

مقاله مروری

مرور سیستماتیک و متا-آنالیز ارتباط بین توکسوپلاسموز و صرع

جلال بابایی^{۱*}، محمد سیاح^۲، مجید گل کار^۱

۱. گروه انگل شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران
۲. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران

پذیرش: ۳ دی ۹۶

دریافت: ۲۰ آبان ۹۶

چکیده

زمینه و هدف: صرع سومین اختلال شایع نورولوژیک بعد از سکته مغزی و بیماری آلزایمر است. عوامل ژنتیکی، عفونت ها، ترومای مغزی، سکته مغزی، التهاب و تب دوران کودکی از عوامل شناخته شده مسئول ایجاد صرع می باشند. با این حال، بیش از ۶۰٪ از انواع حملات صرعی دلیل مشخصی ندارند که به صرع کریپتوژنیک معروف هستند. توکسوپلاسموز یک عفونت مهم انگلی با گسترش جهانی است که بوسیله توکسوپلازما گوندی ایجاد می شود. عفونت مزمن در افراد واجد سیستم ایمنی کارآمد بدون علامت است ولی مطالعات اخیر نشان داده است که احتمالاً این عفونت، فاکتور خطری برای برخی از ناهنجاری های عصبی از جمله صرع باشد. هدف ما مرور مقالات چاپ شده جهت تخمین ریسک صرع بواسطه توکسوپلاسموز بود.

روش ها: در این پژوهش ما بدون محدودیت زمانی به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط سابقه توکسوپلاسموز و اکتساب صرع، از پایگاه داده های مختلف پرداخته ایم. جستجو بر اساس یک سری از کلمات کلیدی در دو زبان فارسی و انگلیسی انجام گرفت. از نسبت شاناس (Odds Ratio) برای محاسبه احتمال فاکتور خطر بودن توکسوپلازما گوندی برای اکتساب صرع استفاده شد و $p < 0.05$ در کلیه محاسبات از لحاظ آماری معنی دار محسوب شد.

یافته ها: تا سال ۲۰۱۷ ده مطالعه در این خصوص انجام شده بود. در مجموع ۳۹۲۵ نمونه بررسی شده بود که از این تعداد ۲۰۲۳ (۶۲۷ نفر توکسوپلازما مثبت بودند) نفر دارای بیماری صرع و ۱۹۰۲ (۵۷۲ نفر توکسوپلازما مثبت بودند) نفر کنترل غیر صرعی بودند. نسبت شاناس برای مجموع مطالعات انجام شده (۱/۱۶) (۱/۱-۰/۳۳) $p = 0.034$ بود.

نتیجه گیری: علیرغم کم بودن تعداد مطالعات انجام شده، توکسوپلاسموز را می توان به عنوان یک فاکتور خطر برای ایجاد صرع در نظر گرفت. برای تعیین ارتباط دقیق این انگل در ایجاد صرع به مطالعات جامع تر و با نمونه زیاده تر در زیر گروه های مختلف صرع به همراه گروه های کنترل مناسب نیاز است.

واژه های کلیدی: توکسوپلازما گوندی، سروایدمیولوژی، صرع، متا-آنالیز، نسبت شاناس

مقدمه

صرع یکی از شایع ترین اختلالات مزمن عصبی بعد از سکته مغزی و بیماری آلزایمر است که زندگی ۷۰ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار داده است. ۸۰٪ این بیماران در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند که درآمد کمی دارند

[۱]. یک مطالعه جامع در سال ۲۰۰۶ میزان شیوع این بیماری در ایران را حدود ۱/۸٪ گزارش کرده است [۲]. علت اساسی صرع در دو سوم از بیماران ناشناخته است که این نوع صرع را، کریپتوژنیک می نامند.

از عوامل مسئول ایجاد صرع، می توان به فاکتورهای ژنتیکی، ترومای مغزی، سکته مغزی، تشنج ناشی از تب و عفونت ها اشاره کرد. عفونت های انگلی از عوامل مهم تشنجات صرعی یا صرع می باشند [۳]. توکسوپلازما گوندی

jalalbabaie@gmail.com

http://ijpp.phypha.ir

ijpp@phypha.ir

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

پست الکترونیکی:

پایگاه داده فارسی زبان مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) و پایگاه های داده انگلیسی زبان PubMed، ScienceDirect و Google Scholar جستجو شد. نتایج حاصل از جستجو بر اساس این که عنوان مرتبط داشته باشند ارزیابی شده و با مطالعه خلاصه مقاله انتخاب می شدند. تمام مطالعاتی که در آنها افرادی با سیستم ایمنی تضعیف شده، یا توکسوپلاسموز مادر زادی مطالعه شده بودند کنار گذاشته شدند. برای بررسی متا-آنالیز از نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۶/۰۷ استفاده شد. برای انجام مطالعات متا-آنالیز، بررسی نسبت شانس توصیه می شود، از این رو در این مطالعه با بررسی نسبت شانس کلی مجموع مطالعات انجام شده مقادیر ارتباط بین سابقه توکسوپلاسموز و صرع را اندازه گیری کردیم. برای هر مطالعه گنجانده شده در این مقاله، مقادیر نسبت شانس بصورت جداگانه تأیید شده است. همگون بودن مطالعات بوسیله آزمون آنالیز واریانس یک طرفه آزمایش شد و فاصله اطمینان (Confidence Interval) ۹۵٪ محاسبه گردید. در این مطالعه $p < ۰/۰۵$ از لحاظ آماری معنی دار محسوب شد. در نهایت یک نمودار پراکندگی از ترکیب داده های بدست آمده ترسیم شد.

