



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة ديالى
كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

قياس الحركيات الخلوية IL-4 و IP-10 و IL-17A و MIP-1 α للأستجابة المناعية عند المصابين باللشمانيا الجلدية

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة ديالى

و هي جزء من متطلبات نيل درجة ماجستير علوم في علوم الحياة-علم الحيوان/ مناعة طفيليات

من قبل

قاسم حسن رضا علي السعدي

بكالوريوس علوم حياة / جامعة بغداد - كلية التربية - ابن الهيثم / 2003

بإشراف

أ.د
عباس عبود فرحان الدليمي
تشرين الثاني / 2014 م

أ.م.د
نعم ياسين كاظم البياتي
ذى الحجة / 1435 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ
رَبِّيٍّ وَمَا أُوتِيتُمْ مِّنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا }

صدق الله العظيم

(سورة الإسراء الآية 85)

الإهداة

إلى.....

من افتدوا وطننا بدمائهم الزكية شهدائنا الإبرار
من آختص الله الجنة تحت قدميها والدتي
الذي بذل جهد السنين سخياً وصاغ من الأيام سلام العلى
لارتقي بها في ذرا الحياة والدي
العيون البريئة التي تنظر لي بحب أهلي
الشروع التي أضاءت لي طريق العلم أستاذتي
الذين واكبوا سنين العمر يخلاص أصدقائي

اهدي ما وفقني اليه ربي ردا للجميل الذي احمله لهم جميعاً

الباحث

اقرار المشرفيين

نشهد بأن اعداد هذه الرسالة الموسومة بـ :

((قياس الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α للأستجابة المناعية عند المصابين باللشمانيا الجلدية))

و المقدمة من قبل طالب الماجستير قاسم حسن رضا علي قد جرت تحت اشرافنا في قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى ، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة - علم الحيوان - مناعة طفيليات .

التوقيع :

المشرف : أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي
كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى
التاريخ / 2014

التوقيع :

المشرف: أ.م.د. نغم ياسين كاظم البياتي
كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى
التاريخ / 2014

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناء على التوصيات المتوافرة أحيل هذه الرسالة الى المناقشة .

التوقيع :

الاسم : أ.م.د. نجم عبد الله جمعة الزبيدي
اللقب العلمي : استاذ مساعد
رئيس لجنة الدراسات العليا - رئيس قسم علوم الحياة
التاريخ / 2014

اقرار المقوم العلمي

أشهد بأن اعداد هذه الرسالة الموسومة بـ :

((قياس الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α للأستجابة المناعية عند المصابين بالشمانيا الجلدية))

قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية من قبلـ ، و قوم ما بها من اخطاء علمية و
اصبحت صالحة للمناقشة ، و لاجله وقعت

التوقيع :

الاسم : محمد عبد الدايم صالح

اللقب العلمي : أستاذ مساعد دكتور

التاريخ / 2014

اقرار المقوم اللغوي

أشهد بأن اعداد هذه الرسالة الموسومة بـ :

((قياس الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α للاستجابة المناعية عند المصابين باللشمانيا الجلدية))

قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية من قبلـ ، اذ انها اصبحت باسلوب علمي سليم خالٍ من الاخطاء و التعبيرات اللغوية غير الصحيحة ، و لاجله وقعت

التوقيع :

الاسم : باسم محمد ابراهيم

اللقب العلمي : استاذ مساعد دكتور

التاريخ / 2014

اقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن اعضاء لجنة المناقشة اننا اطلعنا على هذه الرسالة الموسومة بـ :

((قياس الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1α))
للاستجابة المناعية عند المصابين باللشمانيا الجلدية)) و قد ناقشنا الطالب (قاسم حسن رضا علي) في محتوياتها و ما له علاقة بها بتاريخ (23 / 10 / 2014) و نؤيد انها جديرة بالقبول لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة - علم الحيوان - مناعة طفيليات و بتقدير (أمتياز)

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع :

الاسم : ماجد محمد محمود

المرتبة العلمية : استاذ دكتور

العنوان : الجامعة المستنصرية / كلية العلوم

التاريخ : 2014/ /

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : اسراء قاسم العبيدي

المرتبة العلمية : استاذ مساعد دكتور

العنوان : جامعة بغداد / كلية التربية ابن الهيثم

التاريخ : 2014/ /

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : حميد محمود مجید

المرتبة العلمية : استاذ دكتور

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى

التاريخ : 2014/ /

عضو اللجنة المشرف

التوقيع :

الاسم : عباس عبود فرحان

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة ديالى

التاريخ : 2014/ /

عضو اللجنة المشرف

التوقيع :

الاسم : نغم ياسين كاظم

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة ديالى

التاريخ : 2014/ /

صادقة مجلس الكلية

صدقت الرسالة من قبل مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى

الاستاذ الدكتور

عباس عبود فرحان

عميد كلية التربية للعلوم الصرفة

جامعة ديالى

التاريخ : 2014 / /

قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع	الترتيب
I	الخلاصة	
IV	قائمة المحتويات	
VII	قائمة الجداول	
VIII	قائمة الأشكال	
IX	قائمة المختصرات	

الصفحة	الموضوع	الترتيب
الفصل الأول : المقدمة		
1	المقدمة	1-1
2	أهداف الدراسة	2-1

الصفحة	الموضوع	الترتيب
الفصل الثاني : استعراض المراجع		
3	طفيلي اللشمانيا	1-2
4	أشكال الطفيلي	2-2
4	الشكل غير المسوط	1-2-2
5	الشكل أمامي السوط	2-2-2
5	تصنيف اللشمانيا	3-2
7	دورة حياة الطفيلي	4-2
9	وبائية داء اللشمانيات	5-2
10	التوزيع الجغرافي للأنواع الثلاثة لداء اللشمانيات	6-2
10	داء اللشمانيا الجلدي	1-6-2
11	داء اللشمانيا الحشوي	2-6-2
12	داء اللشمانيا الجلدي المخاطي	3-6-2
13	المناعة و داء اللشمانيا الجلدية	7-2

14	الاستجابة المناعية ضد الأصابة باللشمانيا	8-2
17	الحركيات الخلوية	9-2
18	الحركي الخلوي IL-4	1-9-2
19	الحركي الخلوي IL-17A	2-9-2
20	الكيموكتينات	10-2
21	الحركي الخلوي IP-10	1-10-2
22	الحركي الخلوي α MIP-1	2-10-2

