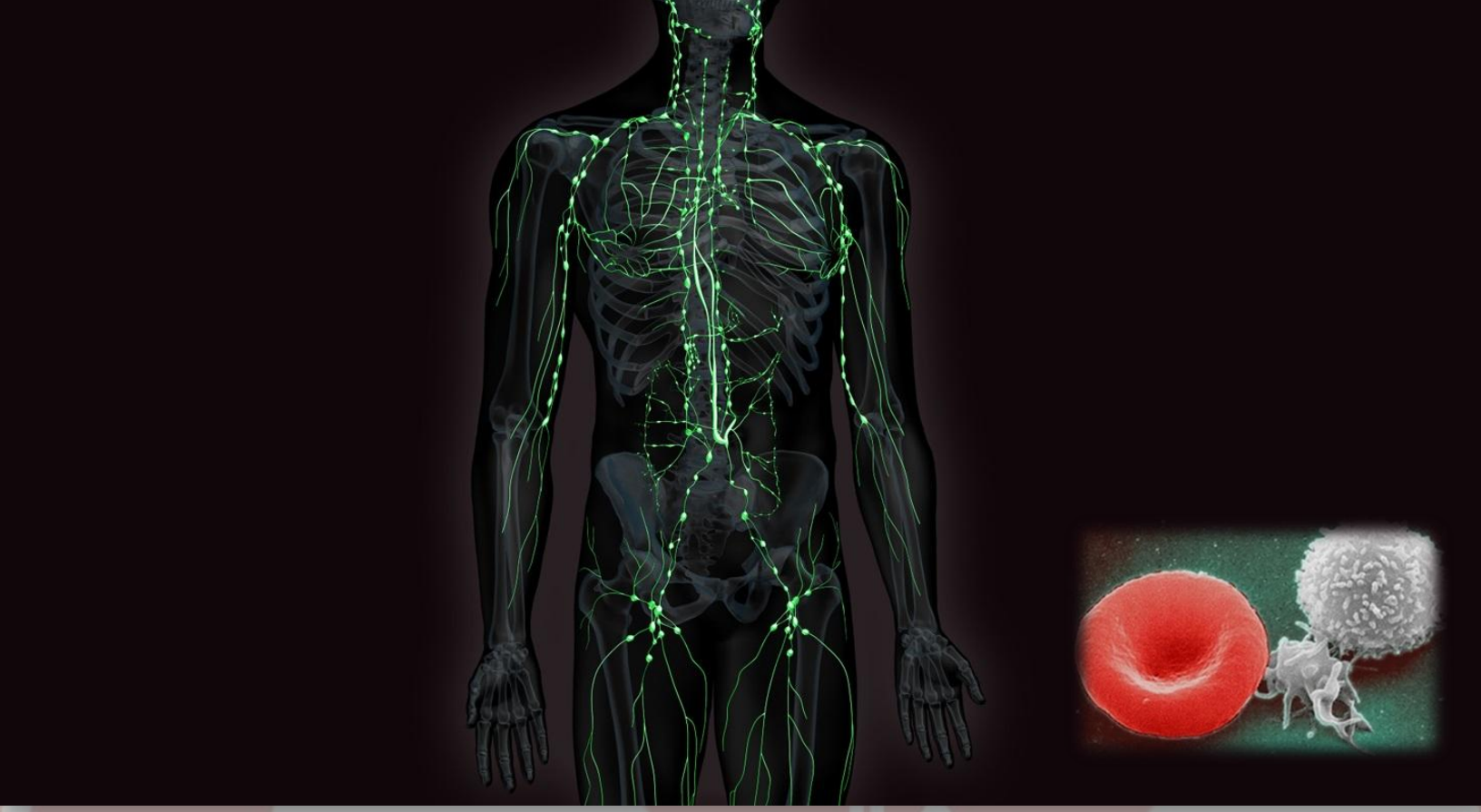


Hemolymphatic system

Microbiology

Lecture 2: Malaria

Done By:

Ali Al-Omari

Plasmodium and Malaria

تعالو بالأول نراجع اللي عرفناه عن الملاريا أيام الفارما الجينيرال مع بعض بعدين بنروح عالسلايدات

الملاريا هي parasite و unicellular يعني (protozoa)