یافته‌ها

جستجو در مهر ماه سال ۱۳۹۶ انجام گرفت. در طی زمان یاد شده هیچ مطالعه ای به زبان فارسی منتشر نشده بود. با جستجو در پایگاه های PubMed، ScienceDirect و Google Scholar به ترتیب ۱۸۲، ۱۷ و ۱۸ مقاله یافت شد (شکل ۱).

از این تعداد ۵ مطالعه به صورت تجربی آزمایشگاهی درون تن و ۱۰ مطالعه به صورت بالینی [۱۹-۱۰] انجام شده بود. همچنین ۲ مطالعه متاآنالیز مروری [۸، ۲۰] انجام گرفته بود. در نهایت یک مطالعه سرواپیدمیولوژیک وجود داشت که معیار های لازم جهت ورود به مطالعه ما را نداشت [۲۱].

چنانکه در جدول ۱ مشاهده می شود، شش مطالعه نمونه های خود را از بیمارستان ها جمع آوری کرده بودند ولی تنها یک مطالعه گروه کنترل خود را از بیمارستان بدست آورده بود. بقیه مطالعات (۹ مطالعه) گروه کنترل خود را از جمعیت عمومی و داوطلبان بدست آورده بودند. در شش مطالعه گروه کنترل از لحاظ سن مطابقت داده شده بود (جدول ۱). در همه مطالعات

(*Toxoplasma gondii*) یک انگل درون سلولی اجباری است که قابلیت ایجاد عفونت در تمام حیوانات خونگرم را دارا می باشد. تاکی زوایت های (Tachyzoite) سریع تکثیر شونده در طی فاز حاد عفونت در سراسر بدن بخصوص سیستم عصبی مرکزی، چشم ها و عضلات مخطط منتشر شده و در اثر پاسخ سیستم ایمنی به برادی زوایت (Bradyzoite) تمایز یافته و تشکیل کیست های بافتی را می دهند. کیست های بافتی تا آخر عمر در بدن میزبان باقی می ماند و بوسیله روشهای تصویر برداری و آنالیز مایع مغزی نخاعی نیز قابل تشخیص نیستند [۴].

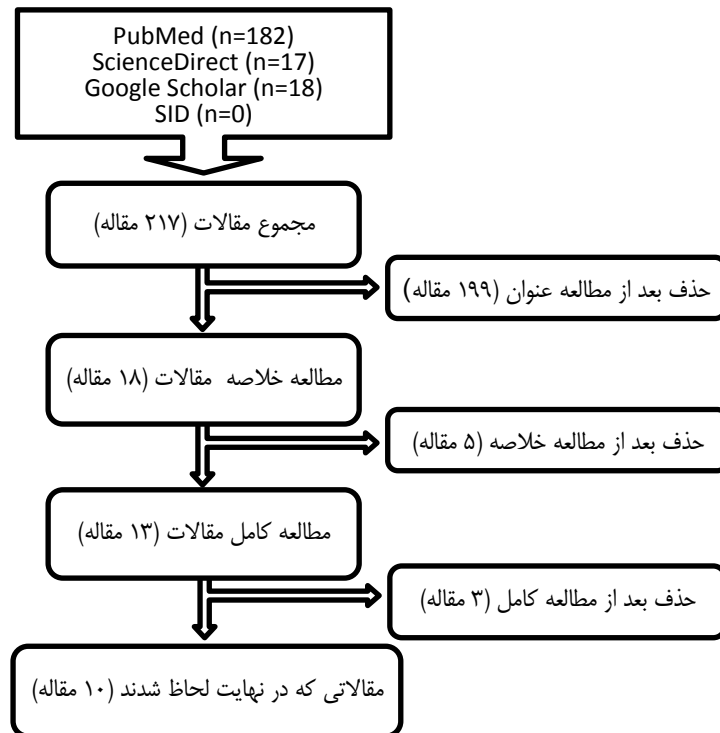
تخمین زده می شود که ۵۰-۳۰٪ جمعیت جهان-نزدیک به ۲ میلیارد نفر- سابقه عفونت به این انگل را داشته باشند [۵]. در یک مطالعه متا-آنالیز جامع در سال ۲۰۱۴، نشان داده شد که میزان شیوع سرمی کلی عفونت توکسوپلاسم در ایران ۳۹/۳٪ و در مناطق مختلف کشور بین ۱۴ تا ۶۶ درصد متغیر می باشد [۶].

توکسوپلاسم گوندی در فرم نهفته خود علامت بالینی ندارد ولی در صورت سرکوب سیستم ایمنی (مثل مواقع مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و بیماری ایدز) عفونت عود کرده، و منجر به بیماری سیستمیک و انسفالیت مغزی می شود که می تواند کشنده باشد [۷]. در دهه های اخیر، گزارشاتی مبنی بر وجود ارتباط بین برخی بیماریهای عصبی مثل شیزوفرنی، اختلال دو قطبی و جنون و توکسوپلاسم، گزارش شده است [۵].

