

بسمه تعالی

تاژکداران خونی، نسجی (خانواده تریپانوزوما تیده)

تدوین: دکتر غلامرضا حاتم

بر اساس طبقه بندی سازمان جهانی بهداشت (WHO) انگل‌ها به 5 دسته تقسیم می‌شوند:

1- Direct transmitted parasites انگل‌هایی که مستقیماً منتقل می‌شوند (Hands to mouth یا Fecal – oral)

2- Soil transmitted parasites که باید یک مرحله‌ای را در خاک بگذرانند تا Infective بشوند که معمولاً با سبزیجات منتقل می‌شوند مثل آسکاریس یا توکسوپلاسما

3- Meat transmitted parasites: انگل‌هایی که با گوشت قرمز منتقل می‌شوند باز هم مثل توکسوپلاسما و برخی از انگل‌های کرمی مثل تنیایا.

4- Arthropod transmitted parasites : انگل‌هایی که توسط یک بندپا منتقل می‌شوند و از لحاظ محل زندگی در خون و بافت‌های انسان هستند مثل پلاسمودیوم و لیشمانیا.

5- Snail transmitted parasites: انگل‌هایی که توسط حلزون منتقل می‌شوند. ترماتودا در این گروهند. خانواده تریپانوزوما تیده شامل چندین جنس است ولی تنها دوجنس آن حائز اهمیت پزشکی است :

1- جنس لیشمانیا

2- جنس تریپانوزوما

از لحاظ مورفولوژی و Life Cycle این انگل‌ها به چهار شکل دیده می‌شوند:

اولین فرم Amastigote (Leishman body) که انگل گرد یا بیضی شکل هست. دارای یک هسته و DNA خارج هسته یا Kinetoplast است که از آن تاژک منشأ می‌گیرد اما در این فرم تاژک آزاد را نمی‌بینیم. یک قسمتی از تاژک که در داخل سیتوپلاسم هست دیده می‌شود که اصطلاحاً آگزونم Axonem نامیده می‌شود.

فرم شماره دو انگل Promastigote (Leptomonad) هست در این حالت تاژک خارج می‌شود و انگل کشیده می‌شود. طبق قرار داد از هر قسمتی که تاژک آزاد خارج می‌شود، آن قسمت را Anterior در نظر می‌گیرند

و مقابلش Posterior هست. در این جا تاژک در قسمت قدامی و Kinetoplast هم جلوی هسته قرار دارد. (از هسته دور هست).

فرم شماره 3 یا Epimastigote (chritidia): انگل همان حالت کشیده را دارد. Kinetoplast به هسته نزدیک می شود اما هنوز جلوی هسته است و تاژک با خارج شدن خود یک غشا موج کوتاه تشکیل می دهد.

فرم شماره 4 یا Trypomastigote (Trypanosoma): در این فرم Kinetoplast پشت هسته قرار می گیرد و غشا موجی که بواسطه ی تاژک بوجود آمده بود بر عکس مرحله ی قبل طولانی است.

این چهار مرحله در این خانواده دیده می شوند با این حال ممکن است تمام مراحل در یک انگل دیده نشوند. اگر هر چهار مرحله وجود داشته باشند، آن انگل دارای پلی مورفیسم هست یا به عبارتی پلئومورفیک است.

1-جنس تریپانوزوما: گونه های متعلق به این جنس بیماریهای مهمی در مناطق حاری و تحت حاره ایجاد میکنند که اهم آنها به شرح زیر میباشد:

African Trypanosomiasis(Sleeping sickness)

دو گونه ای که در انسان اهمیت دارند، *Trypanosoma gambiense* و *Trypanosoma rhodesiense* است که نام گذاری آنها بر اساس منطقه جغرافیایی آنهاست و در مناطقی از آفریقا مشاهده می شوند. این بیماری در ایران وجود ندارد. *T. gambiense* بیشتر در غرب آفریقا و

T. rhodesiense بیشتر در شرق و مرکز آفریقا دیده می شود. این گونه ها از لحاظ اقتصادی و پزشکی اهمیت دارند و Zoonosis هستند یعنی علاوه بر انسان حیوانات دیگر و دام های انسان را آلوده می کنند. نوعی بیماری مرگ آور در انسان ایجاد می کنند به نام بیماری خواب یا Sleeping sickness چون فرد در نهایت بیماری به کما می رود و بعد در حالت کما از بین می رود، . انگل در تریپانوزومهای آفریقایی به فرم شماره 4 یا Trypomastigote در داخل خون هست. اندازه آن حدود 25-30 میکرون است و در خون به کمک تاژک و غشای موج شنا می کند. هرگز به سلول وارد نمی شود و در بین گلبول های قرمز از طریق تکثیر دوتایی تکثیر

می‌کند. دارای هسته و Kinetoplast کوچک است که از روی Kinetoplast کوچک از نوع آمریکایی قابل تشخیص است.

سیر تکاملی : جزء تک یاخته های منتقله توسط بند پایان است. نوعی وکتور دارد که نام علمی جنس آن *Glossina* است و گونه‌های مختلف دارد و در آفریقا معروف به *Tsetse fly* است.