واسم ال protozoa اللي بعمل ملاريا plasmodium

هذا الparasite بصيب الRBCs وبعمل مرض الملاريا

بس ال plasmodium هو ال genus وبقسم ل100 species بس 4 منهم بعدو الإنسان

Plasmodium vivax, *P. ovale*, *P. malariae*, and *P. falciparum*

واخطر واحد فيهم هو *P. falciparum*

الملاريا منتشرة بشكل كبير بمناطق معينة من العالم بنعتبرها endemic بهاي المناطق زي جنوب ووسط افريقيا والسودان وشمال امريكا وجنوب شرق اسيا وخلينا متذكرين انها بتصير من ورا بعوضة معينة (هي اسمها بعوضة الملاريا Anopheles) و تحديدًا الfemale منها

هاي بالبعوضة بكون فيها ال plasmodium تبع الملاريا بمرحلة الsporozoite وبس تقرص حدا بصيبه المرض

طبعا الملاريا وخصيصا اللي بتصير من ورا ال P.Falciparum تعتبر life threatening disease ومش اشي بسيط والها mortality rate عالي

اعراضها بالعادة بتبلش flu like symptoms ببلش المريض يصيبه صداع malaise,fever,N/V/D, واعراض اخرى

وبما انه قلنا المرض بصيب ال RBCs معناتو اكيد احد الاعراض راح يكون anemia

+ ممكن كمان تروح عالCNS وتسبب CNS Malaria

وبالاخير Death ☹

حكينا كمان عن ال life cycle بس رح اذكركم فيها مع السلايدات مش هسا

Parasitology:

- The plasmodia are sporozoa in which the sexual and asexual cycles of reproduction are completed in different host species
- The sexual phase occurs within the gut of mosquitoes that subsequently transmit the parasite while feeding on a vertebrate host

- Within the red blood cells (RBCs) of the vertebrate, the plasmodia reproduce asexually; they eventually burst from the erythrocyte and invade other uninvolved RBCs. This event produces periodic fever and anemia in the host, a disease process known as malaria

Fever is the hallmark of the disease

بتكون قريبة عالtyphoid fever

- Of the many species of plasmodia, four are known to infect humans and will be considered here: *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, and *P. falciparum*

Life Cycle:

الLife cycle بتنقسم لمراحل ولsexual وهي الفترة من الcycle اللي بتتمد بالبعوضة و asexual وهي الفترة من الCycle اللي بتصير بجسم الانسان او المصاب

1. The sexual cycle

1. Begins when a female Anopheles mosquito ingests circulating male and female gametocytes while feeding on a malarious human
2. In the gut of the mosquito, the gametocytes mature and effect fertilization. The resulting zygote penetrates the mosquito's gut wall, lodges beneath the basement membrane, and vacuolates to form an oocyst
3. Within this structure, thousands of sporozoites are formed. The enlarging cyst eventually ruptures, releasing the sporozoites into the body cavity of the mosquito
4. Some penetrate the salivary glands, rendering the mosquito infectious for humans

البعوضة بتقرص واحد أصلا معه ملاريا, وبتوخذ دمه وبتوخذ معه الparasite هذا الشخص بكون عنده الparasite بمرحلة ال gametocytes

وهسا بالGut تبع البعوضة الgametocytes بصيرلها fertilization وبتكون zygote وبطلع من الgut تبع البعوضة للcavites تاعتها وبكون oocyst

الcysts هظول فيهم الآف الsporozoites , بعد فترة معينة الcysts بنفجرو وهاي الsporozoites بتنتشر كمان بالcavites تبعت البعوضة وبعضها بوصل للsalivary glands تبعتها

وهيك بتخلص الsexual stage

2. The asexual cycle

1. Occurs in the human and begins when the infected Anopheles takes a blood meal from another individual
2. Sporozoites from the mosquito's salivary glands are injected into the human's subcutaneous capillaries and circulate in the peripheral blood
3. Within 1 hour they attach to and invade liver cells (hepatocytes)
4. Each sporozoites producing about 2000 to 40,000 daughter cells, or merozoites
5. One to two weeks later, the infected hepatocytes rupture, releasing merozoites into the general circulation

هسا البعوضة اللي صار عندها الparasite بعد ما قرصت شخص مصاب وصار فيها اللي حكيناه فوق, بتقرص حدا ثاني

لما تقرصه احنا بنعرف انه البعوضة اصلا لما تسحب دم بتحط شوي من الsaliva تبعها مكان القرصه عشان تخدر الواحد وما يحس بالقرصة

