

تاریخچه مالاریا (malaria) وانگل‌های مالاریا (malaria parasites)

گردآوری و تألیف: دکتر احمد مردانی، استادیار مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون

مقدمه

مالاریا یکی از شایع‌ترین عفونت‌های انسانی با انتشار جهانی است، به طوری که بیش از ۴۰ درصد جمعیت دنیا در مناطق مالاریا خیز زندگی می‌کنند و در معرض ابتلا به این بیماری قرار دارند. با وجود پیشرفت‌های قابل‌ملاحظه‌ای که طی سال‌ها در کنترل مالاریا حاصل شده است، این بیماری هنوز یک معضل جدی بهداشتی در دنیا بشمار می‌آید و بر اساس آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، در سال ۲۰۱۵ از ۹۱ کشور دنیا با بروز و شیوع مختلف گزارش شده است [۱].

انگل پلاسمودیوم (*Plasmodium*) عامل و پشه آنوفل (*Anopheles*) ماده، ناقل مالاریای انسانی بوده و تنها چهار گونه از حدود ۲۰۰ گونه پلاسمودیوم شناخته شده، به طور اختصاصی برای انسان عفونت‌زا هستند. پلاسمودیوم فالسی پاروم (*Plasmodium falciparum*) تقریباً عامل تمامی مرگ‌ومیرهای ناشی از ابتلا به مالاریای انسانی است [۲،۳].

۱. جهان

مالاریا یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده انسانی است، به طوری که این بیماری در آثار مکتوب با بیش از سه هزار سال قدمت از تمدن‌های ایران، هند، مصر و چین به خوبی شرح داده شده است [۴]. منشأ احتمالی بیماری مالاریا بایستی قاره آفریقا باشد که با مهاجرت انسان در دوران نوسنگی به آسیا و اروپا و در هزاره اول میلاد از آسیا به آمریکای لاتین انتشار یافته است [۵،۶]. واژه مالاریا از دو کلمه mal به معنی بد و aria به معنای هوا تشکیل شده است. این اصطلاح اولین بار در قرن هفدهم میلادی در ایتالیا بکار رفت که مرگ گروهی از بیماران را ناشی از بخار و بوی تعفن مناطق باتلاقی و مردابی می‌دانستند. به غیر از اصطلاح مالاریا، به این بیماری پالودیسیم (paludisme) به معنای تب باتلاقی که یک واژه فرانسوی است، تب جنگل، تب نوبه، تب و لرز، تب رومی، تب گرمسیری و تب ناشی از بخارهای متعفن (miasmatic fever) نیز اطلاق می‌شود.

اولین بار Horace Walpole کلمه malaria را در سال ۱۷۴۰ میلادی به عنوان یک لغت انگلیسی بکار برد و ظاهراً در سال ۱۸۲۷ میلادی توسط John Callaugh عملاً وارد فرهنگ زبان انگلیسی گردید [۷]. بقراط (Hippocrates) پزشک نامی یونان در قرن پنجم قبل از میلاد به رابطه تب‌های متناوب با مرداب‌ها اشاره نموده و علائم بیماری مالاریا نظیر بزرگی طحال را شرح داده است. سقراط (Socrates) فیلسوف یونانی تب‌ها را به انواع مداوم، یومیه، سه‌گانه و چهارگانه تقسیم کرد که عامل سه نوع آخر مالاریا شناخته شد. در بررسی‌های تاریخی، علت شکست ارتش آتن در محاصره بندر سسیلیان سیراکوس و علت مرگ اسکندر مقدونی (Alexandre) در سن ۳۲ سالگی، بیماری مالاریا ذکر شده است [۸].

- سال ۱۶۴۰، Huan del vego نخستین بار جوشانده پوست درخت گنه‌گنه (cinchona) را برای درمان تب مالاریایی همسر فرمانروای اسپانیایی در پرو بکار برد، گرچه بومیان کشور اکوادور سال‌ها قبل این جوشانده را برای درمان تب مورد استفاده قرار می‌دادند.