سیر تکاملی در *T. rhodesiense* و *T. gambiense* خیلی به هم شبیه است با این تفاوت که

T. rhodesiense یک Zoonose کامل است و حیوانات اهلی مانند گاو، گوسفند و حیواناتی مانند گوزن و بوفالو به آن آلوده میشوند ولی گامبینس جنبه زئونوز ضعیفی دارد. تسه تسه در نوع *T. rhodesiense* بیماری را از حیوانات به انسان منتقل می‌کند در نوع *T. gambiense* در بعضی حیوانات مشاهده شده است ولی انتقال آن به انسان از این حیوانات به اثبات نرسیده است. بنابر این جنبه Zoonose قوی ندارد. مگس‌های تسه تسه می‌توانند انگل‌ها را از روی حیوان یا انسان به انسان سالم منتقل کنند. وقتی تسه تسه خون خواری می‌کند، انگل وارد روده ناقل می‌شود و در آنجا از فرم شماره 4 به فرم شماره 3 (epimastigote) تبدیل می‌شود و شروع به تکثیر می‌کند. دوباره از روده به دهان پشه باز می‌گردد و در دهان به فرم شماره 4 یعنی تریپوماستیگوت تبدیل می‌شود که به آن فرم متاسیکلیک می‌گویند که از لحاظ آنزیمی قدرت تهاجمی بیشتری دارد و وکتور می‌تواند آن را مجدداً به انسان منتقل کند و در انسان به خون وارد می‌شود.

عوارض *T. rhodesiense* و *T. gambiense* شبیه هم است با این تفاوت که سیر *T. rhodesiense* حادتر است اما *T. gambiense* مزمن‌تر است. بیماری ناشی از *T. rhodesiense* اگر درمان نشود، در پایان سال اول سیستم عصبی را مورد حمله قرار می‌دهد و فرد را از پا در می‌آورد اما *T. gambiense* در پایان سال دوم یا آغاز سال سوم به سیستم عصبی حمله می‌کند در نتیجه ضایعات پاتولوژیک آنها با هم فرق دارد. عوارض کلینیکی شمال سه مرحله است.

علائم بیماری: سه مرحله دارد

1) شانکر تریپانوزومی: که زخمی مانند سالک در محل گزش تسه تسه ایجاد می‌شود و در محل تزریق انگل توسط تسه تسه بعد از مدتی یک ضایعه پوستی ایجاد می‌شود که به آن Trypanosomal chancre می‌گویند انگل‌ها در این منطقه می‌مانند و تکثیر می‌شوند و علائم آن شامل تب و لرز، تهوع، لاغری، عرق کردن و تورم غدد لنفاوی است که اگر در گردن غدد لنفاوی متورم شود به آن Winterbottom sign می‌گویند که بسیار شایع است.

2) Hemolymphatic stage: انگل وارد خون می‌شود بدون اینکه وارد بافت شود در آنجا تکثیر دوتایی می‌کند (اخيراً مشاهده شده که تریپانوزوماها تکثیر جنسی در ناقل هم دارند اما در انسان به صورت غیر جنسی تکثیر می‌شوند. علائم این مرحله شبیه مرحله اول است به علاوه علایم Lymphadenopathy و Pruritis (خارش‌های پوستی) هم وجود دارد.

3) Meningoencephalitic stage: که در *T. rhodesiense* زودتر رخ می‌دهد. انگل به سیستم عصبی حمله می‌کند و علائم آن شامل: Somnolense (خواب‌آلودگی)، سردرد و رفتارهای غیر نرمال است. فرد بسیار عصبی و منزوی می‌شود و بعد به حالت کما می‌رود و در نهایت از بین می‌رود.

برخلاف آنوفل که فقط پشه ماده خونخوار است، تسه تسه هم نر و هم ماده خون‌خوار هستند و به طور دسته جمعی به انسان در مناطق جنگلی در آفریقا حمله می‌کنند.

تشخیص: با روش میکروسکوپی تهیه Thin smear و Thick smear است که انگل در خون مشاهده می‌شود و در محیط‌های 3N می‌توان کشت داد و روش‌های سرولوژیک و IFA هم کاربرد دارد.

مهمترین کار در کنترل بیماری کنترل وکتور است که معمولاً از حشره کش‌ها استفاده می‌شود که طرفداران محیط زیست خیلی با آن مخالفت دارند و یک روش قطعی هم نیست. اگر تخریب محل‌های تکثیر ناقل صورت گیرد، که یک روش گرانی است، شاید مؤثر باشد. مهمترین کار آموزش بهداشت است.

Chagas disease) American Trypanosomiasis): در منطقه آمریکای مرکزی و جنوبی وجود دارد. انگل ایجاد کنند آن *Trypanosoma cruzi* است. شکل آن در خون با تریپانوزوماهای آفریقایی تفاوت دارد و به شکل S انگلیسی است یا C انگلیسی است. Kinetoplast بر خلاف نوع آفریقایی خیلی درشت است.

فردی به نام Chagas این بیماری را کشف کرد که زئونوز کامل است و در همه پستانداران در آمریکای جنوبی مانند آرامادیلو وراکون و انواع گوشت‌خواران مشاهده می‌شود. در این مناطق ساس‌ها (bug) خیلی زیاد هستند. محققین طی تحقیقات مداوم در دستگاه گوارش ساس‌ها و در مدفوع‌شان انگل را جدا کردند. انگل از طریق مدفوع ساس منتقل می‌شود. انگل‌ها بر خلاف تریپانوزوماهای آفریقایی Salivarian نیستند یعنی از بزاق حشره ناقل منتقل نمی‌شوند و Stercorarian هستند بدین معنی که از طریق مدفوع حشره ناقل منتقل میشوند.

چرخه زندگی: انگل به وسیله ساس‌ها که شب‌ها خون‌خواری می‌کنند بلعیده می‌شود. ساس‌ها شدیداً به نور حساس هستند و معمولاً در شکاف‌های چوبی زندگی می‌کنند و خیلی هم به قحطی مقاومند یعنی اگر چند ماه خون به آنها نرسد می‌توانند زنده بمانند. انگل وارد روده ساس می‌شود و در روده به فرم شماره 3 تبدیل می‌شود تکثیر

شده و به انتهای روده وارد شده و دوباره به فرم Metecyclic trypomastigote تبدیل شده و از مدفوع دفع می‌شود.