الصفحة	الموضوع	الترتيب
الفصل الثالث: المواد وطرق العمل		
24	العينات المدروسة	1-3
24	المواد	2-3
24	الأجهزة و المستلزمات المختبرية المستخدمة	1-2-3
25	العدد المختبرية	2-2-3
26	جمع عينات الدم	3-3
26	طرق العمل	4-3
26	قياس مستوى كل من IL-4 و IL-17A و IP-10 و α MIP-1 في المصل	1-4-3
26	محتويات العدة	1-1-4-3
27	مبدأ الاختبار	2-1-4-3
27	طريقة العمل	3-1-4-3
31	التحليل الاحصائي	5-3

الصفحة	الموضوع	الترتيب
الفصل الرابع : النتائج		
32	الدراسة الوبائية	1-4
36	الدراسة المناعية – الحركيات الخلوية	2-4

36	معدل الحركيات الخلوية في المصابين و السيطرة	1-2-4
39	معدل الحركيات الخلوية في الذكور و الإناث	2-2-4
42	معدل الحركيات الخلوية عند المصابين بقرحات متعددة و قرحة منفردة	3-2-4
45	معدل الحركيات الخلوية و موقع الاصابة	4-2-4

الصفحة	الموضوع	الترتيب
الفصل الخامس: المناقشة		
49	الدراسة الوبائية	1-5
52	الدراسة المناعية	2-5
52	معدل الحركيات الخلوية من IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1α بين المصابين و السيطرة	1-2-5
55	مقارنة معدل الحركيات الخلوية المدروسة بين الذكور و الإناث	2-2-5
55	علاقة معدل الحركيات الخلوية المدروسة بنوع القرحة	3-2-5
56	علاقة معدل الحركيات الخلوية المدروسة بمكان الاصابة	4-2-5

الأستنتاجات و التوصيات	
58	الأستنتاجات
59	التوصيات
60	المصادر العربية
61	المصادر الأجنبية

الملاحق	
ملحق رقم 1	استماره معلومات
a - b	الخلاصة الانكليزية

قائمة الجداول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
6	تصنيف اللشمانيا	1-2
7	الامراض الناتجة عن الانواع المختلفة لطيفي اللشمانيا	2-2
25	الاجهزه و المستلزمات المختبريه المستخدمة و الشركات و الدول المجهزة لها	1-3
25	العدد المختبرية والشركات و الدول المصنعة لها	2-3
32	توزيع أعداد و نسبة الإصابة بين الذكور و الإناث للعينة المدروسة	1-4
33	توزيع أعداد و نسب الإصابة بمرض اللشمانيا الجلدية وفقاً للعمر	2-4
33	توزيع أعداد و نسب الإصابة باللشمانيا الجلدية وفقاً للسكن	3-4
34	توزيع أعداد و نسب الإصابة بمرض اللشمانيا الجلدية وفقاً لوجود إصابة أخرى في العائلة	4-4
34	توزيع أعداد و نسب الإصابة بمرض اللشمانيا الجلدية وفقاً لنوع القرحة	5-4
35	توزيع أعداد و نسب الإصابة بمرض اللشمانيا الجلدية وفقاً لمنطقة الإصابة	6-4
36	معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1α في مجموعتي المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و مجموعة السيطرة	7-4
40	معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP – 1α و في الإناث و الذكور المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية	8-4
43	معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP – 1α و عند مرضى اللشمانيا الجلدية المصابين بقرحات متعددة و قرحة منفردة	9-4
46	معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP – 1α و اعتماداً على مكان الإصابة لدى المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية	10-4

قائمة الاشكال

الصفحة	العنوان	الرقم
4	الشكل غيس المسوط لطفيلى اللشمانيا	1-2
5	الشكل امامي السوط لطفيلى اللشمانيا في الوسط الزرعي	2-2
8	شكل و دورة حياة اللشمانيا	3-2
29	المنحنى القياسي للحركي الخلوي IL-4	1-3
30	المنحنى القياسي للحركي الخلوي IL-17A	2-3
30	المنحنى القياسي للحركي الخلوي IP-10	3-3
31	المنحنى القياسي للحركي الخلوي MIP-1α	4-3
37	معدل الحركي الخلوي IL-4 في مجموعة المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و مجموعة السيطرة	1-1-4
37	معدل الحركي الخلوي IL-17 A في مجموعة المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و مجموعة السيطرة	2-1-4
38	معدل الحركي الخلوي IP-10 في مجموعة المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و مجموعة السيطرة	3-1-4
38	معدل الحركي الخلوي MIP-1α في مجموعة المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و مجموعة السيطرة	4-1-4
40	معدل الحركي الخلوي IL-4 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على الجنس	1-2-4
40	معدل الحركي الخلوي A IL-17 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على الجنس	2-2-4
41	معدل الحركي الخلوي IP-10 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على الجنس	3-2-4
41	معدل الحركي الخلوي MIP-1α في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على الجنس	4-2-4
43	معدل الحركي الخلوي IL-4 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على نوع القرحة	1-3-4
43	معدل الحركي الخلوي A IL-17 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على نوع القرحة	2-3-4
44	معدل الحركي الخلوي IP-10 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على نوع القرحة	3-3-4
44	معدل الحركي الخلوي MIP-1α في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على نوع القرحة	4-3-4
46	معدل الحركي الخلوي IL-4 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على مكان الاصابة	1-4-4
47	معدل الحركي الخلوي A IL-17 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على مكان الاصابة	2-4-4
47	معدل الحركي الخلوي IP-10 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على مكان الاصابة	3-4-4
48	معدل الحركي الخلوي MIP-1α في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على مكان الاصابة	4-4-4

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح	ت
C3b	Complement system	1
CD ₄ ⁺ T	Cluster of differentiation	2
CXCR 3	Chemokine receptor type 3	3
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbant Assay	4
Gp63	Glycoprotase 63	5
IgE	Human Immune globulin E	6
IgG	Human Immune globulin G	7
IgM	Human Immune globulin M	8
IL	Interleukin	9
INT-γ	interferon gamma	10
IP-10	Interferon gamma induced protein 10	11
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1	12
MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha	13
MIP-1 β	Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha	14
NK	Natural Killer Cell	15
Th	T helper	16
TNF- β	Tumar Necrosis Factor Beta	17
TNF-α	Tumar Necrosis Factor Alpha	18
T-reg	T-regulatory	19
W.H.O	World Health Organization	20

الشكر و التقدير

الحمد لله الذي ينحني كل عظيم لعظمته ويسبح له كل من في الارض والسماء وما بينهما و من في البحر رغبة و رهبة ، و الصلاة و السلام على النبي الامي الذي اضاء للبشرية نورا لن يخفت ابدا و على اهل بيته الطيبين الطاهرين و اصحابه المنتجبين .