- سال ۱۶۹۶، Morton برای اولین بار تصویر بالینی مالاریا همراه با جزئیات و درمان آن با جوشانده پوست درخت گنه‌گنه را ارائه داد.
- سال ۱۷۱۷، Lancisi مالاریا را با بخارهای متصاعدشده از مرداب‌ها و باتلاق‌ها مرتبط دانست و واژه مالاریا به معنای هوای بد از آنجا نشأت گرفت.
- سال ۱۸۱۶، Gize ساختمان کریستالی کینین (quinine) را مطالعه کرد و در سال ۱۸۲۰، Caventou and Pelletier عصاره آلکالوئیدی پوست درخت گنه‌گنه یعنی کینین را استخراج کردند.
- سال ۱۸۴۷، Dempster بزرگی طحال را به‌عنوان شاخصی در اپیدمیولوژی مالاریا مطرح کرد.
- سال ۱۸۸۰، Laveran پزشک فرانسوی برای اولین بار عامل بیماری مالاریا را در گسترش خونی مرطوب یک بیمار مالاریایی در الجزایر مشاهده کرد و آن را *Oscillaria malariae* نامید.
- سال ۱۸۸۲، King پیشنهاد کرد که پشه منبع حقیقی مالاریا است.
- سال ۱۸۸۴، Marchiafava and Celli در حین بررسی گسترش‌های خونی مرطوب تعدادی از بیماران مالاریایی با لنزهای روغنی جدید، مرحله آمیوبئیدی انگل مالاریا را در داخل گلبول‌های قرمز آن‌ها مشاهده کردند و آن را پلاسمودیوم نامیدند.
- سال ۱۸۸۶، Golgi پلاسمودیوم ویواکس (*P. vivax*) و پلاسمودیوم مالاریه (*P. malariae*) را تشخیص داد و به تفصیل توصیف نمود.
- سال ۱۸۸۹، Marchiafava and Sakhorov و در سال ۱۸۹۰، Celli پلاسمودیوم فالسی‌پاروم را شناسایی و توصیف کردند.
- سال ۱۸۹۰، Grassi and Feletti توسط ویواکس توسط *Grassi and Feletti* نام‌گذاری شد.
- سال ۱۸۹۱، Romanowsky برای تشخیص انگل‌های مالاریا روش رنگ‌آمیزی پلی‌کروم (polychrome) را ابداع کرد.
- سال ۱۸۹۴، Manson تئوری انتقال مالاریا توسط پشه را مطرح نمود.
- سال ۱۸۹۷، Grassi and Feletti و پلاسمودیوم فالسی‌پاروم توسط *Welch* نام‌گذاری شدند.
- سال ۱۸۹۷، Ronald Ross وجود اووسیست‌های (oocysts) انگل مالاریا در دیواره معده پشه آنوفل ماده را مشاهده نمود و به این ترتیب انتقال مالاریا توسط پشه آنوفل را اثبات کرد.
- سال ۱۸۹۸، Bastianelli, Bignami and Grassi بررسی‌های Ronald Ross را تکمیل کردند و پشه‌های آنوفل را به‌عنوان ناقل مالاریای انسانی معرفی نمودند.
- سال ۱۹۰۰، Manson با بررسی بیماران داوطلب، تئوری انتقال مالاریا توسط پشه را تأیید کرد.
- سال ۱۹۲۲، Stephens پلاسمودیوم اوال (*P. ovale*) را تشخیص داد و نام‌گذاری کرد.
- سال ۱۹۲۸، Wingler, Schonhofer and Schuleman داروی plasmoquine را ساختند.
- سال ۱۹۳۱، James پیشنهاد کرد که اسپوروزوئیت‌ها (sporozoites) بلافاصله پس از ورود به بدن به سلول‌های رتیکولواندوتلیال و یا سلول‌های پوششی عروق موئینه حمله می‌کنند.
- سال ۱۹۳۵، داروی کلروکین (chloroquine) در آلمان ساخته شد.
- سال ۱۹۴۰، Muller مدعی شد که ترکیب DDT اثر حشره‌کشی دارد.