ساس‌های Triatomine bugs در هنگام خون‌خواری نوعی ماده ضد انعقاد ترشح می‌کنند تا بتوانند راحت خون بخورند و بزاقشان یک حالت ضد درد و بی‌حس کننده هم دارد و فرد در حالت خواب متوجه نیش ساس نمی‌شود. خون‌خواری آنها 20-30 دقیقه طول میکشد و در همان مدت مدفوع هم می‌کنند و مدفوع با محل زخم در تماس قرار می‌گیرد و Metecyclic trypomastigote ها وارد میزبان مهره دار می‌شوند. ممکن است راههای انتقال دیگری هم باشد مثلاً در دباغی پوست حیوانات در قصابی‌ها اگر دستشان زخم باشد آلوده می‌شوند و در هنگام زایمان هم اگر Placenta زخم داشته باشد ممکن است Trypanosome از طریق جفت به جنین منتقل شود. انگلها پس از ورود به بدن انسان و حیوانات در داخل خون انسان تکثیر نمی‌شوند (برخلاف نوع آفریقایی) و برای تکثیر وارد بافت‌های دیگر می‌شوند و از جمله به سلولهای بافت‌های کبدی و ماهیچه قلبی وارد می‌شوند و در آنجا Polymorphism انجام می‌دهند، یعنی ابتدا به فرم شماره 1 یا اماستیگوت تبدیل می‌شوند و شروع به تکثیر می‌کنند. چنین سلول مملو از انگل را اصطلاحاً کیست کاذب یا Psuedocyst مینامند. سپس انگلها به فرم شماره 2، 3 و 4 تبدیل می‌شوند و سلول را پاره می‌کنند و به بیرون می‌آیند. چون انگل به هر چهار فرم وجود دارد، اصطلاح Polymorphism به آن اطلاق می‌شود.

علائم بیماری شاگاس: Chagoma (ضایعه پوستی) که در محل گزش ساس ایجاد میشود. تورم غدد لنفاوی، ادما در ناحیه صورت و اطراف چشم به صورت یک طرفه همراه با conjunctivitis که اصطلاحاً به آن Romana sign می‌گویند. غدد اشکی چشم ممکن است ترشحات زیادی داشته باشد که Occuloglandular syndrom نام دارد. درد ماهیچه‌ای، خونریزی‌های داخلی، طحال حساس شده، و تب در این بیماری ملاحظه میشود.

عوارضی که در فرم مزمن بیماری پیش می‌آید شامل: بزرگی قلب (Cardiomegally) Megaesophagus, megacolon است. علت عوارض معروف به مگا تخریب اعصاب اتونامیک است. مثلاً در دستگاه گوارش، حرکات دودی روده مختل شده، غذا انبار شده و Megacolon ایجاد می‌شود. روش‌های پیشگیری شامل مبارزه با ساس‌ها، آموزش بهداشت، تبدیل خانه‌های چوبی به غیر چوبی و دور کردن جنگل‌ها از مناطق روستایی است. درمان آن با داروی Nifurtimox است.

تشخیص: با روش میکروسکوپی تهیه Thin smear و Thick smear است که انگل در خون مشاهده می شود و در محیط های 3N می توان انگل را کشت داد و روش های سرولوژیک و IFA هم کاربرد دارد.

2-جنس لیشمانیا: دهها گونه را در خود جای میدهد و عامل طیف وسیعی از بیماریها موسوم به لیشمانیوزها است.

لیشمانیوز Leishmaniasis

لیشمانیوز توسط اداره بیماریهای واگیر وزارت بهداشت به عنوان مهم ترین بیماری قابل انتقال به انسان در ایران معرفی شده است. این بیماری در فرم جلدی ضایعات پوستی بد شکل و به اصطلاح عامه **سالک** ایجاد می کند. لیشمانیوز یا لیشمانیازیس اسم علمی این بیماری است. می تواند به شکل های مختلفی باشد:

1- شکل پوستی:

Cutaneous leishmaniasis (CL):

Simple

Diffuse

CL اغلب به صورت زخمهای ساده است ولی در برخی انواع منتشره میشود (DCL)

2- Mucocutaneous leishmaniasis (MCL)

در این حالت علاوه بر صدمه به درم، به مخاط هم صدمه می رسد. به عنوان مثال مخاط بینی، لبها، چشم، دستگاه گوارش درگیر می شود.

3- Visceral leishmaniasis (VL)

در زمانی است که انگل وارد سیستم ماکروفاژی می شود. شامل: طحال، کبد، مغز استخوان و غدد لنفاوی که نقاط حساسی هستند در نتیجه نوع VL می تواند کشنده باشد. گر چه MCL (نوع مخاطی) هم در صورت درمان نشدن به علت بستن حلق می تواند موجب مرگ شود.

میزبانان:

تقسیم‌بندی قبلی که برای میزبانان گفته شد برای انگل‌هایی بود که تقسیم جنسی داشتند که به میزبانی که در آنها تقسیم جنسی صورت می‌گرفت میزبان نهایی و آنهایی که انگل در آنها تقسیم غیر جنسی انجام می‌دهد میزبان واسطه بودند. اما برای انگل‌هایی که در کل تقسیم جنسی ندارند یا وجود آن درهاله‌ای از ابهام است، از نوع دیگر تقسیم‌بندی به عنوان مثال میزبانان مهره‌دار یا بی‌مهره استفاده می‌شود. اخیراً شواهدی از وجود تقسیم جنسی در میزبان بی‌مهره در لیثمانیا گزارش شده است.

میزبانان لیثمانیا به دو دسته تقسیم می‌شوند:

1- مهره‌داران: شامل انسان، گوشت‌خواران و جوندگان.

