجال، وان ظهر العكس فلابد ان هذه النتائج ستوفر معطيات جديدة مضافة قد يمكن الاستفادة منها مستقبلاً في مجال العلاج التجريبي لداء المقوسات ولاسيما من سلالة هذه الطفيلي التي عزلت من اصول بشرية محلية.

وتساوى تأثير المضاد الحيوي في معدلات البقاء الحي في مجموعتي الفئران الثانية والثالثة اذ ظل جميع افراد هاتين المجموعتين احياء حتى نهاية التجربة ولكن اختلفت نتائج التقييم الحيوي باختلاف الجرعة المعطاة لكل من المجموعتين، اذ كانت نتيجة اعطاء الجرعة 500 ملغم/كغم هو التخلص من الاصابة في 8 من فئران هذه المجموعة وحققت هذه الجرعة نسبة شفاء 8.888 % وهي اعلى من نسبة الشفاء المتحققة من جراء اعطاء الفئران المصابة 250 ملغم/كغم من نفس المضاد.

ان هذه النتائج المقترنة باستعمال هذا المضاد في علاج داء المقوسات الحاد في الفئران قد تعد من النتائج الواعدة نظراً لنسبة الشفاء العالية والتي قد يمكن الارتقاء بها إلى نسبة شفاء 100% اذ ما امتد العلاج لفترة اطول من اسبوعين وهذا ما قد تكشف عنه دراسة لاحقة قبل التطرق إلى تطبيق فكرة علاج داء المقوسات الحاد بهذا المضاد في الانسان. ان الية عمل معظم المضادات الحيوية عرفت في الجراثيم ومن المحتمل امتلاك هذه المضادات الية عمل عامة مشابهة في الاوالي (13). وبهذا الخصوص اشار Araujo وجماعته (17) ان طرائق عمل الادوية المضادة للمقوسات الكوندية غير معروفة غالباً. وعلى أية حال فأنه من المحتمل ان هذا المضاد قد يعمل على تثبيط البناء البروتين لغشاء المقوسات الكوندية مما يؤدي إلى ارباك عملها ومن ثم موتها. أو ربما كان التأثير في DNA الموجود في النواة ما يثبط أو يقطع طريقة تضاعفه.

الجدول (4) تقييم تأثير المضاد الحيوي سيبروفلوكساسينCiprofloxacin على داء المقوسات الحاد المستحدث في الفئران لفترة اسبوعين من العلاج.

المجموعة العلاجية	الجرعة ملغم/كغم/يوم	(فترة العلاج + المراقبة) 45 يوم		نهاية التجربة 45 يوماً بعد الاصابة			
		عدد الفئران الهالكة/العدد الكلي	المعدل اليومي للحياة	الفئران الحية		التقييم الحيوي	
				العدد	البقاء %	العدد	الشفاء %
الاولى	بلاعلاج (سيطرة)	9/7	7.85	2	22	0	C 0
الثانية	250	9/0	45	9	100	5	B 55.55
الثالثة	500	9/0	45	9	100	8	A 88.88

الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فروق معنوية بين المجاميع العلاجية عند مستوى احتمالية 0.05.

تقييم التأثير العلاجي للمضاد الحيوي سبيرامايسين Spiramycin

المجموعة الاولى (السيطرة)

هلكت 9 فئران 81.81% من مجموعة السيطرة ابتداء من اليوم السابع وحتى اليوم الحادي عشر بعد الاصابة وفي اليوم السادس عشر بلغت نسبة الهلاكات 100% بهلاك 2 من الفئران المتبقية من هذه المجموعة نتيجة للاصابة الحادة والتي تسببت في حبن البطن، ووفرة في الرواشح البريتونية، وشوهدت المقوسات في كل منها بالفحص المجهري للراشح البريتوني. لوحظ في اليوم الرابع بعد تحقيق الاصابة ظهور علامات مرضية طفيفة في غالبية الفئران مثل الخمول وقلة الحركة واخذت العلامات المرضية بالزوال تدريجياً وعاد النشاط الطبيعي لمجاميع الفئران ابتداءً من اليوم الثالث من المباشرة بالعلاج في حين استمر تدهور الحالة المرضية في الفئران غير المعالجة (السيطرة) وظهور حالات النزع بينها وكان معظمها على وشك الموت عندما شرع في قتلها.