- سال ۱۹۴۴، Rose, Davery and Curd داروی پروگوانیل (proguanile) را برای درمان مالاریای فالسی پاروم ساختند.
- سال ۱۹۴۸، Shortt, Garnham, Covell and Shute اشکال نسجی انگل پلاسمودیوم ویواکس را شناسایی کردند.
- سال‌های ۱۹۴۹، Shortt و همکاران و ۱۹۵۲، Jeffery و همکاران اشکال نسجی پلاسمودیوم فالسی پاروم و در سال‌های ۱۹۵۴ و ۱۹۵۹ اشکال نسجی پلاسمودیوم اوایل و پلاسمودیوم مالاریه به ترتیب توسط Garnham و همکاران و Bray شناسایی شد.
- سال ۱۹۵۰، Elderfiell داروی پریماکین (primaquine) را ساخت.
- سال ۱۹۵۰، برنامه ریشه‌کنی مالاریا در چهاردهمین مجمع سازمان بهداشت جهانی (WHO) مطرح و تصویب گردید.
- سال ۱۹۵۵، سازمان بهداشت جهانی برنامه ریشه‌کنی مالاریا را برای کنترل ناقلین و از بین بردن انگل‌های مالاریا در مناطق مالاریاخیز عملاً شروع کرد.
- سال ۱۹۶۱، اولین گزارش مقاومت پلاسمودیوم فالسی پاروم به کلروکین از کلمبیا منتشر شد.
- سال ۱۹۶۸، به دلیل مقاوم شدن پشه‌های آنوفل به DDT و پلاسمودیوم فالسی پاروم به کلروکین شکست برنامه ریشه‌کنی مالاریا رسماً اعلام گردید.
- سال ۱۹۷۶، Trager and Jensen کشت مداوم انگل پلاسمودیوم فالسی پاروم را در محیط کشت RPMI 1640 راه‌اندازی کردند.
- سال ۱۹۷۸، Aikawa مکانیسم نفوذ مروزوئیت به داخل گلبول‌های قرمز را اثبات کرد.
- سال ۱۹۸۲، Bray and Garnham تئوری خود را مبنی بر باقی ماندن تعدادی از اسپوروزوئیت‌ها در کبد به‌صورت خفته (hypnozoites) و بروز عود (relapse) را پس از یک‌صد سال از کشف انگل مالاریا مطرح کردند.
- سال ۱۹۸۳، DNA و mRNA پلاسمودیوم فالسی پاروم به داخل باکتری اشرشیا کلی (*Escherichia coli*) کلون شد.
- سال ۱۹۸۷، DNA نوترکیب و پروتئین سنتتیک اسپوروزوئیت پلاسمودیوم فالسی پاروم (SPf66) ساخته شده توسط Patarroyo به‌عنوان واکسن مالاریا مورد آزمایش قرار گرفت.
- سال ۱۹۹۲، بررسی‌های فیلدی واکسن تهیه‌شده از مراحل غیرجنسی و اسپوروزوئیتی آغاز گردید.
- سال ۱۹۹۶، تعیین توالی (sequencing) ژنوم پلاسمودیوم فالسی پاروم شروع شد.
- سال ۱۹۹۸، Gardner و همکاران کروموزوم شماره دو و سال ۱۹۹۹، Bowman و همکاران کروموزوم شماره سه پلاسمودیوم فالسی پاروم را تعیین توالی نمودند.
- سال ۲۰۰۲، Hall و همکاران کروموزوم‌های شماره یک، سه تا نه و ۱۳، Gardner و همکاران کروموزوم‌های شماره دو، ۱۰، ۱۱ و ۱۴، Hyman و همکاران کروموزوم شماره ۱۲ و Gardner و همکاران ژنوم پلاسمودیوم فالسی پاروم را به‌طور کامل تعیین توالی کردند.
- سال ۲۰۰۸، تعیین توالی ژنوم کامل پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم ناولزی (*P. knowlesi*) به ترتیب توسط Carlton و همکاران و Pain و همکاران انجام شد [۹-۲۱، ۷، ۵، ۴].