بس المشكلة هون, الsaliva تبعتها فيها الsporozoite تبع الparasite فبنتقل للsubcutaneous capillarie تبعت الشخص اللي قصرته

<u>(((معناتو ال sporozoite هو الinfective stage)))</u>

بعدين هاي ال sporozoite بتمشي بالدم وبتروح على الliver وبال liver بتصير Merozoites , تقريبا كل sporozoite بنتج 40 ألف Merozoites

بعد اسبوع لاسبوعين بتطلع هاي ال Merozoites من ال liver وبترجع على الblood steam

وهسا بنبلش بالمرحلة الثالثة

بس قبل خليني أسالكم سؤال... شو الهدف من انها راحت من الدم عالliver وهي أصلا بدها الدم ورح ترجع للدم؟

الحركة هاي الهدف منها انها تشتغل شوي بعدين عن ال immunity و ال microphages فتتكاثر براحتها

3. The erythrocytic phase

1. Starts with the attachment of merozoite to a specific receptor on the RBC surface
2. After attachment, the merozoite invaginates the cell membrane and is slowly endocytosed. The intracellular parasite initially appears as a ring-shaped trophozoite, which enlarges and becomes more active and irregular
3. Within a few hours, nuclear division occurs, producing the multinucleated schizont

4. Cytoplasm eventually condenses around each nucleus of the schizont to form an intraerythrocytic cluster of merozoite daughter cells
5. Infected erythrocytes rupture, releasing the merozoites and producing the first clinical manifestations of disease
6. Other daughter cells are transformed into sexual forms or gametocytes, continue to circulate in the peripheral vasculature until ingested by an appropriate mosquito

هون بفوت الparasite لجوا خلايا الدم عن طريق receptor معين بتتصل فيه وبصيرلها endocytoses لجوا الخلية

وال Merozoites بتصير Trophozoite بكون ring-shape

هسا بتنقسم جوا خلايا الدم كل وحدة بتعطي 20-30 وحدة تقريبا وخلال ساعات بتصير على شكل multinucleated schizont اللي خلينا نقول عبارة عن كمشة trophozoites متجمعات مع بعض

بعدين بتجمع الCytoplasm حوالين كل نواه من الأنوية الموجودة بالschizont وبنتج merozoite جداد جوا الRBC

بعد فترة معينة هاي الRBC بزيد فيها الحمل وبتنفجر وبتطلع كل الmerozoite اللي جواتها لبرا (وهون بنشوف اول clinical picture للملاريا= اللي هي الfever)

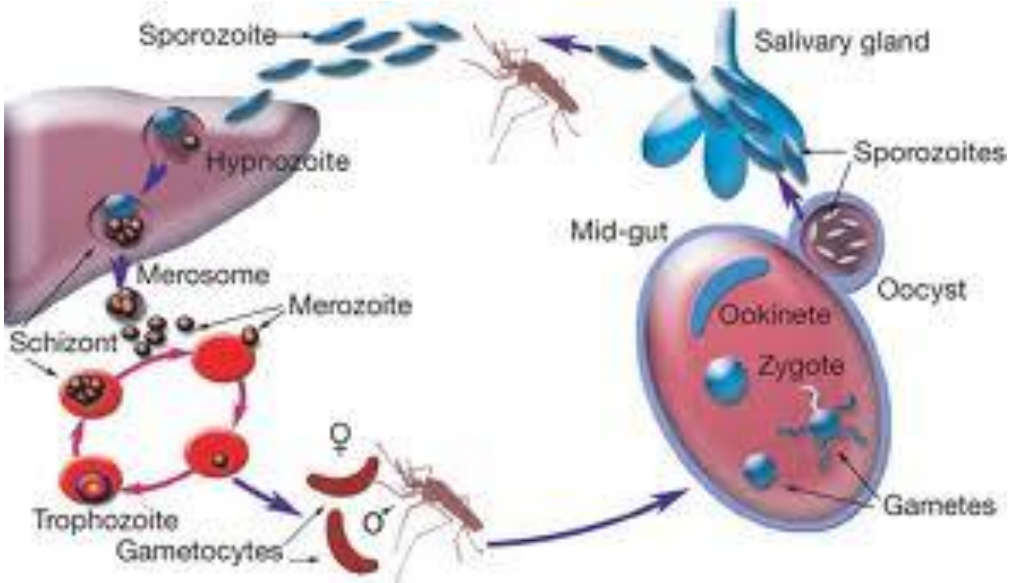
وهظول الmerozoites برجعو بروحو على خلايا دم ثانية, وهكذا , وبتستمر الدائرة