المجموعة الثانية (العلاج 250 ملغم/كغم)

بوشر بالعلاج بالمضاد الحيوي بعد 24 ساعة من تحقيق الاصابة وكانت نسبة الهلاكات 18% بين فئران المجموعة الثانية المعالجة 250 ملغم/كغم/يوم اذ هلكت 2 من افرادها في اليوم الحادي عشر واليوم الرابع عشر من الاصابة خلال فترة العلاج البالغة 14 يوماً. وهلكت 5 فئران اخرى بعد التوقف من اعطاء المضاد الحيوي أي خلال فترة المراقبة التي استمرت 30 يوماً لتبلغ نسبة الهلاكات في هذه المجموعة 63.63% وبمعدل زمني للبقاء الحي 35.2 يوم. وظلت اربع فئران منها حية حتى نهاية التجربة في اليوم الخامس والاربعين وكانت نسبة بقاء لهذه المجموعة 36.36% واظهر الفحص المجهري والتقييم الحيوي لهذه الفئران الاربعة، نظافة 3 منها من الطفيلي واستمرار الاصابة في واحد منها فقط وتحقق بذلك نسبة شفاء 27.27% بين افراد هذه المجموعة من جراء تلقيها جرعة يومية 250 ملغم/كغم من المضاد الحيوي سبيرامايسين لمدة 14 يوماً. واظهر التحليل الاحصائي وجود فرق معنوي ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة وباستخدام اختبار Z.

المجموعة الثالثة (العلاج 500ملغم/كغم)

لم تحدث اية هلاكات بين افراد المجموعة الثالثة المعالجة بـ 500 ملغم/كغم/يوم خلال فترة العلاج البالغة 14 يوماً، ولكن هلكت 3 فئران خلال فترة المراقبة الممتدة 30 يوماً التي اعقبت التوقف عن اعطاء العلاج، بلغت نسبة الهلاك في هذه المجموعة 27% وبمعدل زمني للبقاء الحي 42 يوماً. ظلت ثمانية فئران احياء حتى نهاية التجربة في اليوم الخامس والاربعين والتي قتلت فيما بعد وظهر نتيجة الفحوصات المجهرية والتقييم الحيوي

نظافة 7 منها من الطفيلي واستمرار الاصابة في فأر واحد وبلغت نسبة البقاء الحي لافراد هذه المجموعة 73% ونسبة الشفاء 64% من جراء اعطائها الجرعة 500 ملغم/كغم يومياً لاسبوعين من المضاد الحيوي سبيرامايسين.اظهر التحليل الاحصائي باستخدام اختبار Z وجود فرق معنوي بين نسب الشفاء للمجاميع العلاجية كافة ($P<0.05$).

ظهر من جراء استعمال المضاد الحيوي ان الجرعتين كلتيهما 250ملغم و500 ملغم وفرت الحماية للفئران من الموت من داء المقوسات الحاد ولو ان المضاد استخدم بعد 24 ساعة من تحقيق الاصابة وكما لوحظ كذلك وجود فرق معنوي في معدلات البقاء الحي بوساطة المراقبة اليومية بعد العلاج فضلاً عن اختلاف نسب الشفاء في المجموعتين كلتيهما بعد قطع العلاج.

كان لاستعمال المضاد الحيوي في هذه التجربة تأثير واضح في اطالة فترة بقاء الفئران على قيد الحياة ولو بنسب متفاوتة تبعاً للجرعة الدوائية المعطاة لكل مجموعة ولكن مع ذلك لم يتم الحصول على نسبة شفاء 100% في أي من المجاميع بالرغم من اعطاء واحدة من المجاميع جرعة كبيرة يومية 500 ملغم/كغم لمدة اسبوعين، مع ذلك فان نسبة الشفاء 64% المتحققة جراء اعطاء 500 ملغم/كغم من هذا المضاد تعتبر جيدة مقارنة مع نسبة الشفاء المنخفضة 16.7% التي حصل عليها (18) في مجموعة فئرانه التي باشر بعلاجها بعد 72 ساعة من اصابتها بالطفيلي وربما كان التأخير في اعطاء العلاج سبباً في حصول نسبة متدنية من لشفاء لانه من المعروف ان الطفيلي المقوس كوندي باطواره السريعة باستطاعتها التكاثر بالانقسامات السريعة في دورة كل 4-6 ساعات مما يؤدي إلى ارتفاع في الطفيلمة الدموي وهجرة الاطوار إلى الانسجة المختلفة والتكييس فيها مما يوفر لها الحماية والوقاية من التأثير الدوائي للمضاد الحيوي وهذا ما أكده Theirman وجماعته (18). ان السبيرامايسين يعمل على الحد من التكاثر المبكر للطفيلي وانتشاره ولكن لا يمنع نشوء الاكياس النسجية وديمومة الاصابات الساكنة (19).