بیماری مالاریا از قدیم‌الایام در ایران به‌عنوان یکی از چالش‌های مهم بهداشتی مطرح بوده و هیچ بیماری دیگری تا این اندازه زیان‌های مالی و جانی جبران‌ناپذیر به‌بار نیاورده است [۲۲]. در کتاب اوستا به تب و لرز اشاره شده است [۷] و حدود ۱۰۰۰ سال قبل بوعلی‌سینا به تب و لرز، تب نوبه و تناوب آن اشاره کرده و مدت‌زمان یک حمله مالاریا را چهار تا ۱۲ ساعت ذکر کرده است [۲۳]. مطالعه علمی مالاریا در ایران از سال ۱۳۰۰ هجری شمسی توسط Latycheve در رشت و بندر انزلی شروع شد. در سال ۱۳۰۳ دکتر Gylmore بیماری مالاریا را شایع‌ترین بیماری عفونی ایران گزارش کرد. بررسی‌های انجام‌شده بین سال‌های ۱۳۰۴ تا ۱۳۲۳ نشان داد که مالاریا در مناطق شمالی و جنوبی ایران بیشتر به‌صورت هیپراندیمیک (hyperendemic)، در فلات مرکزی و شرق کشور به‌صورت مزواندیمیک (mesoendemic) و یا هیپواندیمیک (hypoendemic) بوده است [۷].

سال ۱۳۱۲ هجری شمسی واحد مطالعات مالاریا تحت سرپرستی عمیدزاده در انستیتو پاستور ایران تشکیل شد و در ادامه، بررسی‌های جامعی هرچند به‌طور پراکنده در نقاط مختلف کشور به عمل آورد. از سال ۱۳۲۷ هجری شمسی واحد انگل‌شناسی دانشکده پزشکی تهران و سپس مؤسسه مالاریولوژی (malariaology) در مورد اپیدمیولوژی مالاریا بررسی‌های جامعی را آغاز نمودند که اساس برنامه‌ریزی مبارزه با مالاریا در ایران بر نتایج بررسی‌های مذکور استوار گردید [۲۲]. در ایران مبارزه با مالاریا از سال ۱۳۳۰ به‌طور پراکنده در برخی از مناطق مالاریاخیز کشور آغاز گردید که سبب کاهش قابل‌توجهی در میزان بروز و شیوع بیماری در برخی نقاط شد. برنامه ریشه‌کنی مالاریا عملاً از سال ۱۳۳۶ در ایران به اجرا درآمد [۲۴].

در ایران علیرغم کاهش تدریجی وسعت مناطق مالاریاخیز و میزان بروز و شیوع مالاریا، این بیماری یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشتی در جنوب و جنوب شرق کشور شامل استان‌های سیستان و بلوچستان، هرمزگان و کرمان است. در این مناطق علاوه بر ظهور پشه‌های آنوفل مقاوم به حشره‌کش‌ها و سویه‌های پلاسمودیوم فالسی‌پاروم مقاوم به کلروکین (chloroquine) و برخی داروهای دیگر، به علت وسعت و پراکندگی زیاد منطقه، تردد اتباع خارجی حامل انگل و مشکلات اجرایی در پیشگیری، مبارزه و کنترل بیماری، انتقال مالاریا همچنان انجام می‌گیرد [۲۲]. لازم به ذکر است که در سال ۲۰۱۵ فقط ۱۳۷۸ مورد ابتلا به مالاریا از ایران گزارش شده است و در حال حاضر ایران در فاز حذف (elimination) مالاریا قرار دارد [۱].