2- بی‌مهره‌گان: پشه‌ی لوتزومیا *Lutzomia* (در دنیای جدید) پشه‌ی فلباتوموس *Phlebotomus* (در دنیای قدیم) این دو پشه از یک راسته هستند و در شرایط مرطوب خاک رشد می‌کنند. به همین دلیل به آنها *Sand fly* یا پشه خاکی گفته می‌شود.

نکته: به قاره‌ی آمریکا به خاطر کشفش پس از قاره‌های دیگر دنیای جدید و به قاره‌های پیش از کشف آمریکا دنیای قدیم می‌گویند.

حشرات ممکن است *Complete metamorphosis* یا *Incomplete metamorphosis* داشته باشند. یعنی دگر دیسی کامل یا ناقص داشته باشند.

در دگر دیسی ناقص هنگامی که حشره‌ی بالغ تخم‌گذاری می‌کند یک حشره شبیه حشره‌ی بالغ از تخم بیرون می‌آید و رشد می‌کند. (مثل ملخ یا سوسک). در دگر دیسی کامل از داخل تخم لارو خارج می‌شود. لاروها پس از تغذیه دور خود پیلای بوجود می‌آورند و به شفیره تبدیل می‌شوند. پس از آن از داخل شفیره پشه بالغ خارج می‌شود مثل پشه آنوفل (میزبان نهایی بیماری مالاریا) و فلباتوموس‌ها (ناقل بیماری لیثمانیوز). آنوفل برای انجام سیر تکاملی خود نیاز به آب فراوان مثل آب‌های راکد، باتلاق‌ها و ... دارد. در مورد فلباتوموس هر جایی با رطوبت کم می‌تواند محل رشد آن باشد. برای مثال سقف آشپزخانه یا حمام، تنه‌ی درختان، دیواره‌ی غارها، لانه جوندگان. یکی از مناسب‌ترین مکان‌ها لانه‌ی جوندگان است چون هم رطوبت وجود دارد و هم می‌توانند از خون جونده تغذیه نمایند. در این پشه‌ها هم همچون آنوفل تنها ماده‌ها خون‌خوارند. علت آن هم این است که بتوانند سیکل اووژنز خود را تکمیل کنند. بنابر این پشه‌های نر خرطوم‌شان برای خون‌خواری تکوین پیدا نکرده اما ماده‌ها خرطوم‌شان برای خون‌خواری تکوین پیدا کرده، پشه نر از شیرهی گیاهان و پشه‌ی ماده از خون و شیرهی

گیاهان هر دو استفاده می‌کند. اگر جوندگان آلوده باشند یا در محلی سگ نگهداری شود که آلوده باشد این پشه‌ها (ماده‌ها) با تغذیه از خون آنها آلوده می‌شوند. انگل را به سمت انسان می‌آورند.

چرخه‌ی زندگی تک یاخته لیشمانیا:

لیشمانیا به دو شکل است:

شکل شماره‌ی 1 و 2 یعنی: Amastigote (Leishman body) و Promastigote (Leptomonad) و شکل سه و چهار یعنی Epimastigote (chritidia) و Trypomastigote (Trypanosoma) را ندارد.

Promastigot در میزبان بی‌مهره یعنی پشه و Amastigot در میزبان مهره‌دار مثل انسان، سگ و جوندگان وجود دارد.

در مورد لیشمانیوز پوستی انگل به صورت Amastigote داخل زخم‌هاست. اگر از کناره‌ی زخم نمونه‌برداری شود با رنگ‌آمیزی آنها را می‌توان زیر میکروسکوپ با اندازه‌ی حدود 3 تا 4 میکرونی‌شان دید یعنی کوچکتر از گلبول قرمز (7 میکرون).

هنگامی که پشه‌ها کنار زخم مشغول خون خوردن می‌شوند، Amastigot از زخم مهره دار وارد دستگاه گوارش می‌شود. ممکن است از فردی که مبتلا به لیشمانیوز مخاطی است خون بخورد که آن هم به همین منوال است. اما در فرم احشایی انگل در خون هست و از هر جای بدن که خون بخورد انگل را وارد دستگاه گوارش می‌کند. انگل در دستگاه گوارش پشه به فرم Promastigote تبدیل می‌شود و در روده پشه از طریق تقسیم دوتایی (Binary fission) تعدادش زیاد می‌شود. سپس وارد خرطوم پشه می‌شود اما بر خلاف پشه‌ی آنوفل که انگل وارد غده‌ی بزاقی می‌شد، در پشه‌های خاکی انگل وارد غده‌ی بزاقی نمی‌شود. پشه در قبل از خون خوردن بزاق را ترشح می‌کند که از محتویات آن آنزیم الاستاز است که باعث نازک شدن پوست می‌شود. همراه بزاق انگل‌ها (فرم پروماستیگوت) با نیش وارد بدن فرد می‌شوند. در این جا سایت فعالیت انگل یک سایت اختصاصی است یعنی ماکروفاژها. انگل وارد ماکروفاژها می‌شود و سلاحهای کشنده انرا غیر فعال میکند. انگل داخل ماکروفاژ مستقر می‌شود. انگل در داخل ماکروفاژ از شکل پروماستیگوت به اماستیگوت تبدیل میشود وبا روش تقسیم دوتایی تقسیم می‌شود وقتی که ماکروفاژ پر می‌شود، در اثر فشاری که ایجاد میکند ماکروفاژها پاره شده و انگلها بیرون می‌ریزند و هر کدام وارد ماکروفاژهای دیگر می‌شود. در پوست در محلی که گزش رخ داده اگر Cutaneous Leishmaniasis (CL) داشته باشیم، ما تکثیر پلازما سل‌ها، لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها را خواهیم داشت.