و انا اضع اللمسات الاخيرة لبحثي هذا... يعجز اللسان عن تقديم اصدق عبارات الشكر و الامتنان الى استاذي المشرفين على البحث كل من الاستاذ المساعد الدكتورة نغم ياسين كاظم البياتي التي كانت مرجعى الاول و الاخير طيلة اعداد هذا البحث فلها مني وافر الشكر و التقدير و الاستاذ الدكتور عباس عبود فرحان لما ابداه من ملاحظات قيمة و نصح رشيد فله مني جزيل الشكر .

كما يسعدني ان اتقدم بجزيل الشكر و التقدير الى رئيسة قسم علوم الحياة متمثلة بالاستاذ المساعد الدكتور نجم عبد الله جمعة و عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة في جامعة ديالى لاتاحتهم الفرصة لي اكمال دراستي العليا .

كما اتقدم بوافر الشكر الى طالبة الدكتوراه مها فالح نزال لما ابدته من مساعدة و تدريب على بعض خطوات عمل العدد المختبرية .

و اتقدم بالشكر و التقدير الى وحدة الامراض الجلدية في مستشفى بلدرؤز العام و كذلك اخص بالشكر و التقدير المعاون الطبي في مستشفى جلواء العام اسحاق عباس قادر لما ابداه من تعاون في توفير النماذج و العينات التي استخدمت لاتمام بحثي هذا .

و خاتما اتقدم بالشكر و التقدير الى اخي الاصغر حيدر حسن رضا الذي ساعدني كثيرا في طباعة هذا البحث .

الباحث

الخلاصة

يعد مرض اللشمانيا الجلدية من الامراض المتوطنة في العراق كما و يعد من الامراض التي تثير استجابة التهابية في الجسم ، وقد هدفت الدراسة الحالية التي اجريت في محافظة ديالى لمعرفة مدى انتشار المرض في بعض مناطق المحافظة و دراسة بعض العوامل المؤثرة في هذا المرض و قياس بعض الحركيات الخلوية ذات العلاقة بالتفاعلات الالتهابية المصاحبة للمرض و مقارنة معدل هذه الحركيات في الاشخاص المصابين بالاشخاص الاصحاء .

اشتغلت الدراسة الحالية على 124 عينة دم ، منها 84 عينة لمصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و 40 عينة دم من اشخاص اصحاء كمجموعة سيطرة . و قد اظهرت نتائج التحليل الاحصائي عدم وجود فروق معنوية بين الذكور و الاناث في الاصابة بالمرض اذ ان المرض يصيب الذكور و الاناث بفرص متساوية . و سجلت الدراسة زيادة حالات الاصابة في الفئات العمرية الاقل من 12 سنة و ان هناك فرق معنوي ذو دلالة احصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.05 في حالات الاصابة بين الفئات العمرية المختلفة . و قد كان عدد المصابين الذين يسكنون الريف هو 65 حالة مقابل 19 حالة من الذين يسكنون المدينة اذ سجلت الدراسة فرقاً معنويًا عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 في نسبة الاصابة بين الذين يسكنون الريف و الذين يسكنون المدينة . في حين كان عدد الذين ليس لديهم اصابات اخرى في العائلة 69 حالة مقابل 15 حالة من لديهم اصابات اخرى في العائلة و بفرق معنوي عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 ، و قد سجلت الدراسة الحالية وجود 43 اصابة متعددة (أكثر من قرحة واحدة في الجسم) مقابل 41 حالة من المصابين بقرحة جلدية منفردة حيث لم يكن هناك فرق معنوي ذو دلالة احصائية بين المصابين بقرحات جلدية متعددة و المصابين بقرحة جلدية منفردة ، و كان عدد المصابين بقرحة جلدية في منطقة الوجه 40 حالة مقابل 30 حالة اصابة في منطقة الاطراف في حين كان عدد حالات الاصابة المشتركة في الوجه و الاطراف 12 حالة فيما سجلت الدراسة حالة اصابة واحدة في منطقة الجذع و حالة اصابة مشتركة واحدة في

الوجه والاطراف والجذع و بفرق معنوي ذي دلالة احصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 بين مناطق الاصابة .

اما بالنسبة لمعدل الحركيات الخلوية المدروسة ، فقد سجلت ارتفاعاً في مجموعة المصابين عن مجموعة السيطرة و سجل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية ذا دلالة احصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 حيث كان معدل الحركي الخلوي انترلوكين-4 IL-4 Interleukin-4 عند المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية (108.74 ± 4.03 بيکوغرام / مل) مقارنة بمجموعة السيطرة (1.25 ± 74.7 A) ، اما الحركي الخلوي انترلوكين - 17 IL-17A Interleukin-17 A فقد كان عند المرضى المصابين باللشمانيا الجلدية (3.83 ± 67.02) بيکوغرام/مل مقارنة بمجموعة السيطرة (1.87 ± 38.21 بيکوغرام) ، فيما كان الحركي الخلوي البروتين العاشر المُتحث بانترفيرون غاما / مل) ، فيما كان الحركي الخلوي البروتين العاشر المُتحث بانترفيرون غاما IP-10 Interferon gamma induced protein 10 مرتقاً عند المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية (5.15 ± 121.31 بيکوغرام/مل) مقارنة بمجموعة السيطرة (83.84 ± 2.34 بيکوغرام / مل) ، و اخيراً كان معدل الحركي الخلوي بروتين التهاب الخلايا البلعمية-1 الفا Macrophage Inflammatory Protein-1 الفا MIP-1 α alpha مرتقاً عند المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية (25.15 ± 230.09) بيکوغرام/مل مقارنة بمجموعة السيطرة (444.30 ± 17.05) بيکوغرام / مل) ، ولم تسجل الدراسة فرقاً في معدل الحركيات الخلوية بين الذكور والإناث إذ لم يكن هناك فرق معنوي ذو دلالة احصائية بين الذكور المصابين والإناث المصابات بالنسبة لهذه الحركيات جميعاً . وقد كان معدل MIP-1 α أعلى عند المصابين بقرحات متعددة (484.12 ± 25.78) بيکوغرام / مل) مقارنة بالمصابين بقرحة منفردة (407.22 ± 20.65) بيکوغرام / مل) و قد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.05 ، في حين لم يكن هناك فرق معنوي ذو دلالة احصائية في معدل الحركيات الخلوية IL-4 , IL-17A , IP-10 بين المصابين

III

بقرحات متعددة و قرحة منفردة ، و لم يكن لاختلاف موقع الاصابة اي تأثير على معدل الحركيات الخلوية اذ لم تسجل الدراسة ظهور فرق معنوي في معدل الحركيات الخلوية المدروسة عند المصابين بالمناطق المختلفة من الجسم .