بعض هظول الmerozoites بكون gametocytes , وهسا بالحالة هاي اذا اجت بعوضة وقرصت هاظ الشخص بعدين قرصت واحد ثاني, رجعنا عالدائرة من أولها بشخص ثاني

معلومة خليها ببالكم: في نوعين اللي همه ال Vivax وال Ovale هظول بعض الخلايا اللي بتنتج وهمه بالliver بتتحول لاشي بنسميه hypnozoite

هظول بروحو وبنامو بالliver, بنسميهم طبيا dormant in the liver وبضلهم هناك سنين, عبين ما يصير في drop بالimmunity ممكن يرجع يصير المرض مرة ثانية

عشان هيك هظول النوعين احتمال انو يصير فيهم recurrence وارد وبقوة



Morphology:

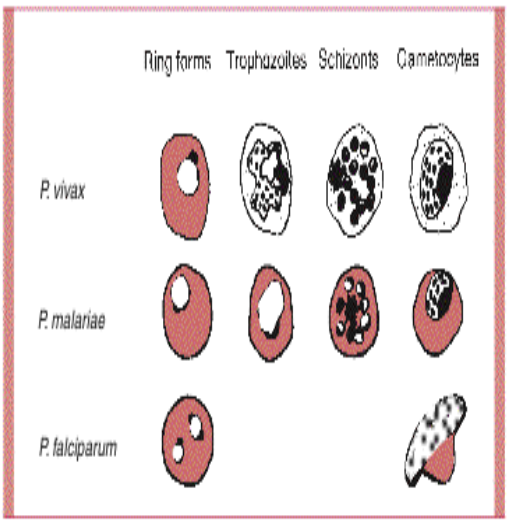
- The morphology of the stained intraerythrocytic parasites shows three characteristic features:

(intraerythrocytic mean inside the RBC)

1. red nuclear chromatin
2. blue cytoplasm
3. brownish-black malarial pigment, or hemozoin

- The change in the shape of the cytoplasm and the division of the chromatin at different stages of parasite development are obvious
- Gametocytes can be differentiated from the asexual forms by their large size and lack of nuclear division

الGametocytes ما بعملو nuclear division وبكونو كبار وبكونو banana shape



Examples of erythrocytic stages of malarial parasites. Note: Trophozoite and schizont forms of *Plasmodium falciparum* occur in visceral capillaries rather than in blood. Male and female gametophytes show distinctive morphologic differences.

إحنا بنعرف انه الRBC ما فيها نواه ولا organelles

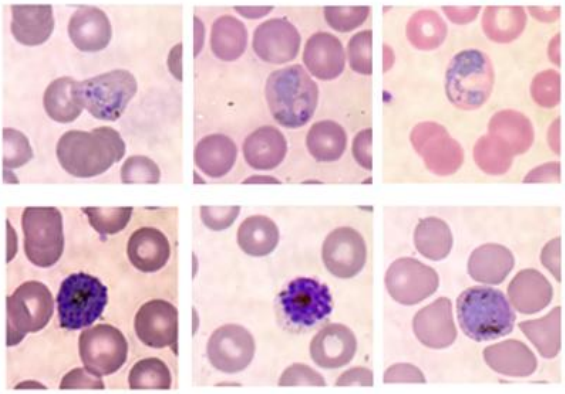
فالأصل ما نشوف اشي جواتها زي النقط الحمرا اللي بالرسمات, هاي الشغلات اللي جوا عبارة عن الparasite و ال nuclear material تبعته

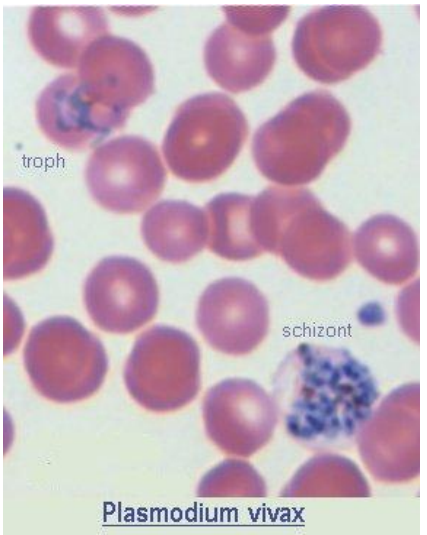
شوي شوي بتبلش تكبر تا تعمللنا ring-shape اللي حكينا عنه فوق

