كلية الصيدلة	مقرر: ميكروبيولوجيا 2 (Microbiolog 2) Parasitology and Mycology
الرمز:	مدرس المقرر: د. ليلى زيدان

المحاضرة التاسعة

سوطيات الدم والنسج (سوطيات الدم) Hemoflagellates (1)`

المثقبيات *Trypanosoma*

سوطيات الدم:هي كائنات حية وحيدة الخلية تتحرك بواسطة السياط، تتبع جميع أجناسها إلى عائلة المثقبيات Trypanosomatidae، وهي على خلاف السوطيات المعوية تحتاج ثوي فقاري وثوي لا فقاري لإتمام دورة حياتها، وتعيش في دم ولمف وأنسجة المضيف الفقاري.

تنتقل سوطيات الدم بواسطة أنواع من مفصليات الأرجل، ويعتمد توزعها على بيئة مفصليات الأرجل الناقلة لها، ومن سوطيات الدم التي تسبب أمراضاً للإنسان هناك عدد من الأنواع التي تنتمي إلى الجنس *Trypanosoma* والجنس *Leishmania* .

لايمكن التفريق بين الأشكال البالغة (الجنسية) والأشكال الغير بالغة (اليرقية) لذلك لا تستخدم مصطلحات الثوي النهائي والثوي المتوسط عند دراسة سوطيات الدم، وإنما تُستخدم مصطلحات الثوي الفقاري والثوي اللافقاري (أو الناقل).

توجد ستة نماذج شكلية في عائلة المثقبيات Trypanosomatidae، ولأربعة من هذه النماذج أهمية طبية، الشكل(1)، ويتم التمييز بين النماذج الأربعة الهامة طبياً بحسب الشكل العام وموقع مولد (منشأ) الحركة Kinetoplast وكذلك بحسب درجة نمو السوط، وهذه الأشكال هي:

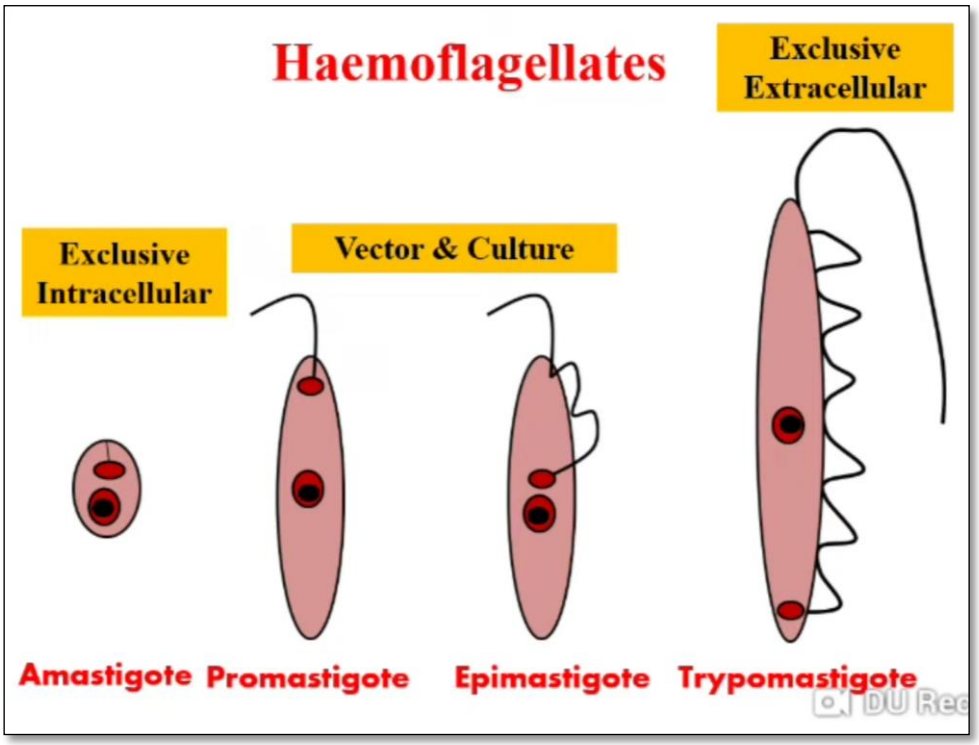
1-الشكل اللاسوطي Amastigote: ويسمى هذا الشكل أيضاً بالشكل اللايشماني، وهو شكل دائري أو بيضوي يحتوي على نواة واحدة ومنشأ الحركة Kinetoplast، ويوجد هذا الشكل داخل الخلايا دائماً Exclusive Intracellular.