عرف السبيرامايسين واحداً من الماكروليدات التي تمتلك طيفا ضد الجراثيم يقارن بطيف الاريثرومايسين erythromycin ويمتلك نشاطاً ضد المقوسات الكوندية كما شوهد من التجارب في الفئران وفي الزجاج ولو ان التركيز الحقيقي الضروري لتثبيط نمو أو قتل الكائنات غير معروف. ولقد وصف هذا المضاد بان له ديمومة عالية في الانسجة اذا ما قورن بالاريثرومايسين. وان المستويات العالية لهذا المضاد في الانسجة كانت سبباً لاعتباره من المضادات الاكثر فاعلية ونشاطاً ضد الجراثيم المتحسسة في الكائن الحي *in vivo* ويعد السبيرامايسين من الادوية المختارة والشائعة التداول في علاج داء المقوسات خلال فترة الحبن. كما عرف ان السبيرامايسين يختزل بنسبة 60% من انتقال الطفيلي المقوس إلى الجنين (20) ويبلغ تركيزه في المشيمة 3 إلى 5 مرات اعلى من تركيزه في الدم أو الانسجة الاخرى في الام (21).

الجدول (5) تقييم تأثير المضاد الحيوي سبيرامايسينSpiramycin على داء المقوسات الحاد المستحدث في الفئران لفترة اسبوعين من العلاج.

المجموعة العلاجية	الجرعة ملغم/كغم/يوم	(فترة العلاج + المراقبة) 45 يوم		نهاية التجربة 45 يوماً بعد الاصابة			
				الفئران الحية		التقييم الحيوي	
		عدد الفئران الهالكة/العدد الكلي	المعدل اليومي للحياة	العدد	البقاء %	العدد	الشفاء %
الاولى	بلاعلاج (سيطرة)	11/11	10	0	0	0	C 0
الثانية	250	11/7	29	4	36.36	3	B 27.27
الثالثة	500	11/3	42	8	72.72	7	A 64

الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فروق معنوية بين المجاميع العلاجية عند مستوى احتمالية 0.05.

تقييم التأثير العلاجي للمضاد الحيوي روكسيثرومايسين Roxthromycin

المجموعة الاولى (السيطرة)

هلكت فئران هذه المجموعة جميعها والبالغ عددها 11 فأراً التي حقنت بالطفيلي وتركت بلا علاج وذلك خلال الفترة ابتداء من اليوم السادس وحتى اليوم السابع عشر بعد الحقن بالطفيلي وبمعدل زمني للبقاء الحي 9.8 ايام. حدثت الهلاكات بسبب الاصابة الحادة بداء المقوسات والذي تمثل بحدوث ظاهرة النزع والاشراف على الموت مصحوباً بحبن البطن. شخصت الاصابة بالفحص المجهري لمسحات من السائل البريتوني وبصمات من الانسجة المختلفة للاعضاء المستأصلة من الفئران الهالكة او المشرفة على الهلاك ثم التشخيص النهائي بمشاهدة الاكياس النسجية في الدماغ.

المجموعة الثانية (العلاج 150ملغم/كغم)

تلقت هذه المجموعة من الفئران العلاج عن طريق الفم جرعة 150 ملغم/كغم/يوم من روكسيثرومايسين لمدة 14 يوماً بعد 24 ساعة من تلقيها الاصابة بالطفيلي في التجويف البريتوني خلال فترة العلاج والمراقبة هلكت 5 فئران من هذه المجموعة

خلال الايام من 12 إلى 21 يوم وبمعدل زمني للبقاء الحي 19 يوم. ثم هلكت 3 فئران اخرى خلال الفترة من 21 إلى 23 يوم وبمعدل زمني للبقاء الحي 23 يوم وذلك خلال فترة المراقبة البالغة 30 يوماً. وظلت 3 فئران حية حتى نهاية التجربة بعد ستة اسابيع من الاصابة وتحقق لهذه المجموعة نسبة بقاء الحي 27%. انهيت التجربة في اليوم الخامس والاربعين بعد الاصابة وجرى قتل الفئران الثلاث المتبقية على قيد الحياة. ثم خضعت ادمغتها للفحوصات المجهرية والتقييم الحيوي في فئران سليمة اخرى وتاكد من خلوها جميعا من الطفيلي ولتصبح نسبة الشفاء في هذه المجموعة من الفئران 27%.