در همین ارتباط، مطالعات سرواپیدمیولوژیک یک ارتباط بالقوه احتمالی بین توکسوپلاسموز و صرع را مطرح می کنند [۸]. تشنج از مشخصه های بارز عفونت فعال با توکسوپلاسم گوندی می باشد [۹]. با این حال نتایج بدست آمده ضد و نقیض بوده است [۱۰، ۱۱]. ما در این مقاله یک مرور سیستماتیک روی داده های منتشر شده انجام دادیم تا خطر اکتساب صرع بواسطه توکسوپلاسموز را تخمین بزنیم.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش ما به بررسی مطالعات انجام شده تا سال ۲۰۱۷ در زمینه ارتباط توکسوپلاسموز و اکتساب صرع پرداختیم. برای استخراج مطالعات یاد شده کلمات کلیدی [epilepsy] و [toxoplasmosis or *Toxoplasma*]



شکل ۱- فلوجارت جستجوی مطالعات انجام شده در مورد ارتباط اپیدمیولوژیک بین توکسوپلاسموز و صرع.

۳ مطالعه تفاوت معنی دار گزارش کرده بودند که از میان آنها در یک مورد تفاوت شیوع توکسوپلاسموز منفی بوده و کنترل ها دارای شیوع سرمی بالاتری بودند. نمودار پراکندگی ۱۰ مطالعه در شکل ۲ نشان داده شده است. نسبت شانس کلی (مدل تاثیرات ثابت شده) ($1/32 - 1/0.1$) (% $1/16$) ($p = 0.034$) بود. از لحاظ آماری مطالعات انجام شده بطور معنی داری ($p < 0.001$) نا همگون بودند.

بحث

ما برای پیدا کردن ارتباط بین سابقه توکسوپلاسموز مزمن و اکتساب صرع، یک بررسی سیستماتیک روی مطالعات انجام شده در این خصوص انجام دادیم. جستجویی که ما در مقالات منتشر شده انجام دادیم بسیار جامع بود زیرا پایگاه های مختلف و مجلات فارسی از جمله آنهایی که در مجلاتی غیر از PubMed، ScienceDirect و Google Scholar ایندکس شده بودند، مورد جستجو قرار گرفتند. با این حال، در این جستجو برخی از مطالعات مهم که منحصر به زبانهای دیگر منتشر شده بود، حذف شدند. در آخرین مطالعه متاآنالیز انجام شده در خصوص ارتباط توکسوپلاسموز و صرع، تنها ۶ مطالعه مد نظر قرار گرفته بود [۸] در حالی که ما ۱۰ مطالعه را بررسی کردیم (جدول ۱).

شیوع عفونت با استفاده از روش الایزا اندازه گیری شده بود و در یک مطالعه در کنار الایزا از روش هم‌اگلوتیناسیون غیر مستقیم استفاده شده بود (جدول ۱).

توصیه شده است که در مطالعات اپیدمیولوژیک همه سنین مورد ارزیابی قرار گیرند ولی چنانکه در جدول ۲ به صورت خلاصه نشان داده شده است، تنها در یک مطالعه همه سنین گنجانده شده بود [۱۹]. در میان این بررسی ها تنها در یک مطالعه بین توکسوپلاسموز و صرع ارتباط خطرناکی گزارش نشده بود [۱۰]. همچنین یک مطالعه ارتباط منفی بین این دو را گزارش کرده بود [۱۱]. تنها یک مطالعه هم در مورد روستایی-شهری بودن نمونه ها اطلاعات داده بود [۱۶].

در کل ۳۹۲۵ مورد بررسی شده بود که از این تعداد ۲۰۲۳ نفر دارای صرع بودند و مابقی یعنی ۱۹۰۲ نفر بعنوان کنترل بوده و صرع نداشتند (جدول ۲). فراوانی بیماران صرعی که توکسوپلاسما- مثبت بوده اند ۱۱/۴ - ۷۵/۰ % (۳۳/۲۲ %)

بودند در حالی که مقادیر توکسوپلاسما- مثبت در میان افراد بدون صرع ۴/۷ - ۵۶/۶ % (۳۰/۰۷ %) بود. از این رو میزان شیوع سرمی توکسوپلاسما در بیماران صرعی بیشتر از افراد بدون صرع بود. نسبت شانس مطالعات بررسی شده از (۰/۸ - ۰/۲۴ % (۰/۴۵ تا (۱۰/۷۸ - ۱/۰۳ % (۳/۳۳ متغیر بود اما تنها

جدول ۱- توصیف مطالعات مورد استفاده در بررسی ارتباط بین توکسوپلاسموز و صرع

مطالعه	نوع مطالعه	طبقه‌بندی	منبع بیماران	منبع کنترل‌ها	نوع آزمایش	انطباق سنی
[۱۸]	موردی-شاهدی	سایر	بیمارستان	بیمارستان	ELISA-IgG	آینده نگر نامشخص
[۱۵]	موردی-شاهدی	ILAE*	جمعیت عمومی	اجتماع	ELISA-IgG	گذشته نگر نامشخص
[۱۷]	موردی-شاهدی	سایر	نامشخص	داوطلبان	IHA/ELISA-IgG	گذشته نگر خیر
[۱۴]	موردی-شاهدی	ILAE	بیمارستان	داوطلبان	ELISA-IgG	گذشته نگر بله
[۱۰]	موردی-شاهدی	ILAE	بیمارستان	داوطلبان	ELISA-IgG	گذشته نگر بله
[۱۶]	موردی-شاهدی	ILAE	جمعیت عمومی	اجتماع	ELISA-IgG	گذشته نگر بله
[۱۹]	موردی-شاهدی	WHO	جمعیت عمومی	جمعیت عمومی	ELISA-IgG	گذشته نگر بله
[۱۱]	موردی-شاهدی	ILAE	بیمارستان	جمعیت عمومی	ELISA-IgG	گذشته نگر خیر
[۱۳]	موردی-شاهدی	سایر	بیمارستان	داوطلبان	ELISA-IgG	گذشته نگر بله
[۱۲]	موردی-شاهدی	ILAE	بیمارستان	جمعیت عمومی	ELISA-IgG	گذشته نگر بله