2-الشكل أمامي السوط Promastigote: يكون شكل الجسم متطاولاً ونحيفاً، وتوجد نواة واحدة قرب المركز، يقع منشأ الحركة قرب النهاية الأمامية لجسم الطفيلي وينشأ سوط مفرد حر من حبة قاعدية (منشأ نقطي للسوط) قريبة جداً من منشأ الحركة.

3-الشكل فوقي السوط Epimastigote: يشبه الشكل الأمامي السوط إلا أنه أثخن، يقع منشأ الحركة أمام النواة الواقعة في منتصف الجسم. ويرتبط السوط حتى النهاية الأمامية للطفيلي بغشاء متموج ثم يصبح حراً.

يوجد الشكلان أمامي السوط وفوقي السوط في الحشرات والمزارع.

4-الشكل المثقبي Trypomastigote: في هذا الشكل يقع منشأ الحركة قريباً من الطرف الخلفي لجسم الطفيلي، وهنا يتصل السوط بأغلب طول الجسم بوجود أو بدون وجود غشاء متموج ويخرج الذيل الحر من الأمام، وهو الشكل الأساسي الموجود في الدم، يبقى خارج الخلايا Exclusive Extracellular.



الشكل (1): الأشكال المورفولوجية الأربعة لسوطيات الدم الهامة طبياً

تشمل سوطيات الدم جنسين هامين طبياً هما:

- المثقبيات (التريبانوزوما) *Trypanosoma*: وهي سوطيات دم خارج خلوية Exclusive Extracellular.
- الليشمانيا *Leishmania*: وهي سوطيات دم داخل خلوية Exclusive Intracellular .

جنس المثقبيات (التريبانوزوما) *Trypanosoma* :

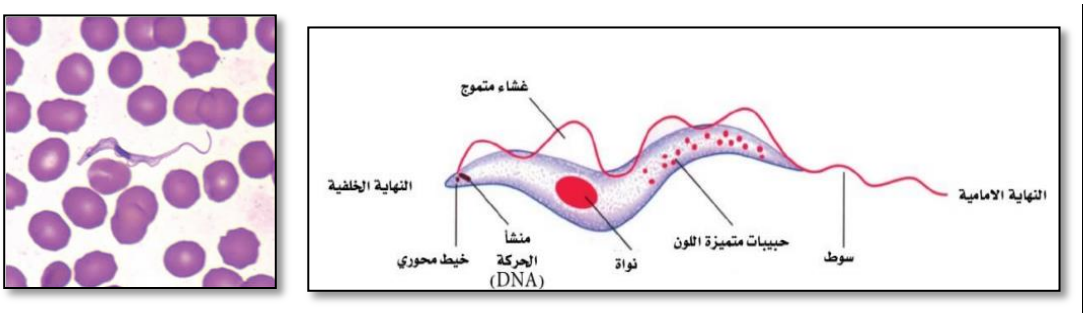
هي طفيليات وحيدة الخلية، تنتمي إلى السوطيات Flagellates، وكلمة Trypanosoma هي كلمة مشتقة من اليونانية وتعني الجسم الثاقب، وتتسبب بداء المثقبيات Trypanosomiasis، تعيش المثقبيات في الإنسان والفقاريات بين خلايا الدم وفي الغدد اللمفاوية والسائل الدماغي الشوكي، تتكاثر لاجنسياً بالانشطار الثنائي الطولي.

الشكل المورفولوجي للجنس *Trypanosoma* :

طفيليات مغزلية الشكل أومتطاولة، طولها من 10-30 ميكرون، وعرضها 3-1 ميكرون، تحتوي على نواة كبيرة الحجم غالباً ما تكون مركزية، وعلى مولد الحركة (منشأ الحركة) Kinetoplast، يخرج من مولد الحركة سوط يلتصق بالسيتوبلاسما مشكلاً معها غشاء متموجاً ليصبح حراً في النهاية الأمامية للطفيل،الشكل (2)، يحاط السطح الخارجي لهذه الطفيليات بمعطف خلوي مركب من بروتينات سكرية قابلة للتبدل لذلك يطلق عليها البروتينات السكرية السطحية المتبدلة Variable Surface Glyco-proteins (vsg).