اتضح تأثير الجرعة 150ملغم/كغم روكسيثرومايسين في الفئران المصابة من المجموعة الثانية في هذه التجربة والتي ادت إلى التخفيف من حدة الاصابة التي عادة تعقب الحقن بالحوينات السريعة في الفئران وبذلك عملت على التقليل من الهلاكات في الحيوانات المحقونة بالطفيلي كما لوحظ ان لهذه الجرعة من المضاد روكسيثرومايسين تأثيرها الايجابي الذي تميز بأطالته لامد البقاء الحي في الفئران المصابة مقارنة بمجموعة السيطرة غير المعالجة وظهر من التحليل الاحصائي باستعمال اختبار- Z وجود فرق معنوي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة في كل من المعدل اليومي للبقاء ($P<0.05$) و نسبة البقاء الحي ($P<0.05$) خلال فترة 45 يماً من التجربة. واظهرت النتائج ان روكسيثرومايسين كان تأثيره على قتل الطفيلي نهائياً في 3 فئران27% فقط من هذه المجموعة وبجرعة يومية 150ملغم/كغم ولم يعثر على الطفيلي لا بالفحص المجهري ولا بالتقييم الحيوي لعينات من انسجة هذه الفئران.

المجموعة الثالثة (العلاج 300ملغم/كغم)

لوحظ في فئران هذه المجموعة انخفاض شديد في نسبة الهلاكات9% بهلاك فأر واحد فقط في اليوم الرابع عشر من العلاج بالمضاد الحيوي واليوم الخامس عشر بعد الحقن بالطفيلي ولم يشاهد الطفيلي المقوس عند الفحص المجهري لمسحات السائل البريتوني وبصمات الانسجة للدماغ والرئة لهذا الفأر وربما كان الموت لاسباب غير داء المقوسات. كان معدل البقاء في هذه المجموعة 91% اذ ظلت 8 فئران حية حتى نهاية التجربة في اليوم الخامس والاربعين بعد الاصابة ثم انهيت التجربة وقتلت الفئران الحية وتأكد بالاختبارات النسجية لمسحات من الدماغ وبالتقييم الحيوي لادمغتها في فئران سليمة اخرى من خلو 8 فئران من الطفيلي المقوس وشوهدت الاكياس النسجية في دماغ 2 منها والحصول في النهاية على نسبة شفاء 73% في هذه المجموعة من جراء استعمال الجرعة 300ملغم من المضاد المذكور. اتضح من هذه التجربة ان حجم الجرعة كان له تأثير كبير ليس في الحصول على نسبة شفاء عالية فقط بل في ارتفاع نسب البقاء الحي واطالة المعدل اليومي للحياة وهذا ما تاكد من النتائج المستحصلة من اعطاء 300ملغم/كغم/يوم روكسيثرومايسين لمدة اسبوعين في الفئران بعد 24 ساعة من اصابتها بالطفيلي.

ظهر من التحليل الاحصائي باستخدام اختبار - Z وجود فرق معنوي في معدل البقاء بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ($P\geq 0.05$) ومجموعة العلاج الاولى ($P\geq 0.05$) كما وجد فرق معنوي في نسب الشفاء بالمقارنة مع المجموعة العلاجية (150ملغم) ($P\geq 0.05$). وهناك العديد من الادلة المستنبطة من دراسات اخرى تفيد ان الماكروليدات الحديثة عرف لها نشاط فعال ضد المقوسات الكوندية في الزجاج (22) وفي الكائن الحي (23) بالرغم من عدم وضوح طرائق عملها. واظهرت دراسة اولية اهمية المضاد روكسيثرومايسين في الوقاية من المقوسات بين المرضى المصابين بمتلازمة العوز المناعي المكتسب الايدز (24). واشار العديد من الباحثين إلى فاعلية هذا المضاد ضد المقوسات الكوندية في الاصابات التجريبية في الفئران وكانت النتائج المستوحاة من هذه الدراسات متوافقة مع نتائج دراستنا الحالية وعلى أية حال فان الجرع المستعملة كانت عالية وكما في الماكروليدات الاخرى فان من النادر الحصول على ابادة كاملة للاصابة بداء المقوسات الناشئة في الفئران (19).