* International League Against Epilepsy

نکته جالبی که ما در این مطالعه به آن برخورد کردیم این بود که با اینکه عفونت با توکسوپلازما گوندی نزدیک به یک سوم جمعیت جهان را درگیر کرده است و با وجود احتمال صرع زایی آن، مطالعات خیلی کمی در خصوص این انگل انجام گرفته است. بنابراین در خصوص رابطه بین توکسوپلاسموز مزمن و صرع به مطالعات بیشتر نیاز هست. در مجموع سه مطالعه در آسیای غربی (فلسطین اشغالی و ترکیه) [۱۰، ۱۴، ۱۸]، سه مطالعه در خاورمیانه (ایران) [۱۱، ۱۲، ۱۶]، دو مطالعه در آفریقا [۱۳، ۱۹]، یک مورد در آمریکای شمالی (ایالات متحده) [۱۵] و یک مورد دیگر در آسیای جنوبی (هند) [۱۷] انجام شده بود. نکته جالب اینکه در این خصوص، هیچ مطالعه‌ای در آمریکای جنوبی و اروپا -که عفونت در این نواحی شایع تر است- و همچنین بیشتر نواحی آسیا انجام نشده بود (جدول ۱). تعداد کم مطالعات انجام شده از محدودیت‌های این مطالعه محسوب می‌شود. توکسوپلاسموز در آسیا جزو خطرات خاموش محسوب می‌شود و از آن ناگوارتر وضع نامشخص صرع در آسیا نسبت به سایر نقاط دنیا می‌باشد. آنچنان که در جدول ۲ مشاهده می‌شود اگر مطالعه Allahdin [۱۱] را استثناء قرار دهیم نسبت شانس در مطالعه Babaie کمتر از بقیه نقاط گزارش شده است [۱۲]. از طرف دیگر نسبت شانس در مطالعه Zibaei بالاتر از سایر نقاط گزارش شده است [۱۶]. گزارشات نشان داده اند که ویروالانس (بیماری زایی) سوش‌های مختلف توکسوپلازما و شدت پاسخ میزبان به عفونت تفاوت معنی داری دارد [۲۲]. تاکنون تاثیر پتانسیل صرع زایی احتمالی سوش‌های مختلف توکسوپلازما مورد بررسی قرار نگرفته

است و ممکن است سوش‌های مختلف در نقاط متفاوت -با توجه به پراکنش سوش‌ها در جهان- اثرات متفاوتی در ارتباط بین توکسوپلاسموز و صرع داشته باشند. سوش‌هایی که در آفریقا و آمریکای جنوبی پراکنده هستند بطور کلی متفاوت از آنهایی هستند که در آمریکای شمالی و اروپا پراکنده هستند و منجر به پاسخ شدیدتر شده و رتینوکوروئیدیت در آنها بیشتر مشاهده می‌شود [۸]. اخیراً، مطالعه‌ای که در کشورهای جنوب صحرای آفریقا انجام شده نشان داد که ترکیبی از چند عفونت انگلی مثل توکسوپلاسموز و انکوسرکیازیس می‌تواند تاثیرات تجمعی بر صرع حرکتی حاد داشته باشد [۱۹].

در برخی از مطالعات، ارتباط معنی داری بین شیوع صرع و آلودگی به توکسوپلازما یافت شده است [۱۴، ۱۶] در حالی که، برخی دیگر نتوانسته اند چنین ارتباطی را پیدا کنند [۱۳-۱۰، ۱۷]. با این حال نشان داده شده است که توکسوپلاسموز یک عامل خطر برای صرع محسوب می‌شود [۸]. از ده مطالعه انجام شده (با فرض $p < 0.05$) تنها سه مطالعه تفاوت معنی دار گزارش کرده بودند که از میان آنها در یک مورد شیوع توکسوپلاسموز در بیماران صرعی حتی کمتر از افراد غیر صرعی گزارش شده بود [۱۱]. این موضوع به خوبی ثابت شده است که بروز عفونت توکسوپلازما با افزایش سن زیاد می‌شود [۱۲]. در مطالعه Allahdin [۱۱]، سن گروه‌های مورد مطالعه همسان سازی نشده بود به طوری که میانگین سنی موارد کنترل تقریباً ۱۰ سال مسن تر از بیماران مبتلا به صرع بود. در همه مطالعات صورت گرفته به جز دو مطالعه [۱۲، ۱۹] تعداد نمونه‌ها کم بوده است. با اینکه در این دو مطالعه تعداد نمونه

جدول ۲- توصیف داده های بدست آمده از مطالعات گنجانده شده در بررسی ارتباط بین توکسوپلاسموز و صرع