يتواجد هذا الطفيلي بشكلين هما: الشكل المثقبي Trypomastigote في دم ولمف والسائل الدماغي الشوكي للفقاريات، والشكل فوقي السوط Epimastigote في الحشرات .

تختلف الأشكال المثقبية الموجودة في دم ولمف الإنسان والسائل الدماغي الشوكي وتبدو في ثلاثة نماذج هي: نموذج قصير عريض دون سوط، نموذج متوسط عريض مع سوط، ونموذج طويل ونحيف مع سوط أيضاً.



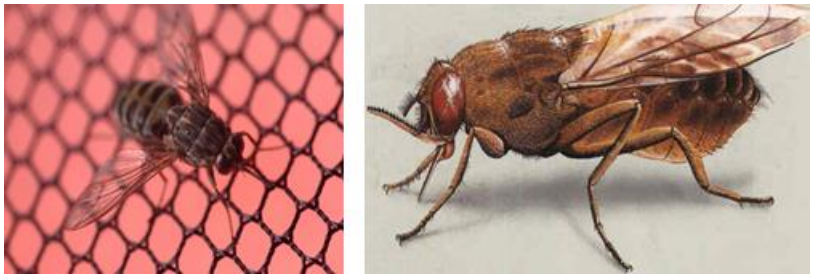
الشكل (2): A، شكل ترسيمي للجنس *Trypanosoma* (الشكل المثقبي)، B – الشكل المثقبي بين كريات الدم الحمراء

يضم جنس *Trypanosoma* ممرضات رئيسية هي:

- **المثقبيات البروسية *Trypanosoma brucei***: تسبب للمضيف داء المثقبيات الأفريقي (داء النوم الشرقي أو الغربي تبعاً لنوع الطفيلي)، وتقسم إلى:
  - ✓ المثقبيات البروسية الغامبية *Trypanosoma brucei gambiense*
  - ✓ المثقبيات البروسية الروديسية *Trypanosoma brucei rodesiense*
- **المثقبيات الكروزية *Trypansoma cruzi***: تسبب داء المثقبيات الأمريكي (داء شاغاس).

داء المثقبيات الأفريقي (داء النوم): اكتشف من قبل العالم Bruce عام 1890 م، ينحصر المرض في أفريقيا ويتوافق وجوده مع توزع نواقله من مفصليات الأرجل التي تنتمي إلى رتبة ثنائية الأجنحة (أنواع من ذبابة تسي تسي وتسمى اللاسنة *Glossina* sp.) الشكل (3) ، ونميز نوعين من المثقبيات المسببة له :

- المثقبيات البروسية الغامبية *Trypanosoma brucei gambiense* التي تسبب داء النوم الأفريقي الغربي أو يسمى داء النوم الغامبي، تنتشر في وسط القارة الأفريقية وفي الساحل الغربي، وتنقلها الذبابة اللاسنة اللامسة *Glossina palpalis* واللاسنة النقرانية *G. tachynoides* اللتان تتواجدان على ضفاف الأنهار والبحيرات بالقرب من سكن الإنسان، يكون تطور هذا المرض بطيئاً حيث يموت الإنسان خلال 3 سنوات تقريباً، الانسان هو الخازن الرئيسي، ويعتقد عموماً بأنه ليس للحيوانات البرية دوركمضيف خازن لهذا الطفيلي، بل المضيف الخازن هو الأبقار والكلاب والخنازير.
- المثقبيات البروسية الروديسية *Trypanosoma brucei rodesiense* التي تسبب داء النوم الشرقي، وهي أشرس من المثقبيات البروسية الغامبية وأقل انتشاراً منها، تنتشر في شرق أفريقيا، وتنقلها الذبابة اللاسنة العاضة *Glossina morsitans* واللاسنة السوينرتونية *G. Swynnertoni*، تتواجد النواقل في منطقة السافانا، ويكون تطور هذا المرض سريعاً فقد يموت الإنسان خلال 9 أشهر، المضيف الخازن لهذا الطفيلي هو الحيوانات البرية (أسود، نمور، ضباع،....).