انگل‌های مالاریا (Malaria parasites)

انگل‌های مالاریا تک‌یاخته‌هایی از جنس پلاسمودیوم (*Plasmodium*) هستند که دارای دو میزبان شامل میزبان مهره‌دار (پستانداران، پرندگان و خزندگان) و میزبان بی‌مهره یا ناقل (پشه‌هایی از جنس آنوفل (*Anopheles*), کولکس (*Culex*) و آیدس (*Aedes*)) در سیر تکاملی می‌باشند. از حدود ۲۰۰ گونه پلاسمودیوم شناخته‌شده، تنها چهار گونه به‌طور اختصاصی برای انسان عفونت‌زا هستند که تقریباً عامل تمامی مرگ‌ومیرهای ناشی از ابتلا به مالاریای انسانی، پلاسمودیوم فالسی‌پاروم است [۲۴]. ناقل مالاریای انسانی، پشه‌هایی از جنس آنوفل است و عوامل آن عبارتند از [۲۶، ۲۵]:

۱. پلاسمودیوم ویواکس عامل مالاریای سه یک خوش‌خیم (benign tertian malaria)
۲. پلاسمودیوم فالسی‌پاروم عامل مالاریای سه یک بدخیم (malignant tertian malaria)
۳. پلاسمودیوم مالاریه عامل مالاریای چهار یک خوش‌خیم (benign quartan malaria)
۴. پلاسمودیوم اووال عامل مالاریای سه یک خوش‌خیم (benign tertian malaria)

پلاسمودیوم‌ها از نظر میزبان تا حد زیادی اختصاصی هستند، گرچه به‌طور تجربی می‌توان برخی میمون‌ها را با پلاسمودیوم‌های انسانی و بالعکس آلوده کرد، البته در مواردی به‌طور طبیعی آلودگی انسان به پلاسمودیوم‌های میمونی مانند پلاسمودیوم ناولزی (*P. knowlesi*)، پلاسمودیوم سینومولژی (*P. cynomolgi*) و پلاسمودیوم سیمیوم (*P. simium*) گزارش شده است [۲۷]. اگرچه تاکنون پلاسمودیوم‌های حیوانی در اپیدمیولوژی مالاریای انسانی نقشی نداشته‌اند، اما استفاده از آن‌ها به‌عنوان مدل آزمایشگاهی کمک زیادی به پیشرفت علم مالاریولوژی در زمینه‌های مختلف کرده است [۲۴]. لازم به ذکر است که از سال ۲۰۰۵ با تخریب جنگل‌ها و نزدیکی اماکن انسانی به زیستگاه میمون‌ها در آسیای جنوب شرقی به‌ویژه مالزی، اکثر موارد مالاریای گزارش شده از این کشور به علت پلاسمودیوم ناولزی بوده است.

جنس پلاسمودیوم سه زیرجنس (sub-genus) دارد که انگل‌های مالاریای انسانی در دو زیرجنس لاورانیا (*Laverania*) و پلاسمودیوم (*Plasmodium*) قرار می‌گیرند. پلاسمودیوم فالسی‌پاروم که قرابت نزدیکی با پلاسمودیوم ری‌چنوووی (*P. reichenowi*) دارد (انگل پریمات‌های عالی)، در زیرجنس لاورانیا و سه گونه دیگر در زیرجنس پلاسمودیوم قرار دارند. جایگاه انگل‌های مالاریا در طبقه‌بندی (taxonomy) تک‌یاخته‌ها به شرح زیر است [۲۵].

Kingdom *Protista*

Sub-kingdom *Protozoa*

Phylum *Apicomplexa*

Sub-phylum *Sporozoa*

Class *Sporozoea*

Sub-class *Coccidia*

Order *Eucoccidia*

Sub-order *Haemosporina*

Family *Plasmodiidae*

Genus *Plasmodium*

گاهی در مناطق مالاریاخیز، مراحل شیزوگونی خونی (erythrocytic schizogony) دو گونه پلاسمودیوم انسانی به‌طور همزمان در نمونه خون محیطی یک بیمار مالاریایی مشاهده می‌شود که به آن عفونت مختلط یا توأم (mixed infection) می‌گویند. در ایران موارد مالاریای فالسی‌پاروم معمولاً به‌صورت مختلط با مالاریای ویواکس گزارش شده است [۲۴].