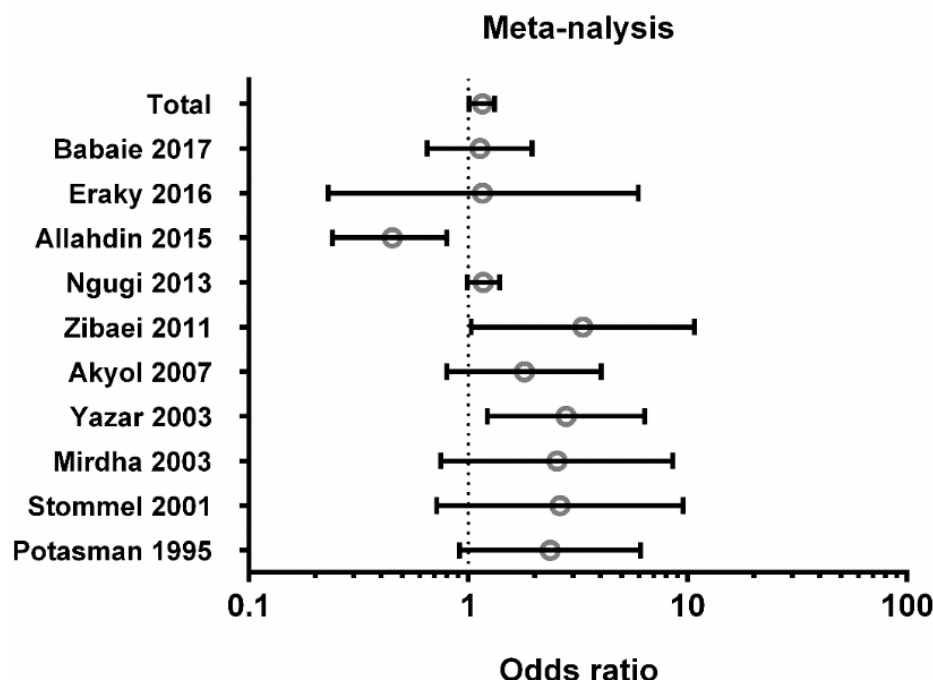
مطالعه	سن	تعداد شاهد	تعداد مورد	تعداد کل	افراد غیر صرعی دارای سابقه عفونت	افراد صرعی دارای سابقه عفونت	OR (95% CI)	p value
[۱۸]	۱-۱۵	۱۰۹	۵۲	۱۶۱	۱۰ (% ۰/۹)	۱۰ (% ۱۹/۲)	۲/۳۶ (۰/۹۱ - ۶/۰۸)	۰/۱۱
[۱۵]	بزرگسالان	۲۳	۲۲	۴۵	۱۳ (% ۵۶/۵)	۱۷ (% ۷۵/۰)	۲/۶۲ (۰/۷۲ - ۹/۵۴)	۰/۰۷۵
[۱۷]	۱-۶۰	۷۰	۶۵	۱۳۵	۴ (% ۵/۷)	۱۰ (% ۱۵/۳)	۲/۵۴ (۰/۷۵ - ۸/۵۵)	۰/۱۵۲
[۱۴]	بزرگسالان	۵۰	۱۰۰	۱۵۰	۹ (% ۲۵/۰)	۳۸ (% ۳۸/۰)	۲/۷۹ (۱/۲۲ - ۶/۳۸)	۰/۰۱۳
[۱۰]	۱۱-۶۴	۵۰	۱۰۰	۱۵۰	۱۰ (% ۲۰/۰)	۳۱ (% ۳۱/۰)	۱/۸ (۰/۸ - ۴/۰۵)	۰/۱۵۴
[۱۶]	۷-۶۴	۸۵	۸۵	۱۷۰	۴ (% ۴/۷)	۱۲ (% ۱۴/۱)	۳/۳۳ (۱/۰۳ - ۱۰/۷۸)	۰/۰۳۶
[۱۹]	همه سنین	۱۲۹۱	۹۷۱	۲۲۶۲	۴۵۷ (% ۳۵/۴)	۳۸۰ (% ۳۹/۱)	۱/۱۷ (۰/۹۹ - ۱/۳۹)	۰/۰۶
[۱۱]	<۳۹	۱۴۱	۱۴۴	۲۸۵	۳۹ (% ۲۷/۱)	۲۰ (% ۱۴/۲)	۰/۴۵ (۰/۲۴ - ۰/۸)	۰/۰۰۷
[۱۳]	کودکان	۲۰	۷۰	۹۰	۲ (% ۱۰/۰)	۸ (% ۱۱/۴)	۱/۱۶ (۰/۲۳ - ۵/۹۷)	۰/۸۶
[۱۲]	۱۸-۶۴	۶۳	۴۱۴	۴۷۷	۲۴ (% ۳۸/۱)	۱۴۶ (% ۳۵/۳)	۱/۱۳ (۰/۶۵ - ۱/۹۵)	۰/۶۶۲
		۱۹۰۲	۲۰۲۳	۳۹۲۵	۵۷۲ (% ۳۰/۰۷)	۶۲۷ (% ۳۳/۲۲)	۱/۱۶ (۱/۰۱ - ۱/۳۲)	۰/۰۳۴۴

زیادی مورد استفاده قرار گرفته با این حال، در این دو مطالعه هم تفاوت معنی داری در خصوص ارتباط بین سابقه توکسوپلاسموز و اکتساب صرع یافت نشد. مطالعه Ngugi و همکاران ۲۲۶۲ نفر نمونه شامل ۹۷۱ بیمار مصروع داشته است [۱۹]، در حالی که Babaie و همکاران ۶۲۷ نفر نمونه شامل ۴۱۴ بیمار مصروع داشته است [۱۲]. در مطالعه Babaie و همکاران علاوه بر گروه کنترل غیر مصروع، از بیماران دارای بیماری عصبی غیر از صرع (۱۵۰ نفر که در جدول ۲ وارد نشده اند) هم به عنوان گروه کنترل استفاده شده بود ولی با توجه به مطالعات گذشته مبنی بر بالا بودن میزان شیوع توکسوپلاسموز در بیماران واجد بیماری های عصبی، نتایج در جدول ۲ گنجانده نشد هر چند که در این مطالعه شیوع عفونت در سه گروه با هم تفاوت معنی داری نداشت ($p = ۰/۸۸۸$) [۱۲].