الشكل (3): ذبابة تسي تسيTse tse الناقلة لمرض النوم *Glossina* sp.

طريقة العدوى:

تنتقل المثقبيات إلى الإنسان عن طريق لدغ حشرات اللواسن*Glossina* sp. (الذكور والإناث)، وفي حالات نادرة عن طريق حشرات أخرى مثل البعوض والقراد، وينتقل الطفيلي من إنسان إلى آخر عن طريق نقل الدم أو عبر المشيمة من الأم إلى الجنين، وعن طريق الرضاعة إلى الطفل.

الأعراض:

- يظهر رد فعل أولي مكان اللدغة يكون بانتفاخ ووذمة تسمى القرحة المثقبية Itchy chancer تبقى ظاهرة لمدة 1-3 أسابيع.
- ظهور المثقبيات في الدم خلال 1- 2 أسبوعاً من التعرض للدغة ويترافق غزو اللمف والعقد اللمفاوية بحدوث حمى وتعرق ليلي وصداع دائم وأرق، وتختفي الأعراض لمدة أسبوع تقريباً ثم تظهر ثانية، يظهر في رقيقي الجلد وعلى فترات طفح حلقي على الجذع .
- تتضخم العقد اللمفاوية خاصة العقد اللمفاوية الرقبية الخلفية (علامة winter bottom) وهي علامة مميزة للإصابة بالنوع الغامبي الشكل(4).

- قد يحدث ضيق تنفس وفقر دم، تضخم الكبد والطحال، إضافة لظهور اضطرابات مختلفة في أداء القلب والغدد الصم.
- تصل المثقبيات إلى الجملة العصبية المركزية خلال ستة أشهر إلى سنة وتسبب صداع واضطرابات حسية وحركية (اختلال في المشي، الرعاش، الشلل السفلي، تلعثم في الكلام،....)، اضطراب في النوم، تغير في الطباع (صراخ، شتم، سرقة،....)، وتنتهي بهزال مع نوم عميق ثم الوفاة .

الشكل (4): تضخم العقد اللمفاوية خاصة العقد اللمفاوية الرقبية الخلفية (علامة winter bottom) وهي علامة مميزة للإصابة بالنوع الغامبي

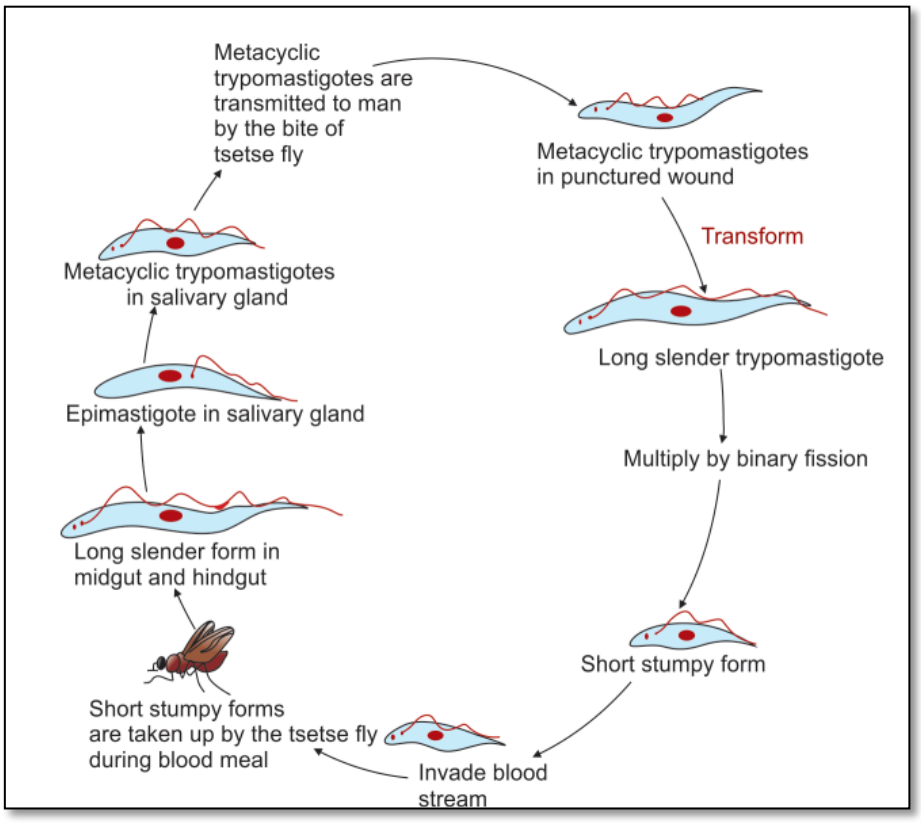
دورة الحياة:

تحتاج دورة حياة المثقبيات البروسية إلى مضيفين: مضيف فقاري (الإنسان والحيوانات) ومضيف لافقاري (ذبابة تسي تسي .*Glossina* sp).

الطور المعدي للإنسان:الشكل المثقبي المعدي metacyclic trypomastigote الموجود في الغدد اللعابية لذبابة تسي تسي.

يتواجد هذا الطفيلي بشكلين هما: الشكل المثقبي Trypomastigote في دم ولمف والسائل الدماغي الشوكي للفقاريات (وله أشكال عديدة) ، والشكل فوقي السوط Epimastigote في الحشرات (أنواع ذبابة تسي تسي *Glossina* sp.).

- عندما تلدغ ذبابة تسي تسي حاملة للطفيلي الإنسان السليم تحقن داخله الأشكال المثقبية المعدية metacyclic trypomastigotes، وتتحول في دم الإنسان إلى الأشكال المثقبية trypomastigotes (وتبدو في ثلاثة نماذج هي: نموذج قصير عريض دون سوط، نموذج متوسط عريض مع سوط، ونموذج طويل ونحيف مع سوط) وتعيش خارج الخلايا، وتنتقل مع الدم إلى مناطق أخرى مثل السائل اللمفاوي والسائل الدماغي الشوكي.
- يتكاثر النموذج الطويل النحيف long slender trypomastigote بالإنشطار الثنائي، ويتحول إلى الشكل المثقبي القصير دون سوط short stumpy form وهو الشكل المعدي للذبابة (لذلك يعد هذا التحول مهم جداً لانتقال الطفيلي).
- عندما تتغذى ذبابة سليمة على دم إنسان مصاب تأخذ معها الأشكال المثقبية short stumpy form التي تتحول ضمن أمعاء الذبابة إلى شكل مغزلي طويل قريب مظهرياً من الموجود عند الفقاريات ويتكاثر بالانشطار الثنائي، ثم ينتقل إلى الغدد اللعابية للذبابة ويتحول إلى الشكل فوق السوطي epimastigotes الذي يتحول إلى الأشكال المثقبية المعدية للإنسان metacyclic trypomastigotes.الشكل (5).



الشكل (5) دورة حياة المثقبيات البروسية *Trypanosoma brucei*

التشخيص:

الطور التشخيصي: الأشكال المثقبية trypomastigotes

- يتم التشخيص عن طريق الفحص المجهري: بفحص لطاخة دم ملونة بملون غيمزا ومشاهدة الأشكال المثقبية في لطاخة الدم، أو فحص المفرزات اللمفية، أو السائل المحيط بالقرحة، أو يتم أخذ عينة من نقي العظام.
- عند الإصابة بالمثقبيات البروسية الغامبية يتم تثفيل عينات الدم حيث يكون عدد الأشكال المثقبية قليلاً.
- لتحديد فيما إذا كانت العدوى قد وصلت إلى الدماغ يتم أخذ عينة من السائل الدماغي الشوكي لمشاهدة الطفيليات، كما يُستدل على الإصابة من خلال زيادة ضغط السائل النخاعي وعدد كريات الدم البيضاء في السائل.
- حقن دم المريض في حيوانات التجربة (الفئران).
- الاختبارات المصلية.
- الطرق الجزيئية.

الوقاية:

- معالجة المرضى.
- تجنب السفر إلى الأماكن التي ينتشر فيها ذباب تسي تسي بكثرة.
- التقليل من فرص لدغ ذبابة تسي تسي من خلال: ارتداء سراويل طويلة وقمصان ذات أكمام طويلة، ووضع شباك حماية على النوافذ.
- مكافحة الذباب الناقل للمرض

المعالجة: تختلف الأدوية المستخدمة في علاج مرض النوم الأفريقي حسب النوع المسبب، ومرحلة المرض .