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Literature Review

الفصل الثالث

المواد و طرائق العمل

Materials & Methods

الفصل الرابع

النتائج

Results

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

الاستنتاجات

و

التصصيات

المصادر العربية و الأجنبية

الملاحق

Introduction 1-1 : المقدمة

يتمثل داء اللشمانيا Leishmaniasis مجموعة من الامراض المختلفة سريريا و التي تحدث بسبب الإصابة بطفيليات مسوانية أحادية الخلية تعود لجنس اللشمانيا *Leishmania* ، و على الرغم من إن المرض يعد واحداً من اكبر تسعة أمراض طفيليّة تصيب الإنسان إلا إن مرض اللشمانيا ما يزال من أكثر الأمراض المهمّلة على الصعيد العالمي (Alvar و آخرون ، 2012) ، و يؤثّر المرض بشكل واسع في فقراء البلدان النامية بالدرجة الأولى بسبب توافر الظروف المساعدة على انتشار المرض (W.H.O ، 2000) ، و هناك حوالي 12 مليون مصاب في 88 بلدا مع 350 مليون شخص معرض لخطر الإصابة بداء اللشمانيات (Desjeux ، 2004) إذ تحدث مليونا حالة جديدة سنويا (W.H.O ، 2010) و يتوافر المرض بثلاثة أشكال رئيسة هي اللشمانيا الحشوية Cutaneous leishmaniasis واللشمانيا الجلدية Visceral leishmaniasis واللشمانيا الجلدية المخاطية Oskam & (Mucocutaneous leishmaniasis Schallig ، 2002) ، و يعد مرض اللشمانيا الحشوية الأكثر فتكا من بين الأنواع الثلاثة إذ انه يسبب 70.000 ألف حالة وفاة سنويا فيما يعد مرض اللشمانيا الجلدية اقل فتكا و لكنه الاكثر انتشارا من بين الانواع الاصغرى و يسبب تقرحات جلدية تتراوح من بسيطة الى شديدة قابلة للشفاء و لكن ببطء (de Souza و آخرون، 2011) و يسمى بحبة بغداد او حبة دلهي و هو واسع الانتشار و خصوصا في مناطق الشرق الأوسط Middle East و آسيا Asia (خصوصا جنوب غرب و وسط آسيا) و إفريقيا (في المناطق الاستوائية و شمال إفريقيا) و جنوب أوروبا (Alvar و آخرون ، 2012) ، و يوجد في المكسيك و وسط و جنوب أمريكا (W.H.O ، 2012) ، و يعيش الطفيلي في خلايا الجهاز البطاني الشبكي في الجلد و خصوصا الخلايا البلعمية التي ينمو و يتضاعف داخلها مسببا ظهور القرحات الجلدية (Obaidi - Al و آخرون ، Corware : 2006 و آخرون ، 2011) ، إن داء اللشمانيات من الامراض الطفيليّة

التي تصيب الإنسان إذ إن الطفيلي يهاجم الخلايا البلعمية macrophages (Al - Obaidi ، 2011) ، كما و إن الإصابة بهذا الطفيلي تحفز كلتا الاستجابتين المناعيتين الخلوية Cellular و الخلطية Humoral (de Souza ، 2011) و هناك العديد من الوسائط الالتهابية Inflammatory mediators التي تنتج من قبل الخلايا البلعمية خلال مراحل الإصابة ، إلا إن مدى هذه الاستجابة تعتمد على عدة عوامل منها نوع المرض و شدته و عمر المضيف و غيرها (Tripathi و آخرون ، 2007) .

أن معظم الدراسات التي أجريت عن أهمية الاستجابة المناعية اعتمدت على الإصابات التجريبية للفئران (Awasthi و آخرون ، 2004) و على الرغم من وجود العديد من الدراسات التي أجريت على البشر و التي أشارت إلى إمكانية إفراز العديد من الحركيات الخلوية (انترلوكين-1 Interleukin-1 IL-1) و انترلوكين-8 (INF- γ) و انترافيرون غاما Interferon gamma (IL-8) إلا إن هناك حاجة ماسة إلى المزيد من هذه الدراسات لفهم آلية الاستجابة المناعية لهذا المرض لمعرفة إمكانية إفراز وسائط التهابية مناعية أخرى مترافقه مع حدوث الإصابة بهذا المرض .

2-1 : اهداف الدراسة Aims of study

تهدف الدراسة الحالية إلى :

- 1- بيان مدى انتشار مرض اللشمانيا الجلدية في بعض مناطق محافظة ديالى .
- 2- دراسة بعض العوامل المؤثرة في انتشار المرض .
- 3- دراسة بعض الحركيات الخلوية ذات العلاقة بالتفاعلات الالتهابية المصاحبة للمرض و تحديد مستوياتها في مصوّل الأشخاص المصابين و مقارنتها بمجموعة السيطرة .

2- استعراض المراجع Literature Review

1-2 : طفيلي اللشمانيا :