همچنین علاوه بر تکثیر، تخریب سلول‌های دفاعی را هم خواهیم داشت که آنزیم‌های آنها بیرون می‌ریزند. در نتیجه اینجا یک ضایعه ایجاد می‌شود که در ابتدا شبیه پاپول است و یواش یواش بزرگ می‌شود که نه خارش و نه درد دارد. که اگر یک پشه از آن زخم خون بخورد دوباره چرخه تکرار می‌شود و Amastiothe که در انسان بود در میدگات ناقل به Promastigote تبدیل شده و دوباره چرخه‌ای که گفتیم تکرار می‌شود.

نکته: لیشمانیازیس یک بیماری زئونوز است. یعنی بین انسان و حیوان هر دو وجود دارد.

عوامل ایجاد کننده‌ی Leishmaniasis در ایران و جهان:

به طور کلی 88 کشور در دنیا از جمله ایران اسیر این بیماری هستند. در واقع ایران یکی از کانون‌های اندمیک Leishmaniasis در دنیا است به خصوص نوع پوستی آن یعنی CL یا Cutaneous Leishmaniasis.

عوامل ایجاد کننده‌ی CL در دنیای جدید و قدیم با هم فرق می‌کنند. در دنیای قدیم مهمترین عوامل ایجاد CL اول از همه *L. tropica* بعد *L. major* و بعد از آن *L. aethiopica* می‌باشد. اما عوامل ایجاد کننده‌ی Leishmaniasis در دنیای جدید تعداد زیادی انگل هستند که مهمترین آنها یعنی *L. mexicana* و *L. braziliensis* بحث می‌شوند. خود *L. mexicana* در واقع سر گروه یک دسته‌ای است که لیشمانیوز پوستی و پوستی منتشره در دنیای جدید ایجاد می‌کند. *L. braziliensis* در دنیای جدید ایجاد MCL (Mucocutaneous Leishmaniasis) می‌کند *L. aethiopica* در دنیای قدیم پوستی منتشره (DCL) و CL می‌دهد.

در دنیای قدیم دو تا گونه که خیلی مهم است و در ایران و کشورهای مجاور ایران وجود دارد یکی *L. tropica* و دیگری *L. major* می‌باشد. اگر نگاهی به ایران و کشورهای مجاور بیندازید همگی به این دو انگل آلودگی دارند از جمله افغانستان و پاکستان در شرق و روسیه و جمهوری‌های روسیه که از روسیه منشعب شده‌اند در شمال و آذربایجان و ترکیه و عراق و کویت و همه‌ی کشورهای حوزه‌ی خلیج فارس (یمن، امارات، بحرین و ...) آلوده هستند.

در لیشمانیا و انگل‌های داخل سلولی مطالعات وسیعی که انجام شده نشان داد که این انگل‌ها صد در صد از بدن پاک نمی‌شوند و در یک نقطه خفته می‌شوند اما سیستم ایمنی بدن را مرتباً در حالت تحریک نگه می‌دارند بنابراین این تا زمانی که انگل هست مصونیت دائم اتفاق می‌افتد. اما گاهی اوقات ممکن است بیماری عود کند و فرد دوباره لیشمانیوز بگیرد مثلاً در افرادی که قبلاً به لیشمانیا آلوده شده‌اند و بعداً به علت ابتلا به ایدز سیستم ایمنی در آنها ضعیف شده است در این حالت در محل Scar زخم مجدد تشکیل می‌شود که این را در شکل‌های مختلف

می‌بینیم مثلاً در فرم‌های لوپوئیدی به این صورت است که زخم‌ها خوب می‌شود و جای Sacar آن در صورت می‌ماند و معمولاً در بهار هر سال یدر اطراف اسکار جوشهای نرمی موسوم به Apple gelly granules تشکیل می‌شود که به آن لیشمانیای عود کننده می‌گویند که بیشتر در *L. tropica* اتفاق می‌افتد.

L. major در ایران خیلی غالب است. زمانی این بیماری فقط در ترکمن صحرا و اصفهان وجود داشت ولی الان در کل کشور به جز در یکی دو تا از استان‌های شمال کشور که هنوز اهمیت پیدا نکرده این بیماری را داریم.

L. major وابسته به کانون‌های جونده است که در همه جای کشور ما وجود دارد. هر مزرعه‌ای که می‌بینید و رطوبتی در آن وجود دارد جوندگان در آن لانه می‌کنند. لانه‌های جوندگان به موازات جاهایی که رطوبت وجود دارد جلو می‌رود. در بعضی از جاها یک سدی از درخت‌ها را می‌کارند یا کنار جاده یا برای مرزبندی مزرعه یا جلوگیری از پیشروی کویر مثلاً کویر کاشان، یک نوع درختی به نام طاق وجود دارد که در مرزی که کویر جلو آمده و مقداری عقب‌تر آن را می‌کارند تا جلوی پیشروی کویر گرفته شود ولی ریشه این درختان رطوبت را جذب می‌کند و محل مناسبی را برای تشکیل لانه جونده ایجاد می‌کند. این لانه‌ها همگی به هم راه دارند.

L. major ایجاد زخم‌های نوع روستایی می‌کند زیرا جوندگان مخزن آن هستند که در مناطق روستایی آنها را داریم. نوع زخمی که ایجاد می‌کند CL است و این زخم‌ها دارای ترشحات زیادی هستند به همین دلیل به آنها زخم‌های مرطوب می‌گویند (wet, moist). به علت رطوبت بالا عفونت‌های باکتریایی و قارچی بر روی آن سوار می‌شود پس عفونت ثانویه داریم لذا زخم طولانی می‌شود چون در روستا بچه‌ها با خاک بازی می‌کنند زخم‌ها به خاک آلوده می‌شود، در این انگل تعدد زخم‌هم ملاحظه می‌شود و گاه بعضی افراد تا صد ضایعه روی بدنشان ایجاد می‌شود.