<u>إذا لم تنتشر العدوى إلى الدماغ والنخاع الشوكي:</u>

- في المثقبيات البروسية الغامبية: Pentamidine (هو المفضل)، Suramin هو البديل.
- في المثقبيات البروسية الروديسية: Suramin.

<u>إذا انتشرت العدوى إلى الدماغ والنخاع الشوكي</u>

- في المثقبيات البروسية الغامبية: Eflornithine، melarsoprol هو البديل.
- في المثقبيات البروسية الروديسية: مشتقات الزرنيخ melarsoprol

داء المثقبيات الأمريكي (داء شاغاس Chagas disease)

سُمي داء المثقبيات الأمريكي بداء شاغاس Chagas disease نسبة إلى Carlos Chagas، وهو الطبيب والباحث البرازيلي الذي اكتشف الداء في عام 1909، وهو داء قد يهدد الحياة، ويسببه الطفيلي المعروف باسم المِثْقَبِيَّة الكروزيَّة *Trypanosoma cruzi*.

كان داء شاغاس في البداية منحصراً تماماً في المناطق الريفية في أمريكا الوسطى والجنوبية، أما الآن يتزايد اكتشاف حالات العدوى في المناطق الحضرية في الولايات المتحدة الأمريكية وكندا والعديد من البلدان الأوروبية وبعض البلدان الأفريقية وبلدان شرق البحر الأبيض المتوسط وغرب المحيط الهادئ بسبب زيادة حركة السكان في العقود الأخيرة.

العامل الناقل: هو حشرات تتبع عائلة الفسافس وتنتمي إلى ثلاثة أجناس هي *Triatoma* و *Panstrongylus* و*Rhodinus* ، وتسمى بق الترياتومي أو البق المُقَبِّل، وتعيش هذه الحشرات عادةً في شقوق جدران المنازل أو أسقفها والهياكل المجاورة لها، مثل الحظائر والمخازن في المناطق الريفية غالباً.الشكل (6).

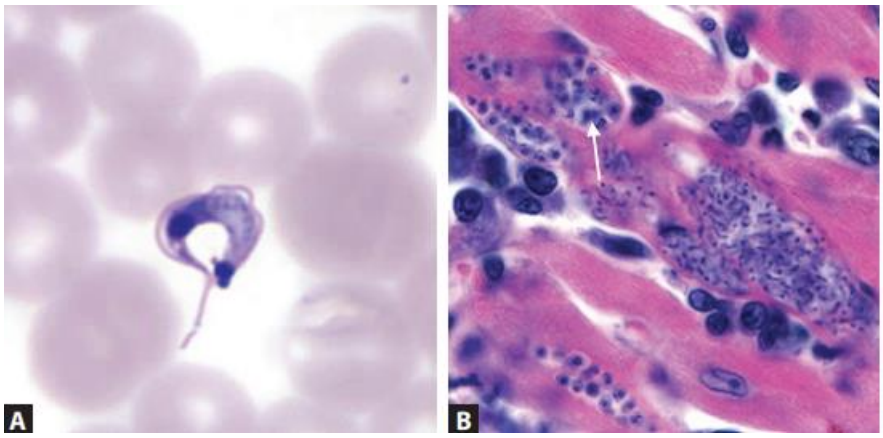
الشكل (6): البق الترياتومي الناقل لداء شاغاس

المضيف الخازن: الإنسان، الكلاب، القطط، القوارض.

الشكل المورفولوجي للمثقبيات الكروزية : للعامل الممرض عند الإنسان شكلان:

1. الشكل عديم السوط Amastigote: وهو شكل بيضوي عديم السوط يقيس 4-2 ميكرون، ويحتوي على نواة ومولد حركة، يغزو الجملة الشبكية البطانية والعقد اللمفاوية ونقي العظام والألياف العضلية المخططة القلبية، وهو يشبه الشكل عديم السوط لليشمانيا *Leishmania* spp.، وتختلف المثقبيات الكروزية عن المثقبيات الإفريقية بامتلاكها لهذا الشكل. الشكل (7، B).
2. الشكل المثقبي Trypanomastigote : ويشاهد في الدم المحيطي خارج الخلايا ويشبه ذلك الموجود عند المثقبيات البروسية، مغزلي الشكل، لكن يأخذ شكل حرف C أو U، يقيس 20 ميكرون، ويحتوي على نواة ومولد حركة ذو حجم كبير، ولا يتضاعف، الشكل (7، A).