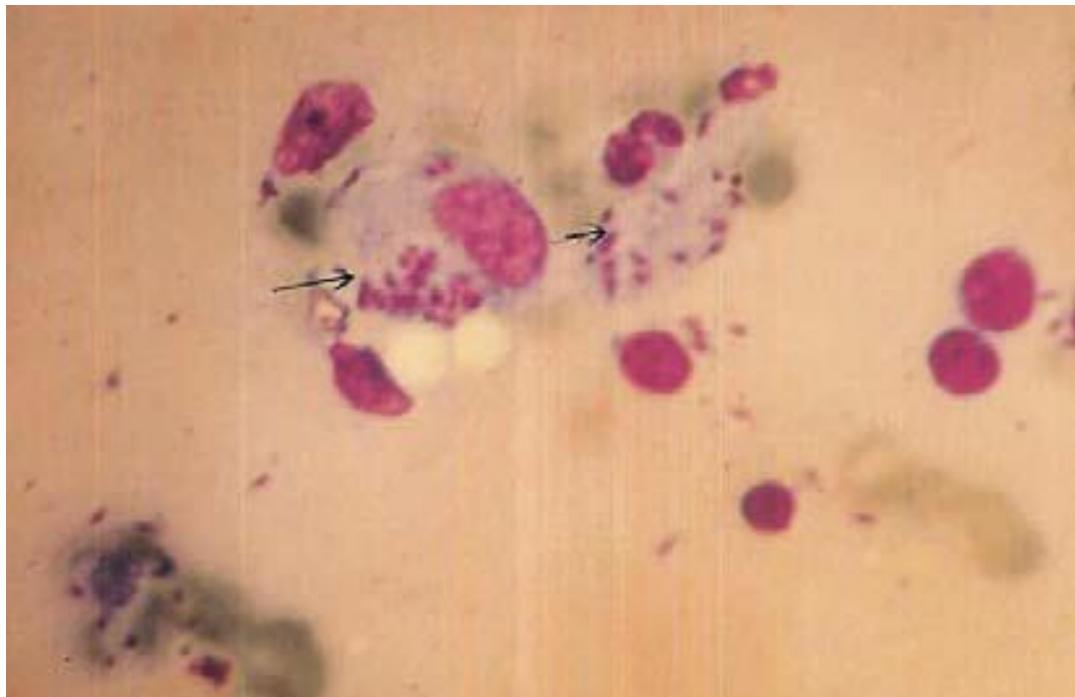
تعود جميع الأنواع العائدة لجنس *اللشمانيا Leishmania* الى عائلة المثقبيات Trypanosomatidea و هي تسبب عدداً كبيراً من الوفيات مع مدى واسع من الاعراض السريرية (Monzote ، 2009) ، و يعد طفيلي اللشمانيا من الطفيليات إيجارية التطفل داخل الخلايا Intercellular obligate parasite (Kimutai و آخرون ، 2009) ، و يصيب أنواعاً عديدة من الليان من ضمنها الإنسان و هو ينتقل عن طريق لسعة ذبابة الرمل (Assimina و آخرون ، 2008) و هو يتوافر بشكلين متباينين خلال دورة حياته ففي داخل الخلايا البلعمية للمضائق الفقريّة يكون بالشكل غير المسوط Amastigote أما في أجسام المضائق اللافقريّة (ذبابة الرمل) يكون بالشكل أمامي المسوط Promastigote (Rahi ، 2013) و هناك على الأقل 20 نوع و تحت نوع تابعة لجنس اللشمانيا التي تصيب الإنسان و هي تنتقل إلى الليان الخازنة عن طريق ذبابة الرمل عند تغذيتها على دم الليان المصابة (Bhutto و آخرون ، 2008) ، و يعود الفضل بأكتشاف الطفيلي المسبب لمرض اللشمانيا الجلدية إلى العالم الأمريكي جيمس هونر رايت عام 1903 على الرغم من ان الطفيلي شوهد لأول مرة من قبل ضابط في الوحدة الطبية للجيش البريطاني في الهند اسمه كوننغهام عام 1885 في عينة نسيج جلد مأخوذ من قرحة سميت حبة دلهي و قد اعتقد إن الجسم ذا النواة الواحدة عبارة عن فطر (Macmorris-Adix ، 2008) إذ إن الأول هو الذي حدد علاقة الطفيلي بالمرض و ذكر انه المسبب للتقرحات الجلدية التي سميت بعد ذلك بـ (اللشمانيا الجلدية) (W.H.O ، 2010) و في عام 1898 أوضح الطبيب العسكري الروسي بوروفسكي ان ما اعتقده كوننغهام على انه فطر ما هو إلا حيوان ابتدائي ، و قد بين شكل القرحات للشمانيا الجلدية إلا انه لم يعطه اسماً في ذلك الوقت (Bari ، 2006) و في عام 1900 قام الطبيب العسكري وليم ليشمان و أستاذ الفسلجة الحيوانية في جامعة مدراس كارلس دونافان كل على حدة باكتشاف الطفيلي في طحال مرضى مصابين

باللشمانيا الاحسائية قضوا في الهند و أطلقوا على المرض اللشمانيا الاحسائية (Macmorris-Adix ، 2008) ، فيما أوضح العالم روز العلاقة بين الطفيلي والمرض و حدد الطفيلي بأنه المسبب لمرض اللشمانيا الاحسائية و اطلق الأسم العلمي على الطفيلي (Ul Bari ، 2006) .

2-2 : اشكال الطفيلي

2-2-1: الشكل غير المسوط Amastigote form

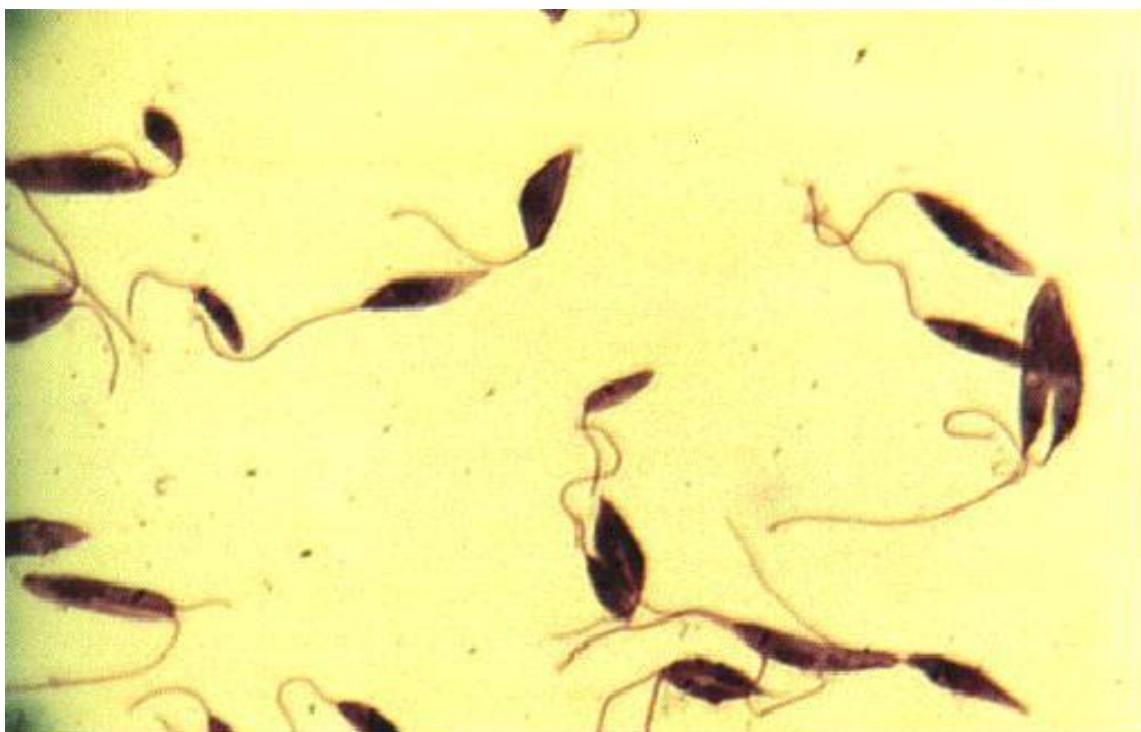
يظهر هذا الشكل في الخلايا البلعمية للمضائق القرنية المصابة فقط (شكل 1-2 ، Ul Bari & Rahman ، 2008) ويتميز بوصفه عديم السوط بيضوي الشكل صغير طوله (3-5) مايكرومتر و عرضه يتراوح بين (1-3) مايكرومتر و غير متحرك و يحتوي على نواة واضحة تقع في الجهة الخلفية و جسم حركي Kinetoplast (الحميري و آخرون ، 2010) .