References:

1. World Health Organization. *World Malaria Report 2016*. Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Malaria surveillance- United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(SS-5):9-23.
3. Rich SM, Ayala FJ. 2006. Evolutionary origins of human malaria parasites, in *Malaria: Genetic and Evolutionary Aspects*, ed. by Dronamraju KR, Arese P. Springer, New York, pp. 125-146.
4. http://www.malariasite.com/malaria/history_science.html

۵. آ.جی.نل. مالاریا. ترجمه زعیب مرتضی. انتشارات معاونت بهداشتی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۷۲.

۶. صائبی اسماعیل. بیماری‌های انگلی در ایران. جلد اول: بیماری‌های تک‌یاخته‌ای. انتشارات و آموزش انقلاب اسلامی، ۱۳۶۹.

۷. فقیه محمدعلی. مالاریا و ریشه‌کنی مالاریا. انتشارات دانشگاه تهران، نشریه شماره ۱۲۵۷، ۱۳۴۸.
۸. منوچهری عبدالوهاب، زعیم مرتضی، عمادی امیرمسعود. مروری بر وضع بیماری مالاریا در ایران. مجله دارو و درمان، بهمن ماه ۱۳۷۰؛ دوره نهم، شماره ۹۷: ص ۱۲-۱۷.
9. Markell EK, Voge M, John DT. 1992. Medical Parasitology, 7th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA.
10. Wahlgren M, Perlmann P. 1999. Malaria: Molecular and Clinical Aspects, 1th ed. CRC Press.
11. Dasgupta B. 2000. Parasitology (including Entomology and Acarology), 1st Publ. Books and Allied (P) Ltd, India.
12. Moore DV, Lanier JE. Observation on two Plasmodium falciparum infections with an abnormal response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg* 1961;10:5-9.
13. Warrel DA, Gilles HM. 2002. Essential Malariology, 4th ed. Oxford University Press Inc, Oxford, UK.
14. Gardner MJ, Tettelin H, Carucci DJ, et al. Chromosome 2 sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Science* 1998;282:1126-1132.
15. Bowman S, Lawson D, Basham D, et al. The complete nucleotide sequence of Chromosome 3 of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1999;400:532-538.
16. Hall N, Pain A, Berriman M, et al. Sequence of *Plasmodium falciparum* Chromosomes 1, 3-9 and 13. *Nature* 2002;419:527-531.
17. Gardner MJ, Shallom SJ, Carlton JM, et al. Sequence of *Plasmodium falciparum* Chromosomes 2, 10, 11 and 14. *Nature* 2002;419:531-534.
18. Hyman RW, Fung E, Conway A, et al. Sequence of *Plasmodium falciparum* Chromosome 12. *Nature* 2002;419:534-537.
19. Gardner MJ, Hall N, Fung E, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2002;419:498-511.
20. Carlton JM, Adams JH, Silva JC, et al. Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nature* 2008;455:757-763.
21. Pain A, Böhme U, Berry AE, et al. The genome of the simian and human malaria parasite *Plasmodium knowlesi*. *Nature* 2008;455:799-803.
۲۲. صائبی اسماعیل. بیماری‌های انگلی در ایران- تک‌یاختگان. انتشارات آبیژ، چاپ اول، زمستان ۱۳۸۴.
۲۳. سینا بوعلی. قانون در طب. ترجمه شرفکندی عبدالرحمن. انتشارات سروش، دوره یک، شماره یک: ص ۱۰۵.
۲۴. ادریسیان غلام‌حسین، رضائیان مصطفی، قربانی مهدی، کشاورز حسین، محب‌علی مهدی. تک‌یاخته‌شناسی پزشکی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران، چاپ اول، ۱۳۸۶.

25. Carter R, Mendis KN. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:564-594.

۲۶. اورمزدی هر مزد. انگل شناسی پزشکی. جلد اول: تک‌یاخته‌شناسی. مؤسسه انتشارات جهاد دانشگاهی (ماجد). چاپ چهارم، زمستان ۱۳۷۲.

27. Granham PCC. 1988. Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). In: *Malaria: Principles and Practice of Malariology*, eds. Wernsdorfer WH and McGregor I. Churchill Livingstone, New York, USA.