عند الحشرة الناقلة: توجد 4 أشكال: trypomastigote، amastigote، promastigote، epimastigote form.



الشكل (7): المثقبيات الكروزية *Trypanosoma cruzi* ، a- - الشكل المثقبي Trypanomastigote بين كريات الدم الحمراء (له شكل حرف C)، B- الشكل عديم السوط Amastigote في عضلات القلب

طريقة العدوى:

تنتقل المثقبيات إلى الإنسان عن طريق براز حشرات تتبع عائلة الفسافس تسمى البق الترياتومي أو البق المقبّل، حيث تلدغ هذه الحشرات غالباً أماكن مكشوفة من الجلد مثل الوجه (ومن هنا جاء اسمه الشائع "البق المُقَبِّل Kissing bug")، ثم تفرز فضلاتها الحاوية على الأشكال المعدية بالقرب من مكان اللدغة، وتتسرب الطفيليات إلى جسم الإنسان من مكان اللدغة أو من أي جروح أخرى في الجلد أو العينين أو الفم، كما ينتقل الطفيلي من إنسان إلى آخر عن طريق نقل الدم أوالأعضاء، وكذلك عبر المشيمة من الأم إلى الجنين، وعن طريق الرضاعة إلى الطفل.

أعراض الإصابة

تظهر أعراض الإصابة بداء شاغاس على شكلين:

الشكل الحاد: (يشكل 3% من الحالات) ويشاهد خاصة لدى الأطفال، تتراوح فترة الحضانة بين 5 – 20 يوم.

إذا كان مكان الدخول عبر الملتحمة تحدث علامة رومانا Romana's sign وهي وذمة تصيب الجفنين وحيدة الجانب غير مؤلمة لونها أحمر بنفسجي يمكن أن تؤدي لإغلاق العين، الشكل(8)، وهي تترافق مع التهاب ملتحمة وضخامة العقد اللمفاوية المجاورة، وإذا كان مكان الدخول عبر الجلد تتشكل عقيدة حمراء قاسية في مكان اللدغ تسمى الورم الشاغاسيChagoma. :.

يعاني المريض من الحمى وتكون متقطعة وغير منتظمة وتتراوح بين 38 – 39 °م، ومن صداع وإنهاك قوي، عند إصابة القلب تحدث آلام صدرية و ضيق تنفس واضطراب نبضات

القلب (تسارع أو تباطؤ)، كما تحدث أعراض أخرى تشمل ضخامة عقد لمفية، ضخامة طحال وضخامة كبد، التهاب معدة وأمعاء، التهاب دماغ وسحايا.

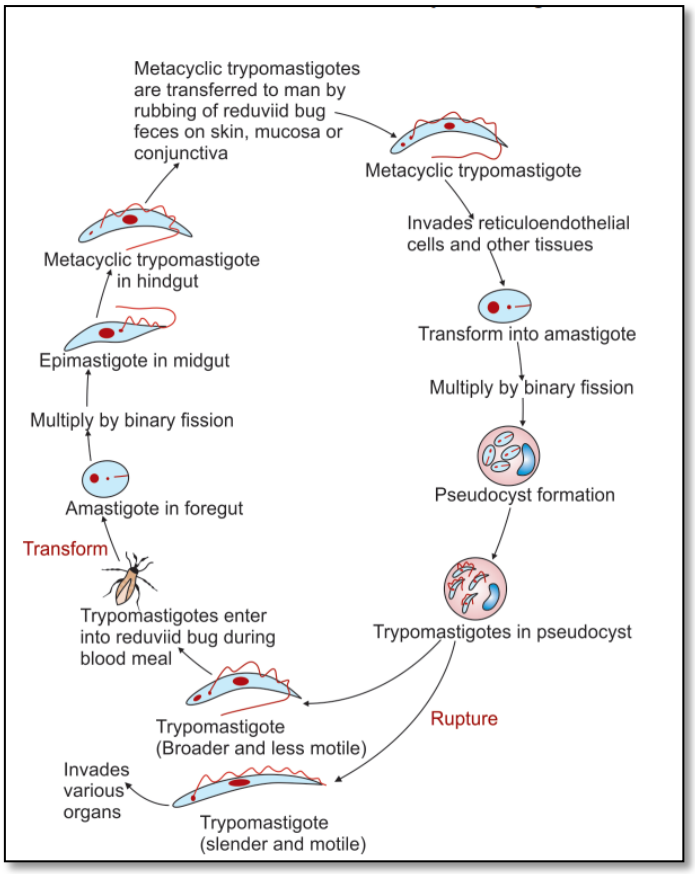
الشكل المزمن: يحدث بعد فترة كمون طويلة تستغرق سنوات، يبدو على المصاب اضطرابات قلبية حيث يحدث خفقان وآلام صدرية وقصور قلب مع ضخامة في البطين الأيسر أو ضخامة شاملة لكل القلب ويمكن توقف القلب، واضطرابات هضمية: ويشاهد تضخم في الأنبوب الهضمي .