شكل 1-2 : الشكل غير المسوط لطفيلي اللشمانيا (Ul Bari & Rahman ، 2008)

2-2-2: الشكل امامي السوط Promastigote form

إذ يظهر هذا الشكل في الأوساط الزرعية و القناة الهضمية للمضيف اللافقري ذبابة الرمل (Ul Bari & Rahman ، 2008) و كما موضح في الشكل (2-2) . و يتميز بوصفه مغزلي الشكل متحرك طوله حوالي (15-20) ميكرومتر و عرضه (1.5 – 3.5) ميكرومتر و له سوط يزيد عن طول الجسم إذ يبلغ بين (28-15) ميكرومتر و يتميز السايتوبلازم بشكل واضح عن النواة و يحتوي على المايتوكوندريا و فجوات و حبيبات قاعدية و في كلا الشكليين يتم التكاثر بالانشطار الطولي البسيط (الحميري و آخرون ، 2010) .



شكل 2 : الشكل امامي السوط لطفيلي اللشمانيا في الوسط الزراعي
(2008 ، Ul Bari & Rahman)

3-2 : تصنيف اللشمانيا Leishmania Taxonomy

يعد العالم Horigberg اول من وضع تصنیف لطفيلي عام 1966 ثم وضع تصنیفاً اکثر دقة لطفيلي عام 1980 إذ تم اجراء العديد من التعديلات

المعتمدة على الطرائق الحديثة للتصنيف (Ul Bari & Rahman ، 2008) و يوضح الجدول 2-1 تصنيف الطفيلي (Dawit و آخرون ، 2013) :

جدول 2-1 : تصنيف اللشمانيا

Kingdom	Protozoa
Subkingdom	Protista
Phylum	Sarcomastigophora
Sub-phylum	Mastigophora
Class	Zoomastigophora
Order	Kinetoplastida
Suborder	Trypanosomatina
Family	Trypanosomatidea
Genus	<i>Leishmania</i>
Species	<i>L. tropica complex</i>
	<i>L. donovani complex</i>
	<i>L. mexicana complex</i>
	<i>L. braziliensis complex</i>

و يمكن توضيح الإمراض الناتجة عن أنواع الطفيلي في جدول رقم 2 – 2 (2008 ، Ul Bari & Rahman)

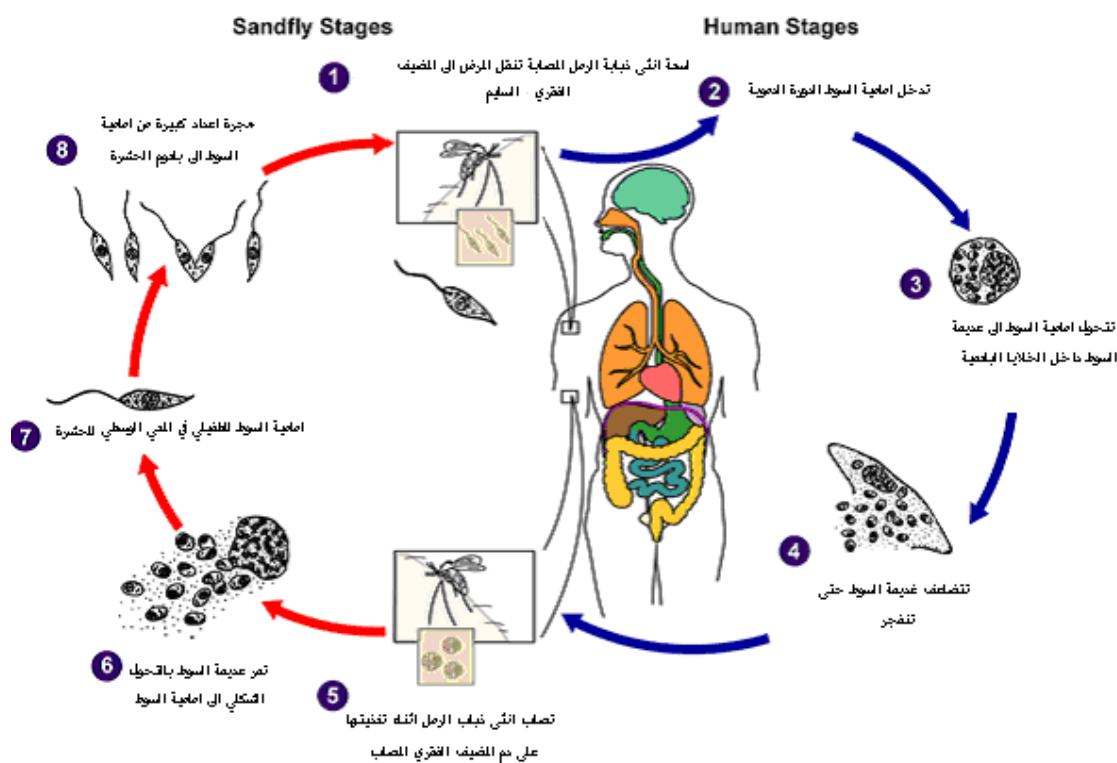
جدول 2-2 : الأمراض الناتجة عن الأنواع المختلفة لطفيلي اللشمانيا