ومن الجدير بالذكر ان اعلى جرعة استخدمت في التجربة الحالية كانت 300ملغم/كغم روكسيثرومايسين وتوصل فيها إلى نسبة شفاءه 73% وربما كان من الممكن التوصل إلى ابادة كاملة للطفيلي في حال استعملت جرعة اكبر وعلى سبيل المثال 500ملغم /كغم. نظراً للفاعلية الدوائية الجيدة التي اختص بها المضاد روكسيثرومايسين لذا شاع استعماله في علاج داء المقوسات في مرضى الايدز (25) وعند الاخذ بعين الاعتبار جانب الحركة الدوائية pharmaco kinetic فان روكسيثرومايسين بتركيزه العالي في البلازما وتعاطيه الفموي واختراقه الجيد للانسجة وخيار الجرعة الواحدة اليومية منحته الافضلية على بعض من الماكروليدات الاخرى بالاضافة إلى قابليته للاختراق السريع لخلايا اللبائن والتي قد تكون عاملاً مهماً في علاج الممرضات داخل الخلية كما في الطفيلي المقوس. ولابد من الاشارة إلى عدم ظهور اعراض جانبية أو حدوث هلاكات بين فئران مجموعة السيطرة التي تلقت 300 ملغم /كغم لمدة اسبوعين والذي يظهر عدم سمية هذا المضاد.

ولغرض اكتمال الصورة لعمل المضادات الحيوية يمكن استعمال النظائر المشعة Radioactive isotopes المنوه عنها في (Mader, 1998) اذ يمكن ان تخلط مع المضادات وتتبع عملها وتداخلها مع الفعاليات الحيوية للطفيلي لتتبع عمل كل مضاد حيوي فالاشعاعات المنبعثة من مواقع النظائر Position emission tomography يمكن معالجتها بالحاسوب لتكوين صور قطاعية عرضية Cross-sectional images التي يمكن ان تشير إلى مختلف الفعاليات الحيوية في مختلف الانسجة أو ضمن عضيات الخلية الواحدة.

من الصعب وضع هذه النتائج في منظور مقارنة مع كفاءة هذه العقاقير أو غيرها منفردة أو مقترنة في نماذج اخرى من

الحيوانات المختبرية نظراً لسعة الاختلاف في الاصابة وخصائص البروتوكول العلاجي. وان واحداً من اهم خصائص هذه الدراسة هو طول فترة المراقبة التي اعقبت العلاج اذ شوهدت حالات الهلاك التي حصلت خلال فترة المراقبة القياسية الممتدة لاربع اسابيع واستمرار المراقبة لمدة ست اسابيع التي اعقبت الاصابة. وعلى اية حال لتثمين القوة الدوائية pharmokinetic للادوية قيد التجربة في علاج المرض في الانسان تبقى الحاجة إلى اجراء دراسات عن مستويات الدواء في المصول والانسجة وكذلك نظم العلاج والجرع القريبة إلى تلك التي من الممكن اجراءها على الانسان ولا يغيب عن الذهن محدودية النتائج الخارجة من النماذج الحيوانية على الوضع في الانسان.

الجدول (6) تقييم تأثير المضاد الحيوي روكسيثرومايسينRoxythromycin على داء المقوسات الحاد المستحدث في الفئران لفترة اسبوعين من العلاج.

المجموعة العلاجية	الجرعة ملغم/كغم/يوم	(فترة العلاج + المراقبة) 45 يوم		نهاية التجربة 45 يوماً بعد الاصابة			
				الفئران الحية		التقييم الحيوي	
		عدد الفئران الهالكة/العدد الكلي	المعدل اليومي للحياة	العدد	البقاء %	العدد	الشفاء %
الاولى	بلاعلاج (سيطرة)	11/11	9.8	0	0	0	0 C
الثانية	150	11/8	22	3	27	3	B27
الثالثة	300	11/1	44	10	91	8	A73

الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فروق معنوية بين المجاميع العلاجية عند مستوى احتمالية 0.05.