- سربازانی که دچار زخم هستند و به خانه‌ی خود باز می‌گردند زخم‌هایشان به منشا یک کانون آلودگی برای شهرشان تبدیل می‌شود.

- زخم‌ها Volcano shape اند یعنی شبیه کوه آتشفشان هستند یعنی یک دهانه فعال دارند و یک بخش مخروطی که گسترش می‌یابد.

- هرگز نباید از روی زخم‌های Volcano و شواهد اپیدمیولوژی قضاوت کرد که با چه انگلی رو به رو هستیم بلکه باید کاراکتریزیشن مولکولی هم انجام داد.

- این زخم‌ها معمولاً یک تا سه سانتی‌متر قطر دارند . دوره کمون بیماری در لیشمانیا ماژور خیلی کوتاه است یعنی از زمانی که گزش پشه اتفاق می‌افتد بین پانزده روز تا یک ماه بعد زخم ایجاد می‌شود. یک جوش کوچک ایجاد می‌شود و بعد از اینکه زخم ایجاد شد یک تا سه سانتی‌متر بزرگ می‌شود حدوداً چهار تا شش ماه بعد آهسته آهسته شروع می‌کند به خوب شدن پس هم دوره کمون و هم Duration بیماری کوتاه است. زخم‌های روستایی بدتر از نوع شهری است.

- در *L. major* چون جوندگان مخزن هستند به Zoonotic معروف است و عامل Zoonotic (ZCL) Cutaneous Leishmaniasis می‌باشد. مخزن آن موش‌های صحرایی است از جمله در ایران که موشی است به نام *Rhombomys opimus* و موش *Tatera* و وکتور آن در ایران *Phelebotomus papatasi* شناخته شده است.

- دانستن این مخازن و همچنین Lifecycle و اهلی و وحشی بودن و فاصله تا اماکن انسانی و ... برای کنترل نقش حیاتی دارند.

- اما *L. tropica* عامل زخم‌های خشک و نوع شهری است یعنی ترشحات ندارد. پس به Dry form معروف است. اما علیرغم اینکه انسان مخزن اصلی این بیماری است، گاهی اوقات سگ‌ها هم می‌توانند به نوع شهری مبتلا شوند و مخزن گردند. دوره کمون بیماری طولانی‌تر است (بین چهار تا شش ماه).

- این زخم‌ها تا فصل فعالیت پشه‌ها در سال بعد باقی می‌ماند یعنی دوره بیماری حدود یک سال است به همین دلیل به این بیماری سالک هم گفته می‌شود، که بطور اشتباه پزشکان به همه‌ی انواع سالک می‌گویند ولی از لحاظ علمی سالک به نوع شهری گفته می‌شود و بکار بردن سالک احشایی و سالک خشک و سالک مرطوب غلط مصطلح است. در زمان ابوعلی سینا به آن زخم‌های جیرونیه گفته می‌شد (نام‌های دیگر: Oriental sore یا زخم شرقی، جوش بغداد، جوش دهلی) و چون مخزن اصلی آن انسان است ایجاد

ACL (Anthroponotic Cutaneous Leishmaniosis) می‌کند. معمولاً زخم‌ها یک تا سه سانتی‌متر است و وکتور آن در ایران *Ph.sergenti* است.

- سگ مخزن ثانویه محسوب می‌شود.

- اگر در ذهن خود تحلیل داشته باشید علت ACL بودن را متوجه می‌شوید. معمولاً فصل فعالیت پشه‌ها چه موقع است؟ در فصل بهار پشه‌های آیند روی زخم افراد و خون‌خواری می‌کنند و آلودگی وارد بدن پشه می‌شود و

وقتی وارد بزاق آنها شد با نیش زدن یک فرد سالم او را مبتلا می کنند و این فرد شش ماه بعد دچار زخم می شود زیرا دوره کمون طولانی است. زخمها تا سال بعد فصل فعالیت پشه ها باقی میمانند و بیمار منبع الودگی میشود. - نوع اتیوپایی در قاره آفریقا در منطقه ی حبشه و اتیوپی و ... وجود دارد. زخمها لوکالیزه هستند و گاهی نیز منتشر می شوند و عامل CL و DCL در دنیای قدیم است.

- در دنیای جدید *L. mexicana* را داریم که یک complex است یعنی شامل انگل های زیادی است. ولی معمولاً ایجاد CL دنیای جدید کرده و توسط *Lutzomia* ها منتقل می شود. به زخم های آن چیکلو آلسر گفته می شود که ترجمه ی آن می شود زخم های سقزی زیرا مردم آمریکای جنوبی قبلاً فکر میکردند عامل بیماری آنان صمغ درختان جنگلی است که جمع آوری آن یکی از شغل های پر سود است. این بیماری زئونوز است و تعداد زیادی از جانوران در آمریکای جنوبی از جمله آرمادیلو، راکون، کیسه داران، سگ، گربه و ... ممکنه به این بیماری آلوده باشند. پشه های *Lutzomia* انگل را از روی سگ و گربه و حیوانات دیگر بر می دارند می آورند روی انسان. در ابتدا که هنوز عامل بیماری کشف نشده بود مردم به اشتباه فکر می کردند که صمغ درختان که به آنها می چسبد باعث این زخمها شده در صورتی که انگل از حیوانات منشأ گرفته است.

- *L. braziliensis* ایجاد لیشمانیوز مخاطی می کند. (Mucocutaneous Leishmaniasis) و اصطلاحاً به این بیماری اسپاندا می گویند که اسمی محلی می باشد و زخم هایی شبیه جذام ایجاد می کند که فرد را خیلی بد شکل می کند و میتواند کشنده باشد. مثلاً سقف دهان را سوراخ و یا مخاطات و زبان و حلق و چشم و ... را نابود می کند. طبق مطالعات انجام شده در ایران از اواخر سال 2013 مواردی از مخاطی گزارش شده است و عواملش نیز عمدتاً *L. major* و به ندرت ل. تروپیکا بوده است.