Complexes	Species	Diseases
<i>Leishmania donovani</i> complex	<i>L. donovani donovani</i> <i>L. donovani infantum</i> <i>L. donovani chagasi</i>	Visceral(kalaazar) Infantile visceral Cutaneous
<i>Leishmania tropica</i> Complex	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. aethiopica</i>	Cutaneous Cutaneous Diffuse Cutaneous
<i>Leishmania mexicana</i> complex	<i>L. mexicana amazonensis</i> <i>L. mexicana pifanoi</i> <i>L. mexicana garnhami</i> <i>L. mexicana venezuelensis</i>	Cutaneous Cutaneous Cutaneous Cutaneous
<i>Leishmania braziliensis</i> complex	<i>L. braziliensis braziliensis</i> <i>L. braziliensis guyanensis</i> <i>L. braziliensis panamensis</i> <i>L. peruviana</i>	Mucocutaneous Cutaneous Cutaneous Cutaneous

4-2 : دورة حياة الطفيلي Life cycle

تمثل أنثى ذبابة الرمل sand fly الناقل الحيواني للمرض إذ ان الجنس *Phlebotomus* هو الناقل للطفيلي في بلدان العالم القديم (آسيا – أوروبا – إفريقيا) ، اما الجنس *Lutzomyia* فهو الناقل الحيواني للطفيلي في العالم الجديد و الذي يشمل البلدان الواقعة في النصف الغربي من الكرة الأرضية (Sonika و آخرون ، 2013) ، ينتقل الطفيلي الى ذبابة الرمل عند تغذيتها على دم الأشخاص المصابين أو الحيوانات

الخازنة حيث تعيش طفيليات اللشمانيا في الخلايا البلعمية و يكون بالشكل غير المسوطة amastigote ، تهضم ذبابة الرمل الخلايا البلعمية في حين يقاوم الطور غير المسوطة Promastigote عملية الهضم و يتحول في معى ذبابة الرمل الى الطور أمامي السووط الذي يتکاثر بالأنشطار الطولي البسيط و ينتقل بأعداد كبيرة الى الغدد اللعابية للحشرة و يحقن عند تغذية الحشرة على دم شخص آخر (Guevara و آخرون ، 2001) ، و يحتوى لعاب حشرة ذبابة الرمل على مادة كاربوهيدراتية فوسفوتيدية تدعى Lipophosphoglycan تنشط عملية قتل الخلايا البلعمية للطور إمامي السووط (Franco و آخرون ، 2012) ، ثم يتحول الطور أمامي السووط داخل الخلايا البلعمية الى الطور غير المسووط و يتکاثر بالأنشطار الطولي البسيط و ينتقل الى ذبابة الرمل عند تغذيتها على دم الشخص المصابة و تعاد الدورة من جديد (Awasthi و آخرون ، 2004) ، ويوضح الشكل 2-3 دورة حياة الطفيلي .



شكل 2 – 3 : شكل و دورة حياة اللشمانيا (2002 ، W.H.O) *Leishmania*

5-5 : وبائية داء اللشمانيات Epidemiology of leishmaniasis

يُعد داء اللشمانيا من الامراض الواسعة الانتشار في المناطق الاستوائية و شبه الاستوائية من العالم ، و يحدث المرض نتيجة اصابة الخلايا البلعمية وحيدة النواة المنتشرة تحت الجلد و في بقية انحاء الجسم بالطفيلي مسببة تقرحات موضعية او قرحة جلدية منتشرة على نحو واسع في الجلد والاغشية المخاطية و الجهاز الشبكي البطاني (في الشكل الجلدي) للمرض او قد يسبب حدوث الوفاة اذا ترك بدون معالجة في حالة الأصابة (في الشكل الاشتائي للمرض) (Herwaldt ، 1999 ؛ Schallig ، 2002) ، و يعد داء اللشمانيات واحداً من الامراض المشتركة الخطيرة التي تنتشر على شكل موجات وبائية في مختلف بقاع العالم عدا المناطق القطبية واستراليا بسبب عدم توافر الظروف المساعدة لتوارد المرض مثل المضائق و الحشرة الناقلة وهو يسبب مشاكل صحية خطيرة غزت مجتمعات البشرية منذ أقدم العصور وأصبح من الأمراض المتوسطة في بلدان الشرق الأوسط ، و أواسط آسيا ، و إفريقيا ، وجنوب أمريكا و أوروبا (شعبان و النحاس ، 2003 ؛ جوهر ، 2012) و يعتمد الانتشار الجغرافي للمرض على توافر المضيف الناقل (ذبابة الرمل) و الظروف البيئية الملائمة لهذا المضيف فضلا عن العوامل المساعدة على نمو الطفيلي داخل هذا المضيف (W.H.O ، 2010) و مجموعة اخرى من العوامل المتعلقة بالمضيف الفقري (الإنسان) و منها :

1-العوامل الاجتماعية و الاقتصادية Socio – economic factors : يزداد خطر التعرض للإصابة بهذا المرض مع ازدياد الفقر فالأبنية القديمة و ضعف الخدمات الصحية تزيد من فرص نمو ، و تكاثر الحشرة الناقلة ، و بالتالي زيادة فرص التعرض للأصابة ، فضلا عن ان سوء التغذية المتراافق مع الوضع الاقتصادي المتردي يؤدي الى زيادة فرص التعرض للأصابة فنقص البروتين و الحديد في الفئران أدى الى زيادة الأصابة باللشمانيا الجلدية (عساف ، 2009 ؛ W.H.O ، 2010) .

2-عوامل حركة المجتمعات Population movement factors : و يقصد بها هنا عوامل الهجرة و السفر للسكان من مكان الى آخر و خصوصا إلى المناطق الموبئة يزيد

من فرص تعرض السكان للأصابة بالمرض (Koutis ، 2007) ، و زيادة الأصابات العالمية بالمرض في ارتفاع كما أنه تشكلت بؤر جديدة لاستيطان المرض خلال العقود الأخيرة وإن هذا المرض يزداد بسبب الحركة السكانية و الهجرة (عساف و آخرون . (2010)

3-عوامل المناعة Immune factors : تترك المناعة أثراً مهما في الإصابة بهذا المرض فالأشخاص الذين يعانون من مشاكل في الجهاز المناعي (كما هو الحال عند المصابين بمرض العوز المناعي) يكونون أكثر عرضة للإصابة (Roberts ، 2006) ، حيث يعزى ارتفاع معدلات الإصابة في الدول الغربية إلى ترافق المرض مع نقص المناعة البشري (الأيدز) و يتراوح عدد المصابين بداء اللشمانيا بين مرضى الأيدز بين 1.5% و 9.5% (عساف و آخرون . 2010) .