وبعديها بتعمل الclusters اللي قلنا عنهم هي الرسمات واضحات

قارنوهم باللي حكيناه عن الerythrocytic phase

لاحظو اشي من الرسمة انه الp.falciparum فيها 2 rings مش واحد بس وهذا اشي مميز الها بخلينا نميزها أكثر بالمجهر, واحنا قلنا اصلا انها اسوء واخطر وحدة





Plasmodium vivax

Epidemiology:

- Malaria has a worldwide distribution . *P. vivax* is the most widely distributed of the four species, and together with the uncommon *P. malariae*, is found primarily in temperate and subtropical areas. *P. falciparum* is the dominant organism of the tropics, and the most dangerous. *P. ovale* is rare and found principally in Africa

(((أكثر وحدة منتشرة vivax وأكثر وحدة خطيرة falciparum)))

- In hyperendemic areas transmission is usually constant, and disease manifestations are moderated by the development of immunity

ثاني مرة بتكون اخف, وثالث مرة أخف, وهكذا , لدرجة انه الناس اللي بهاي المناطق ممكن تصيبهم عدد من المرات لمرحلة انها تصير asymptomatic بسبب المناعة اللي بتصير الها طبعا

- Mortality is largely restricted to infants and to nonimmune adults who migrate into the region

Pathogenesis

1. Fever

- The **hallmark** of malaria, appears to be initiated by the process of RBC rupture that leads to the liberation of a new generation of merozoites **(sporulation)**

- The resulting fever is irregular and periodic. Because temperatures in excess of 40° C destroy mature parasites, a single population eventually emerges, sporulation is synchronized, and fever occurs in distinct paroxysms at 48hour or, in the case of *P.malariae*, 72-hour intervals

ليش الfever بتكون متقطعه؟

بكل بساطة لانه الهدف من ارتفاع درجة الحرارة نقتل الmerozoites اللي موجودة بالدم برا الRBCs , فبترتفع الحرارة بتقتلهم بس بضل اللي جوا الRBC, بترجع تنخفض الحرارة, بعد 48 ساعة او 72 ساعة بترجع تنفجر كمان RBCs فبرجع بصير في عنا ارتفاع بدرجة الحرارة

وهكذا..... (paroxysms)

2. Anemia

يعني بالعقل, عنا parasite وقاعد بتكاثر جوا الRBCs أكيد بده يصير عنا أنيميا , أكثر من سبب, يلا نحكي الأسباب

- Parasitized erythrocytes are phagocytosed by a stimulated reticuloendothelial system or are destroyed at the time of sporulation

- Depression of marrow function, sequestration of erythrocytes within the enlarging spleen, and accelerated clearance of nonparasitized cells all appear to contribute to the anemia

- Intravascular hemolysis, although uncommon, may occur, **particularly in falciparum** malaria. When hemolysis is massive, hemoglobinuria develops, resulting in the production of dark urine. This process in conjunction with malaria is known as blackwater fever

لما تتفجر الRBCs بتطلع مكوناتها بمجرى الدم, فبصير عنا hemoglobinemia وبعدين بس يوصل الدم للكلية رح يصير عنا hemoglobinuria

3. Circulatory Changes

- The high fever results in significant vasodilatation. In falciparum malaria, vasodilatation leads to a decrease in the effective circulating blood volume and hypotension

واضحة, ارتفعت الحرارة ← صار عنا vasodilatation ← ادى الى hypotension

- The intense parasitemias *P. falciparum* is capable of producing adhesion of infected RBCs to the endothelium of visceral capillaries can impair the microcirculation and precipitate tissue hypoxia, lactic acidosis, and hypoglycemia. Although all deep tissues are involved, the brain is the most intensely affected

في شغلة بتصير بال*falciparum* اللي قلنا اصلا هي اخطر وحدة, الRBCs المصابات بصيرلهم adhesion بالendothelium تبع الاوعية الدموية وخصيصا الصغيرة والcapillaries فبصير في عنا تسكير وخلل ببعض الmicrocirculation وبصير عنا hypoxia وacidosis وhypoglycemia وأكثر عضو بتأثر بالقصة هاي هو الدماغ