لیشمانیوز احشائی (VL) Visceral Leishmaniasis: که به دو دسته تقسیم می شود:

الف- لیشمانیوز احشائی دنیای قدیم که دو گونه زیر آنرا ایجاد میکنند:

1) *Leishmania donovani* عامل کالآزار هندی

2) *Leishmania infantum* عامل کالآزار مدیترانه ای

ب- لیشمانیوز احشائی دنیای جدید که گونه زیر آنرا ایجاد میکنند:

2) *Leishmania chagasi*: که برخی محققان آنرا یکی از سویه های ل. اینفانتوم میدانند

در سال 1900 هندی‌ها مستعمره انگلیس بودند و در آن زمان در هند در منطقه‌ای به نام Dum-Dum در نزدیکی کلکته نوعی بیماری قدیمی وجود داشت که همراه با تب شدید بود. علامت مشخص آن تب دارای یک یا دو پیک روزانه بود که آن را Dum-Dum fever یا کالا آزار می‌گفتند. کالا آزار به معنای بیماری سیاه است. علت این نامگذاری به علت مرگ و میر بالای بیماری (نزدیک به 70% مرگ و میر) یا ضایعات پوستی سیاه رنگ در افراد بود. در سال 1900 یک پزشک انگلیسی به نام Leishman از طحال سربازی که در اثر تب کالا آزار فوت کرده بود، نمونه‌گیری کرد و در داخل طحال او اجسامی را پیدا کرد که حالت گرد داشت و دو نقطه درون آن بود که بعدها مشخص شد یکی از این دو نقطه هسته و دیگری Kinetoplast است. در سال 1903 فردی به نام Charles Donovan از طحال سربازی که در اثر بیماری مرده بود، نمونه‌گیری کرد و همان مشاهدات Leishman را داشت که نهایتاً به این اجسام پیدا شده Leishman Donovan bodies گفتند. لیشمانیا دونووانی از خانواده‌ی Trypanozomatidae است که عامل کالا آزار در هندوستان می‌باشد. بعدها متوجه شدند که کالا آزار در منطقه آمریکا و منطقه مدیترانه در آسیا نیز وجود دارد که خصوصیات آن متفاوت است. کالا آزار مدیترانه‌ای بیشتر، بچه‌های 2-5 ساله (*L. infantum*) را درگیر می‌کند اما کالا آزار هندی تمامی سنین را شامل می‌شود. به عامل کالا آزار آمریکایی *L. chagasi* گفته می‌شود.

VL طیفی از علائم دارد که ممکن است Asymptomatic باشد یا علائم خیلی شدید باشد و باعث مرگ و میر شود. در افراد با نقص سیستم ایمنی این ضایعات شدیدتر است. هم انگل و هم پاسخ‌های ایمنی میزبان در سیستم احشایی باعث ایجاد علائم می‌شود.

VL نوع هندی از Asymptomatic شروع شده تا یک سری علائم شاخص. Incubation period آن دو تا چهارماه است و معمولاً reservoir آن انسان است. در منطقه هندوستان Reservoir حیوانی دیده نشده است. اما اخیراً در پاکستان و عربستان و یمن نوعی reservoir حیوانی هم پیدا شده است. اما هندوستان فقط reservoir انسانی دارد و Anthroponotic است و کتور آن *ph. argentipes* است.

علائم آن شامل تب و لرز با یک تا دو پیک روزانه و بی‌قراری است که ممکن است با مالاریا اشتباه شود. طحال بزرگ می‌شود. فرد دچار لاغرگی و muscle wasting می‌شود، کبد بزرگ می‌شود و افراد در طی 2 تا 3 سال می‌میرند.

گاهی مواقع بیماری شدیدتر است و ظرف مدت 6 تا 12 ماه فرد را از پا در می‌آورد که هم به سیستم دفاعی و هم به سویه انگل بستگی دارد. چون این انگل در مغز استخوان است، روی stem cell ها اثر می‌گذارد و ترومبوسیتوپنی ایجاد می‌شود در نتیجه عامل انعقادی کاهش پیدا می‌کند و خونریزی‌های داخلی ایجاد می‌شود

که همین عامل باعث مرگ و میر می‌شود. عامل دیگر این است که با ایجاد خونریزی، عواملی مانند باکتری‌ها و قارچ‌ها بر روی زخم سوار شوند در نتیجه عفونت ثانویه ایجاد می‌شود که این عفونت ثانویه هم می‌تواند موجب مرگ و میر شود. پزشک با دیدن علائم دستور می‌دهد که از مغز استخوان نمونه‌گیری شود (از مغز استخوان‌های پهن) که با سرنگ‌های مخصوص نمونه‌گیری می‌شود و به آزمایشگاه فرستاده می‌شود و اگر اجسام *amastigote* دیده شود، مشخص می‌شود که لیشمانیا است اما نوع آن قابل تشخیص نمی‌باشد مگر با روش‌های مولکولی. پزشک با دیدن نمونه جدا شده از مغز استخوان، درمان نوع کالا آزار را آغاز می‌کند. در مورد *L. donovani* 5 تا 10 درصد افرادی که بیماری‌شان بهبود پیدا می‌کند، ضایعاتی بر روی پوست‌شان ایجاد می‌شود که به آن **post kala azar dermal Leishmaniasis (PKDL)** می‌گویند که اگر از این ضایعات نمونه برداری شود، اجسام لیشمن دیده می‌شود که حالتی ایجاد می‌شود شبیه به بیماری جذام PKDL. عمدتاً در نوع هندی دیده می‌شود.