در مطالعه Yazar و همکاران [۱۴] میزان شیوع عفونت صرفا در افراد مصروع با عامل شناخته شده (۲۲ %) و کریپتوژنیک (۵۴ %) با جمعیت عادی (۲۵ %) بصورت جداگانه مقایسه و نشان داده شده است که میزان شیوع توکسوپلاسموز در بیماران مصروع با عامل کریپتوژنیک بطور معنی داری ($p < ۰/۰۱$) بیشتر از افراد سالم می باشد. ما دو گروه واجد صرع را یکی کرده و نتایج را دوباره آنالیز کردیم در مجموع در مطالعه ما میزان شیوع عفونت در افراد مصروع ۳۸ % بدست آمد که بطور معنی داری ($p = ۰/۰۱۳$) بیشتر از گروه کنترل سالم است (جدول ۲). در مقاله مروری Ngoungou و همکاران [۸] به این موضوع اشاره ای نشده و صرفا نتایج

بیماران کریپتوژنیک در مطالعه گنجانده شده بود.

هیچ کدام از مطالعات بجز مطالعه Babaie و همکاران [۱۲] شیوع عفونت را به تفکیک در زیر گروه های صرعی مورد مطالعه قرار نداده اند. چنان که شیوع سرمی توکسوپلاسموز در بیماران دارای صرع برانگیخته (Provocative) از سایر زیر گروه ها بیشتر بوده و در زیر گروه ایدیوپاتیک از بقیه کمتر بود ولی بدلیل کم بودن تعداد نمونه تفاوت مشاهده شده معنی دار نبود. با توجه به اینکه معمولا در افراد غیر صرعی آلوده شده با انگل، تظاهرات بالینی مثل آنسفالوپاتی مشاهده نمی شود، وجود شیوع بالای سرمی توکسوپلاسموز در بیماران دارای صرع برانگیخته قابل تامل است. Akyol و همکاران [۱۰] صرفا میزان شیوع توکسوپلاسموز را در افراد مصروع با عامل ایدیوپاتیک مورد بررسی قرار داده اند. عامل این نوع از صرع ها بیشتر ژنتیکی بوده و صرع در این افراد از سنین کودکی و جوانی شروع می شود. بنابراین در این بیماران بررسی ارتباط توکسوپلاسموز و صرع بی اساس می باشد مگر اینکه مطالعه بصورت گذشته نگر در والدین آنها مورد بررسی قرار گیرد. همچنین در مطالعه Zibaei و همکاران [۱۶] صرفا میزان شیوع توکسوپلاسموز در افراد مصروع با عامل کریپتوژنیک بررسی شده است. در بیماران دارای صرع کریپتوژنیک علت اساسی ناهنجاری ناشناخته است. از طرف دیگر بیمارانی که دارای ضایعه مشخص در مغز خود هستند با وجود این که عامل ایجاد کننده ضایعه آنها در اکثر اوقات ناشناخته است در گروه کریپتوژنیک طبقه بندی نمی شوند. این در حالی است که



شکل ۲- نمودار پراکندگی نسبت های شانس برای ارتباط اپیدمیولوژیک بین توکسوپلاسموز و صرع.

بنابراین این امکان وجود دارد که مصرف دارو های ضد صرع منجر به مهار انگل شده و میزان شیوع عفونت در این بیماران را تحت تاثیر قرار داده باشد. ضمن اینکه خیلی از بیماران مصروع از سنین کودکی شروع به مصرف این دارو ها می کنند که ممکن است منجر به جلوگیری از اکتساب عفونت در آنها شده باشد.

مهمترین محدودیت در مطالعات سرواپیدمیولوژیک این است که مطالعات انسانی تقریباً منحصر به اندازه گیری آنتی بادی است که به عنوان نشانه قرار گرفتن در معرض توکسوپلاسمای تلقی می شود. در مطالعات مدت دار و یا مقطعی، سطح اندازه گیری شده آنتی بادی، قدرت و ترکیب ژنتیکی سیستم ایمنی میزبان و قرار گرفتن در معرض آنتی ژن های دیگر را نشان نمی دهد. ضمن اینکه در این روش برخوردهای قبلی با توکسوپلاسمای قابل تشخیص نیست. مدت زمان عفونت و ترکیب آنتی ژنی گونه های آلوده کننده توکسوپلاسمای مولفه های دیگری هستند که در مطالعات سرواپیدمیولوژیک قابل تفکیک نیستند. میزان ارتباط بین قرار گرفتن در معرض توکسوپلاسمای تغییرات رفتاری میزبان، در میان جمعیت های مختلف متفاوت است، به همین دلیل بعضی از مطالعات در پیدا کردن ارتباط های معنی دار شکست خورده اند. دلایل این تفاوت ها با

آلودگی با انگل در خیلی از موارد منجر به ایجاد ضایعات مغزی قابل تشخیص با تکنیک های پیشرفته تصویربرداری مثل سی تی اسکن و ام. آر. آی در فرد آلوده می شود ولی در بسیاری از موارد این ضایعات در سطح سلول بوده و قابل مشاهده با تکنیک های تصویر برداری نیست.