الشكل (8): أعراض الإصابة بالمثقبيات الكروزية (علامة رومانا Romana's sign)

دورة حياة المثقبيات الكروزية:

تحتاج دورة حياة المثقبيات الكروزية إلى مضيفين: مضيف فقاري (الإنسان والحيوانات) ومضيف لافقاري .

يشمل مستودع الطفيلي الإنسان والحيوانات الأهلية (كالقطط والكلاب والفئران والجرذان والأرانب) والبرية (الثدييات والخفافيش)، تمتص الحشرة المثقبيات الموجودة في دم المصاب بالمثقبيات الكروزية أثناء تناول وجبتها الدموية فتدخل المثقبيات إلى الحشرة وتتطور في جهازها الهضمي و تتكاثر وتتعرض لتغيرات شكلية منها الشكل فوق السوطي Epimastigote حتى تصل إلى المعي الخلفي حيث تأخذ الشكل المثقبي المعدي metacyclic trypomastigote الذي يخرج مع براز الفسفس وتستغرق هذه الدورة حوالي 20 يوماً. تنتقل العدوى للإنسان السليم عن طريق البق الترياتومي الذي يلدغ في الوجه ثم يدور ويتبرز في مكان اللدغة وقد تتبرز على الملتحمة في بعض الحالات، ويؤدي حك وفرك مكان اللدغة لدخول المثقبيات من مكان اللدغة أو عبر الملتحمة إلى الخلايا وتتحول ضمنها للشكل عديم السوط الذي يتكاثر ضمن الخلية بالانشطار الثنائي، ثم يتحول للشكل المثقبي وهو غير قابل للانشطار، وعندما تنفجر الخلية تدخل الأشكال المثقبية للدم وتنتقل إلى الأعضاء البعيدة كالعضلة القلبية والجهاز الهضمي بشكل خاص حيث تتحول للشكل عديم السوط ضمن خلاياها وهو يتكاثر بالانشطار الثنائي ثم يتحول عدد منها للشكل المثقبي تدخل الدوران بعد تمزق الخلية ويدخل خلايا سليمة ليتحول بداخلها من جديد إلى أشكال لايشمانية.الشكل (9).



الشكل (9): دورة حياة المثقبيات الكروزية

الطور التشخيصي

- تحضير لطاخة دموية رقيقة أو قطرة كثيفة وتلوينها بملون غيمزا والبحث عن الطور التشخيصي وهوالشكل المثقبي trypomastigotes.
- أخذ خزعة من أي نسيج مصاب ومشاهدة الأشكال العديمة السوط فيها.
- حقن دم المريض في حيوانات التجربة (الفئران).
- زرع الدم على أوساط خاصة يظهر الشكل فوق سوطي Epimastigote.
- الاختبارات المصلية.
- الطرق الجزيئية: استخدام PCR.

الوقاية:

- مكافحة الحشرات الناقلة.
- إصلاح البيوت وسد الشقوق الموجودة فيها.

المعالجة: Nifurtimox وBenznidazole وهي تفيد في علاج الشكل الحاد، لا يمكن استخدامهما لفترات طويلة في الشكل المزمن بسبب آثارهما الجانبية.