علائم دیگر *L. donovani* شامل تورم غدد لنفاوی، کم خونی، یرقان و اختلالات کبدی است.

L. infantum بیشتر در بچه‌های 2-5 ساله در منطقه مدیترانه مشاهده می‌شود و بر خلاف *L. donovani* مخزن آن بیشتر سگ‌ها هستند و انسان میزبان تصادفی کالا آزار ناشی از *L. infantum* است. میزبان اصلی آن، سگ‌ها هستند. محققان دریافته‌اند که اگر واکسنی علیه سگ پیدا کنند، بیماری در انسان هم کنترل می‌شود و لازم به تزریق واکسن به انسان نیست. وکتور این بیماری در ایران *Phlebotomus major* است. علائم آن شبیه کالا آزار هندی است مخصوصاً در بچه‌ها و 70-80٪ باعث مرگ و میر می‌شود. زمانی که داروهای گلوکانتیم یا آنتیموان پنج ظرفیتی کشف شد، شاهد کاهش شدید مرگ و میر بودیم اما اخیراً در مقابل ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی نوعی مقاومت ایجاد شده است.

کانون‌های بیماری در ایران در اردبیل و دشت مغان است و در منطقه‌ای به نام کلیبر در تبریز هم کانون اندمیک بیماری شناخته شده است و در استان فارس در عشایر فیروزآباد دیده می‌شود و همچنین در داراب و نورآباد و بوشهر و یاسوج هم کالا آزار مشاهده شده است. در اروپا گربه هم به عنوان مخزن مطرح شده است اگر زمانی *Phlebotomus*‌هایی که از گربه خون‌خواری می‌کنند برای خون‌خواری از انسان سازگاری پیدا کنند، این می‌تواند نوعی فاجعه باشد چون در مناطق شهری تماس انسان با گربه نسبت به سگ بیشتر است.

طبق آمارهای رسمی در دنیا 350 میلیون در معرض **Leishmaniasis** چه نوع احشایی چه نوع پوستی هستند که 12 میلیون نفر آلودگی داریم و 2 میلیون آلودگی سالیانه که از این 2 میلیون، 500 هزار تا نوع کالا آزار است و این به خصوص در افراد مبتلا به ایدز اهمیت دارد.

در بروز بیماری کالا آزار، عللی که اکولوژی محیط را تغییر می‌دهد می‌تواند مؤثر باشد. نزدیک شدن خانه‌های شهری به جنگل‌ها، نزدیک شدن به کانون‌های جونده و ورود کانون‌های جونده به شهرها می‌تواند در ایجاد بیماری اثر داشته باشد.

در کنترل بیماری Leishmaniasis، باید کانون‌ها و مخازن و ناقلین شناسایی شوند و بهترین روش برای مبارزه شناخته شود. با توجه به طول پروزا پشه خاکی از روی لانه‌های جونده به انسان که 500 متر است، باید لانه کوبی کرد و آنها را به عقب برد. در مورد سگ‌ها نیز باید آموزش داده شود که مرتباً چک شوند.

یکی از مشکلاتی که در قرن 21 خیلی بروز کرده co-infection بین HIV, Leishmania است. چون انگل لیشمانیا در بدن باقی می‌ماند بنابر این اگر ایدز ایجاد شود، ممکن است بروز کند.

تشخیص نوع پوستی به این صورت است که نمونه از لبه ملتهب ضایعه پوستی گرفته می‌شود سپس با گیمسا رنگ می‌شود یا کشت داده می‌شود. در مورد VL تشخیص parasitologic این است که از مغز استخوان نمونه برداری شده، یک اسمیر تهیه می‌کنیم سپس رنگ آمیزی می‌کنیم. گاهی اوقات انگل در خون هم دیده می‌شود

درمان Leishmaniasis ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی است به نام Pentostam و Glucantim اخیراً به دلیل مقاومت ایجاد شده در برابر این دارو و مشکلاتی که در تزریق این دارو وجود دارد کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. مثلاً داروی Glucantim را باید 20 روز اطراف زخم تزریق کرد که خیلی دردناک است و همچنین روی منحنی الکتروکاردیوگرام قلب هم اثر می‌گذارد و اثرات جانبی دارد. اخیراً متوجه شده‌اند که کسانی که مبتلا به سرطان هستند اگر داروی ضد سرطان به نام Miltefosine را به آنها تجویز کنند، در کسانی که هم سرطان و هم کالا آزار دارند، کالا آزارشان بهبود پیدا می‌کند. این دارو هم در مورد نوع احشایی و هم نوع پوستی مورد استفاده قرار می‌گیرد. داروهای دیگر هم هستند که اثرات جانبی زیادی دارند مانند Amphotericine B که یک داروی ضد قارچی است که برای کالا آزار خیلی خوب جواب می‌دهد منتها باید کلیه‌های فرد مرتباً چک شود که اثرات منفی روی کلیه فرد نگذارد. در مورد نوع پوستی روش‌های دیگری هست به نام Cryotherapy که از ازت مایع که -196°C برودت دارد استفاده می‌شود. پزشک پنبه‌ای را به ازت مایع یا CO_2 خشک که -76°C است آغشته می‌کند و خیلی آرام روی زخم می‌گذارد و این کار چند روز بعد تکرار می‌شود. در اکثر موارد، بیماران با این روش بهبود پیدا می‌کنند. در این نوع درمان به علت خطرات ناشی از ازت مایع و سوزاننده بودن آن لازم است درمانگر دوره آموزشی لازم را دیده باشد. روش دیگری وجود دارد به نام Heat therapy که یک محقق

آمریکایی نوعی المنت را طراحی کرده که حدود 50°C حرارت دارد و ادعا شده که موثر است.
با تشکر