المصادر

1. Bahar H, Karaman M, Kidar S, Yilmaz O, Celiloglue M, Mutul,D.The importance and validity of anti-*Toxoplasma gondii* IgG,IgM,IgA. Antibodies and IgG avidity Tests in the diagnosis of Toxoplasmosis infection during pregnancy. Turk Parazit Derg. 2005;29(2):76-79.
2. Yazar S, Yaman O, and Salih I. Evaluation of the Results of IgG avidity Testinig of *Toxoplasma gondii* in Pregnant Women. Turk Parazitol Derg. 2005;29(4):221-223.
3. Kuk S, and Ozden M. A four Year investigation of seropositivity of *Toxoplasma gondii* in our Hospital.Turk Parazitol Derg. 2007, 3(1).
4. Tekay F. and Ozbek E. The seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Women from Sanhurfa, a Province with a High raw Meat ball Consumption. Turk Parazitol Derg. 2007;3(3):176-170.
5. Araujo FG, Slifer T, and Remington JS. Rifabutin is active in murine models of toxoplasmosis.Antimicrob Agents & Chemother.1994, 38:570-575.
6. Dumas JL, Chang R, Mermillod B, Piguet PF, Comte R and Pechere JC. Evaluation of the efficacy of prolonged administration of azithromycin in a murine model of chronic toxoplasmosis. J Antimicrob Chemother. 1994; 34:111-118.
7. Romand S, Bryskier A, Moutot M and Derouin F. *In vitro* and *in vivo* activities of roxithromycin in combination with pyrimethamine or sulphadiazine against *Toxoplasma gondii*. J Antimicrob Chemother. 1995; 35:821-832.
8. Change HR, Comte R, Piguet PF and Pechere JC. Activity of minocycline against *Toxoplasma gondii* infection in mice. J Antimicrob Chemother.1991;27:639-645.
9. Cheraldi A, Sarciron ME, and Peyron F. *Toxoplasma encephalitis*:influence of the vehicle on the efficacy of different doses of 2,3-dideoxyinosine in mice. Parasite. 2000; 7:39-42.
10. Bruning JL and Kintz BL. Computational handbook of statistics. 2nd ed., Scott, Forsman and Company, Illinois, England, 1977, pp 308.
11. Vukovic D, Djurkovic O and Kovacevic S. Effect of clindamycin in a model of acute murine toxoplasmosis. Clin Microbiol Infect. 1997; 3:89-94.
12. Nichols BA, Chiappino ML, and Prevesio CE.Endocytosis at the micropore of *Toxoplasma gondii*. Parasitol.Res. 1994; 80:91-98.
13. McFadden DC, Camps M, and Boothryod, C. Resistance as a tool in the study of old and new drug targets in *Toxoplasma.* Drug Resistance Updates, 2001; 4:79-84.
14. Chamberland S, Kirst HA, and Current L. Comparative activity of macrolides against *Toxoplasma gondii* demonstrating utility of an *in vitro* microassay. Antimicrob Agent and Chemother. 1991, 32:903-909.
15. Huskinson-Mark, J, Araujo EG and Remington JS. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. J Infect Dis. 1991; 164:170-171.
16. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Chau F, Rouveix B and Pocidalo JJ. Anti-*Toxoplasma* effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. Antimicrob Agents & Chemother.1991;35:252-255.
17. Araujo, FG, Khan AA, Slifer TL, Bryskier A and Remington JS. The ketolide antibiotics HMR 3047 and HMR 3647 are active against *Toxoplasma gondii in vitro* and in murine models of infection. Antimicrob Agents & Chemother.1997; 41:2137-2140.
18. Theirmann E, APT W, Atias A, Lorca M and Oluin J A.Comparative study of some combined treatment regimens in acute toxoplasmosis in mice. Am. J Trop Med Hyg. 1978;27(4):747-750.
19. Araujo FG, Shepard RM and Remington JS. *In vivo* activity of the macrolide antibiotics azithromycin, oxythromycin and spiramycin against *Toxoplasma gondii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991; 10:519-524.
20. Wilson M and McAuley JB. Toxoplasma.1999 p. 1374-1382. In P.R. Murry, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover, R.H. Yolken. (ed.) Manual of clinical microbiology. 7th ed., American Society for microbiology, Washington D.C.
21. Stray PB. Treatment of toxoplasmosis in pregnant mother and newborn child. Scand. J Infect Dis., 1999;84:23-31.
22. Cantin L and Chamberland S. *In vitro* evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*. Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37:1993-1996.
23. Burza M (1993). Animal models. In the New Macrolides, (Neu, H.C., Young, L. and Zinner, S.H., eds). pp. 49-60, Matcel Dekker, New York.
24. Durant J, Hazime F, Carles M, Pechera JC and Dellamonica P. Prevention of *Pneumocystis carinii pneumonia* and of cerebral

toxoplasmosis by roxythromycin in HIV-infected patients. Infection. 1995; 23, Suppl. 1, S33-38.

25. Pascud MB, Chau F, Derouin F and Girard PM. Experimental evaluation of roxithromycin combined with dapsone or sulphamethoxzole *Pnemocystis carinii* and *Toxoplasma gondii* and infection in a rat model. J Antimicrob Chemother.1998; 41:Suppl. B, 57-62.