یکی از مشکلات دیگر در خصوص مطالعات یاد شده عدم انتخاب جامعه مناسب برای نمونه گیری بود برای مثال Zibaie و همکاران [۱۶] در مطالعه خود میزان شیوع عفونت را در بیماران صرعی ۱۴/۱٪ و در گروه کنترل ۴/۷٪ گزارش کردند در حالی که شیوع عفونت کلی در کشور ایران در مطالعه متا-آنالیزی که توسط Daryani و همکاران در سال ۲۰۱۴ انجام شد، ۳۹/۳٪ بوده است [۶]. این تفاوت فاحش تنها می تواند ناشی از انتخاب نادرست نمونه از جوامع انتخابی برای مثال انتخاب نمونه از بین دانشجویان باشد که رعایت بهداشت فردی در آنها در سطح بالاتری نسبت به جامعه عمومی است.

شواهدی مبنی بر توانایی برخی از داروهای ضد صرع در مهار توکسوپلاسمای وجود دارد. به عنوان مثال والپروئیک اسید که یکی از دارو های رایج ضد صرع است رشد توکسوپلاسمای گوندی را مهار می کند [۲۳]. علاوه بر این کاربامازپین، دیگر داروی ضد صرع، تا حدودی رشد انگل را مهار می کند [۲۳].

جوامع مختلف انسانی بی پاسخ مانده اند. برای تعیین اثر واقعی این انگل در ایجاد صرع باید مطالعات جامع تر، با نمونه زیاد و در زیر گروه های مختلف صرع به همراه کنترل های مناسب انجام گیرد.

نتیجه گیری

توکسوپلاسموز را می توان حداقل از لحاظ همه گیر شناسی به عنوان یک فاکتور خطر برای ایجاد صرع در نظر گرفت. برای تعیین ارتباط دقیق این انگل در ایجاد صرع به مطالعات جامع تر و با نمونه زیاده تر در زیر گروه های مختلف صرع به همراه گروه های کنترل مناسب نیاز است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

ج.ب.: انجام مطالعه، آنالیز آماری و نگارش مقاله؛ م.س.: ایده و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ م.گ.: نگارش مقاله، نظارت بر حسن اجرای مطالعه.

فهرست منابع

- [1] Barr WB, Stewart C, Handbook on the neuropsychology of epilepsy. New York , London: Springer, 2015.
- [2] Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Davidian H, Mohammadi M, Norouzzian M, Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure* 15 (2006) 476-482.
- [3] de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossio OH, Danesi MA, Dumas M, Meinardi H, Ordinario A, Senanayake N, Shakir R, Sotelo J, Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia* 37 (1996) 1121-1127.
- [4] Subauste C, Animal models for Toxoplasma gondii infection. *Curr Protoc Immunol* 96 (2012) 1– 23.
- [5] Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ, Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders: overview of evidence and mechanisms. *Folia Parasitol (Praha)* 57 (2010) 105-113.
- [6] Daryani A, Sarvi S, Aarabi M, Mizani A, Ahmadpour E, Shokri A, Rahimi MT, Sharif M, Seroprevalence of Toxoplasma gondii in the Iranian general population: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 137

قطعیّت مشخص نشده است. اما این تفاوت ها ممکن است به اثرات طول دوره عفونت، سروتیپ انگل، آلوده شدن بواسطه کیست بافتی و یا اوووسیست انگل و استعداد ژنتیکی زمینه ای میزبان انسانی مربوط باشد. در دسترس بودن آزمایشاتی جهت مشخص کردن بهتر این عوامل و تشخیص مستقیم کیست های بافتی توکسوپلاسم در مغز و سایر اندام ها، گام بزرگی در زمینه ی نقش توکسوپلاسم و طول مدت آلودگی در ایجاد اختلالات مغزی مثل صرع خواهد بود.

تحقیقات اپیدمیولوژیک با کیفیت خوب برای نتیجه گیری نهایی موضوع این مطالعه خیلی کمک کننده خواهد بود. این تحقیقات می بایست در برگیرنده همه رده های سنی بوده و نمونه های مورد و شاهد از جامعه یکسان تهیه شده و تعداد نمونه زیادی را در زیر گروه های مختلف صرع مورد ارزیابی قرار دهد. تا کنون مطالعات کمی خطر اکتساب صرع بدنبال توکسوپلاسموز را مورد ارزیابی قرار داده اند و در مناطق آمریکای جنوبی، اروپا و قسمت عمده ای از آسیا هیچ مطالعه ای در این خصوص انجام نشده است. با توجه به مطالعات موجود که اکثر آنها محدودیت های قابل تاملی داشته اند بنظر می رسد که توکسوپلاسموز حداقل از لحاظ همه گیر شناسی یک عامل خطر برای ایجاد صرع باشد. هنوز پاسخ خیلی از سوالات مثل تاثیر سوش های مختلف انگل در اکتساب صرع بین