4. Thrombocytopenia (low blood platelet count)

- Is common in malaria and appears to be related to both splenic pooling and a shortened platelet lifespan

5. Acute transient glomerulonephritis in *falciparum* malaria and progressive renal disease in chronic *P. malariae* malaria. These phenomena probably result from the host immune response, with deposition of immune complexes in the glomeruli

Immunity

- Once infected, the host quickly mounts a **species- and strain-specific** immunologic response that typically limits parasite multiplication and moderates the clinical manifestations of disease

لما نقول strain specific يعني اذا هاظ الشخص كاين عايش بمنطقة فيها vivax وصابته كذا مرة وبالأخر بطل يصير معه sever disease من وراها لانه صار عنده مناعة طبعا, بعدين انتقل عمكان ثاني فيو *falciparum*, ما رح يكون عنده مناعة منها

- Without eliminating the infection. A prolonged recovery period marked by recurrent exacerbations in both symptoms and number of erythrocytic parasites follows
- With time, these recrudescences become less severe and less frequent, eventually stopping altogether

نعالو نميز بين 3 مصطلحات (Recrudescence, Relapse, reinfection)

- **Recrudescence**
  - exacerbation of persistent undetectable parasitemia, due to survival of erythrocytic forms, no exo-erythrocytic cycle (*P.f., P.m.*)
- **Relapse**
  - reactivation of hypnozoites forms of parasite in liver, separate from previous infection with same species (*P.v. and P.o.*)
- **Recurrence or reinfection**
  - exo-erythrocytic forms infect erythrocytes, separate from previous infection (all species)
- Can not always differentiate recrudescence from reinfection

Clinical Manifestations

- The incubation period between the bite of the mosquito and the onset of disease is approximately 2 weeks
- The clinical manifestations vary with the species but typically include chills, fever, splenomegaly, and anemia
- The hallmark of disease is the malarial paroxysm.

الحرارة اللي حكينا عنها, وبتكون paroxysm و3 مراحل

1-begins with a cold stage, which persists for 20 to 60 minutes. During this time, the patient experiences continuous rigors and feels cold.

2-With the consequent increase in body temperature, the rigors cease and vasodilatation commences, ushering in a hot stage. The temperature continues to rise for 3 to 8 hours, reaching a maximum of 40 to 41.7° C before it begins to fall.

3-The wet stage consists of a decrease in fever and profuse sweating. It leaves the patient exhausted but otherwise well until the onset of the next paroxysm

- In falciparum malaria, capillary blockage can lead to several serious complications
- When the central nervous system is involved (cerebral malaria), the patient may develop delirium, convulsions, paralysis, coma, and rapid death
- When splanchnic capillaries are involved, the patient may experience vomiting, abdominal pain, and diarrhea with or without bloody stools
- Jaundice and acute renal failure are also common in severe illness
- Most deaths occur within 3 days

Diagnosis

هو بس بدنا نحط ببالنا اشي, قبل الtests اذا بدنا نشخص ملاريا عن طريق الهيستوري الموضوع بعتمد عالمنطقة الجغرافية وتاريخ السفر

يعني اذا واحد بالأردن اجانا معاه حرارة في كثير اشياء اشيع من ملاريا نفكر فيهم بالأول

بس اذا احنا بأفريقيا بدولة شائع فيها الملاريا كثير هون الfever لوحدها كافية انه نحط ببالنا انه في احتمال احنا قاعدين بنتعامل مع case ملاريا او مثلا اجانا واحد بالجيش بقوات حفظ السلام راجع من ساحل العاج ولا هاييتي ومعه اعراض هون بنفكر بالملاريا برضو

- Malarial parasites can be demonstrated in stained smears of the peripheral blood in virtually all symptomatic patients. Blood are stained with Wright or Giemsa stain and examined for the presence of erythrocytic parasites. Thick smears, where erythrocytes are lysed with water concentrate the parasites and allow detection of mild parasitemia

وهون لما نتطلع عالRBCs اذا شفنا خلية وحدة بس فيها Parasite جواتها بأي وحدة من مراحل اللي حكينا عنهم, بتكون كافية انه نشخص المريض بالملاريا