- (2014) 185-194.
- [7] da Silva RC, Langoni H, Toxoplasma gondii: host-parasite interaction and behavior manipulation. *Parasitol Res* 105 (2009) 893-898.
- [8] Ngoungou EB, Bhalla D, Nzoghe A, Darde ML, Preux PM, Toxoplasmosis and epilepsy: systematic review and meta analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 9 (2015) e0003525.
- [9] Weiss LM, Kim K, Toxoplasma gondii : the model apicomplexan : perspectives and methods. 1st ed. Amsterdam, Boston: Elsevier/Academic Press, 2007.
- [10] Akyol A, Bicerol B, Ertug S, Ertabaklar H, Kiylioglu N, Epilepsy and seropositivity rates of Toxocara canis and Toxoplasma gondii. *Seizure* 16 (2007) 233-237.
- [11] Allahdin S, Khademvatan S, Rafiei A, Momen A, Rafiei R, Frequency of Toxocara and Toxocara Sp. Antibodies in Epileptic Patients, in South Western Iran. *Iran J Child Neurol* 9 (2015) 32-40.
- [12] Babaie J, Sayyah M, Gharagozli K, Mostafavi E, Golkar M, Seroepidemiological study of Toxoplasma gondii infection in a population of Iranian epileptic patients. *EXCLI J* 16 (2017) 256-264.
- [13] Eraky MA, Abdel-Hady S, Abdallah KF, Seropositivity of Toxoplasma gondii and Toxocara spp. in children with cryptogenic epilepsy, Benha, Egypt. *Korean J Parasitol* 54 (2016) 335-338.
- [14] Yazar S, Arman F, Yalcin S, Demirtas F, Yaman O,

- Sahin I, Investigation of probable relationship between *Toxoplasma gondii* and cryptogenic epilepsy. *Seizure* 12 (2003) 107-109.
- [15] Stommel EW, Seguin R, Thadani VM, Schwartzman JD, Gilbert K, Ryan KA, Tosteson TD, Kasper LH, Cryptogenic epilepsy: an infectious etiology? *Epilepsia* 42 (2001) 436-438.
- [16] Zibaei M, Zamani Z, Chahichi AE, Anbari K, Nazer MR, *Toxoplasma* infection and epilepsy: A case-control study in Iran. *Neurology Asia* 16 (2011) 299-302.
- [17] Mirdha BR, Status of *Toxoplasma gondii* infection in the etiology of epilepsy. *J Pediatr Neurol* 1 (2003) 95-98.
- [18] Potasman I, Davidovitch M, Tal Y, Tal J, Zelnik N, Jaffe M, Congenital toxoplasmosis: a significant cause of neurological morbidity in Israel? *Clin Infect Dis* 20 (1995) 259-262.
- [19] Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner RG, Kakooza-Mwesige A, Ae-Ngibise K, Owusu-Agyei S, Masanja H, Kamuyu G, Odhiambo R, Chengo E, Sander JW, Newton CR, Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol* 12 (2013) 253-263.
- [20] Palmer BS, Meta-analysis of three case controlled studies and an ecological study into the link between cryptogenic epilepsy and chronic toxoplasmosis infection. *Seizure* 16 (2007) 657-663.
- [21] Critchley EM, Vakil SD, Hutchinson DN, Taylor P, *Toxoplasma*, *Toxocara*, and epilepsy. *Epilepsia* 23 (1982) 315-321.
- [22] Darde ML, *Toxoplasma gondii*, "new" genotypes and virulence. *Parasite* 15 (2008) 366-371.
- [23] Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R, Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res* 62 (2003) 237-244.

Review paper

A systematic review and meta-analysis of the relationship between toxoplasmosis and epilepsy

Jalal Babaie^{1*}, Mohammad Sayyah², Majid Golkar¹

1. Molecular Parasitology Laboratory, Department of Parasitology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

2. Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Received: 11 November 2017

Accepted: 24 December 2017

Abstract

Background and aim: Epilepsy is the third most common neurological disorder after stroke and Alzheimer's disease. Genetic factors, infectious diseases, brain trauma / stroke, inflammation and febrile seizure during childhood are among the factors that cause epilepsy. However, the underlying cause of epilepsy is not known in 60% of patients, which is called cryptogenic epilepsy. Toxoplasmosis is an important parasitic infection with a worldwide spread caused by *Toxoplasma gondii*. Chronic infection does not have symptoms in people with an effective immune system. Nevertheless, recent studies have shown that this infection is probably a risk factor for some of the neurological abnormalities, including epilepsy. The aim of this study was to review published articles to estimate the risk of epilepsy due to Toxoplasmosis.

Methods: We directed a systematic literature search on the history of toxoplasmosis and epilepsy from different databases without any date limitation, to identify studies published in Persian or English. Search was conducted in a series of keywords in both Persian and English. The odds ratio was used to calculate the risk factor of *Toxoplasma gondii* for epilepsy. In all experiments, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Ten studies were found until 2017. 3925 cases were studied, of which 2023 cases (627 *Toxoplasma*-positive) were epileptic and 1902 cases were not (572 *Toxoplasma*-positive). The total odds ratio was 1.16 (1.01-1.32), $p = 0.034$.

Conclusion: Despite few studies, toxoplasmosis might be considered as a risk factor for acquisition of epilepsy. To further clarify the effect of this parasite on acquisition of epilepsy, more comprehensive studies with enough number of different types of epilepsy and appropriate controls are required.

Keywords: Epilepsy, Meta-analysis, Odds ratio, Seroepidemiology, *Toxoplasma gondii*

Please cite this article as follows:

Babaie J, Sayyah M, Golkar M, A systematic review and meta-analysis of the relationship between toxoplasmosis and epilepsy. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 271-279.

*Corresponding author e-mail: jalalbabaie@gmail.com
Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>
E-mail: ijpp@phypha.ir