- Simple, specific card antigen detection procedures are now available. The most widely used test, ParaSight F, detects a protein (HRP2) excreted by *P. falciparum* within minutes. The test can be performed under field conditions and has a sensitivity more than 95%. A second rapid test, OptiMAL, detects parasite lactate dehydrogenase, and, unlike ParaSight F, can distinguish between *P. falciparum* and *P. vivax*

هظول الفحصين اللي بالنقطة 2 بنسميهم point of care test , ما بحتاجو مختبر ولا عيادة ولا كهربا حتى, ممكن ينعملو بأي مكان عشان هيك همه كثير عمليات بالأماكن الموبوءة والفقيرة

- Serologic tests are offered at large reference laboratories but are used **primarily for epidemiologic purposes**

هون قصة اني اقعد اشوف اذا في antibodies واعمل serological tests بتكون مفيدة بالبحوث ولغايات احصائية أكثر من ما هي مفيدة بالتشخيص

Treatment

أخذنا محاضرة كاملة عن الموضوع بالفارما الجينيرال ☺

- The indications for treatment rest on two factors:
  1. The first is the infecting species of Plasmodium
  2. The second is the immune status of the afflicted patient
- Falciparum malaria is potentially lethal in nonimmune individuals such as new immigrants or travelers to a malarious area and immunosuppressed indigenous individuals such as pregnant women. These individuals must be treated emergently
- The complete treatment of malaria requires the destruction of the erythrocytic schizont, the hepatic schizont, and the erythrocytic gametocyte

- **Termination of Acute Attack**

1. Several agents can destroy asexual erythrocytic parasites. Chloroquine, has been the most commonly used

وهو دايمًا يعتبر الdrug of choice للملاريا

2. Chloroquine-resistant strains of *P. falciparum* are now widespread in Africa and Southeast Asia

الاسف في عنا انواع من ال*falciparum* صارت Chloroquine-resistant, هاي بنستخدملها أدوية ثانية زي الquinine مع ال tetracycline او ال doxycycline

3. Other agents include quinine/quinidin

- **Radical Cure**

In *P. vivax* and *P. ovale* infections, hepatic schizonts persist and must be destroyed to prevent reseeding of circulating erythrocytes with consequent relapse. **Primaquine**, is used for this purpose

Prevention

اللي بعرف حدا بسافر على مناطق فيها ملاريا زي قوات حفظ السلام بالجيش ودكاترة أطباء بلا حدود بعرف انه في اجراءات وقائية بتبعوها عشان ما يتعرضو للأصابة خلال فترة وجودهم بهاي البلد

1. Personal Protection

In endemic areas, mosquito contact can be minimized with the use of house screens, insecticide within rooms, and/ or insecticide-impregnated mosquito netting around beds. Those who must be outside from dusk to dawn, the period of mosquito feeding, should apply insect repellent and wear clothing with long sleeves and pants. In addition, it is possible to suppress clinical manifestations of infection with a weekly dose of chloroquine

يعني بتحاول قدر الامكان تقلل من احتمال انه تقرصك ناموسة

وبكون في عنا كل اسبوع dose مع الchloroquine

2. General

Malaria control measures have been directed toward reducing the infected human and mosquito populations to below the critical level necessary for sustained transmission of disease. The techniques employed include those mentioned previously, treatment of febrile patients with effective antimalarial agents, chemical or physical disruption of mosquito breeding areas, and use of residual insecticide sprays

3. Chemoprophylaxis: anti-malria prophylaxis before travelling to endemic area

بالعادة الtetracycline and doxycycline مفيدين كثير بالوقاية, واحيانا يستخدمو الchloroquine كمان

فبتلاقي الشخص طول فترة وجودة بهاي الدولة قاعد بوخذ العلاج as a prophylaxis treatment وبضل يستخدمه لبعد ما يرجع من السفر بأسبوع اسبوعين, خوفا من انه يكون صابه بآخر فترة ولسا الاعراض ما طلعت

4. Vaccines

Advances in the last decade have produced the hope that an effective malaria vaccine might be within reach of medical science for the first time

للاسف ما في اي vaccine ☹

مع انه الملاريا قضت على حياة كثير ناس ولكن للحظة هاي ما حدا قدر يعمل لقاح مضاد الها

وبشكل عام اصلا الparasitic infections ما الهم لقاحات عكس الviral