4-المضاف الخازنة Reservoir hosts : تؤدي المضاف الخازنة للمرض عملاً مهما في نقل الإصابة و انتشارها فتوافر هذه المضاف في مناطق توأجد البشر يؤدي إلى زيادة فرص تعرضهم للأصابة (Grandoni ، 2005) .

و هناك حوالي 1.5 – 2 مليون حالة جديدة تحدث سنويا في العالم و حوالي 70.000 حالة وفاة تحدث كل عام من جراء الإصابة كما ان هناك 350 مليون شخص معرض للأصابة بهذا المرض (Reithinger و آخرون ، 2007)

6-2 : التوزيع الجغرافي لأنواع الثلاثة لداء اللشمانيات :

6-2-1 : داء اللشمانيا الجلدي Cutaneous leishmaniasis

تعد اللشمانيا الجلدية من أكثر الأنواع شيوعا و لاسيما في البلدان الاستوائية و تحدث الإصابة بواسطة 12 نوع او أكثر من طفيليات اللشمانيا تعود إلى الجنس *Leishmania spp* (دحام و اللوسي ، 2011) ، وتقدر الإصابة السنوية باللشمانيا الجلدية في جميع أنحاء العالم حوالي 1.5-1.5 مليون اصابة جديدة (Singh ، 2006) و

أكثر من 90% من الحالات الجديدة تحدث في 10 بلدان هي أفغانستان ، و الجزائر ، و بيرو ، و البرازيل ، و بوليفيا ، و كولومبيا ، و إيران ، و نيكاراغوا ، المملكة العربية السعودية ، و سوريا (Singh & Salotra ، 2006) . تستغرق الإصابة باللشمانيا الجلدية وقتاً طويلاً لشفائها الذاتي تاركة أثراً أو ندباً وراءها ذات حجم مقارب لحجم الفرحة الأصلية تقريباً و التي قد تكون غير مرغوبة من الناحية الجمالية و لاسيما إذا كانت الإصابة على الأجزاء المكشوفة من الجسم (دحام و الالوسي ، 2011) ، المرض يكون بشكل قرحة منفردة أو عدد من القرحات على المناطق المكشوفة من الجسم و فترة حضانة المرض تتراوح بين 2 إلى 6 أسابيع (Awasthi و آخرون ، 2004) ، وفي العراق يعد مرض اللشمانيا الجلدية من الإمراض الشائعة وخاصة في المنطقة الوسطى و الجنوبية من البلاد (AL Obaidi و آخرون ، 2006) ، إذ تم تسجيل 625 إصابة عام 2000 و في عام 2001 تم تسجيل 955 إصابة و أعلى عدد من الاصابات تم تسجيلاً لها عام 1992 حيث تم تسجيل 8779 و هو ما يمثل 45 إصابة لكل 100 ألف نسمة (Rahi و آخرون ، 2013) ، إذ أنه يمثل مشكلة حقيقية في البلد فهي محافظة القادسية لوحدها سجلت 618 حالة إصابة في الفترة الواقعة بين عامي 2005-2007 (Qader و آخرون ، 2009) وقد تكون وبائية المرض في العراق غير مستقرة مع تقلبات غير متوقعة في عدد من الحالات كما ان معدل الإصابات يتراوح بين 2.3 إلى 45.5 لكل 100.000 حالة (Al Obaidi & AL Samarai ، 2009) .

2-6-2 : داء اللشمانيا الحشوي Visceral leishmaniasis

المرض عالمي الانتشار تقريباً و هو متوطن في المناطق الاستوائية و شبه الاستوائية ، و آسيا ، و جنوب أوروبا ، جنوب ، و وسط أمريكا و تقدر عدد الإصابات السنوية بالمرض على مستوى العالم (500.000) نصفها يحصل في الهند (Singh & Sharma ، 2009) ، و أكثر من 90% من حالات اللشمانيا الاحسائية تنتشر في بنغلاديش ، و شمال شرق البرازيل ، و الهند ، و النيبال و جنوب السودان (Sanjay & Rajesh ، 2013) .

يعد المرض من الامراض المتوطنة في العراق و هو يحتاج الى عناية خاصة بسبب اثاره النفسية على المصابين به (Rahi و آخرون ، 2013) و خاصة في المناطق الوسطى و الجنوبية من البلاد (الشنوی و آخرون ، 2006) ، و تتراوح الإعراض السريرية للمرض بين عدم الظهور الى مرض حشوي و قاتل (Kimutai و آخرون ، 2009) و تتضمن الإعراض السريرية حمى ليلية في العادة (Sanjay & Rajesh، 2013) و تضخما في العقد اللمفاوية ، و الكبد و الطحال نتيجة غزو الطفيلي للجهاز الشبكي البطاني ، و الخلايا اللمفاوية ، و البلعمية ، و يستمر ظهور الإعراض بين بضعة أسابيع إلى بضعة شهور و قد يحدث الموت نتيجة الإصابة بأمراض أخرى مصاحبة للشمانيا او نتيجة الفشل الكلوي او ان الطفيلي نفسه يسبب الموت (Kimutai و آخرون ، 2009 ؛ جوهر ، 2012) .

2-6-3: داء اللشمانيا الجدي المخاطي

Mucocutaneous leishmaniasis

و هو مرض يحدث بوساطة اللشمانيا البرازيلية *Leishmania braziliensis* و يعد مشكلة صحية في العديد من دول العالم الجديد المتوطن فيها في أمريكا الجنوبية (Boaventura و آخرون ، 2010) ، المرض يسبب عموما تقرحات جلدية في الأغشية الجلدية المخاطية حول الأنف و قد تنتشر الى الداخل مدمرة الأنسجة مما يؤدي الى حدوث تشویه كامل للوجه و في حالة نجاح المعالجة و حدوث الشفاء فان القرحات تترك ندبا دائمة و تشوّهات خلقية مسببة حدوث ما يعرف بأنف الجمل Gamel nose (Baneth و آخرون ، 2014) ، و في معظم الحالات فان المرض يمكن ان يحصل بعد عدة سنوات من الشفاء بـ (اللشمانيا الجلدية الأصلية) إذ ان الاصابة بـ (اللشمانيا الجلدية المخاطية) تحصل على الاغلب بعد حدوث اصابة سابقة بـ (اللشمانيا الجلدية) (Herwaldt ، 1999) .

7-2 : المناعة و داء الشماميا الجلدية :

تبدأ العدوى باللشمانيا عندما تأخذ ذبابة الرمل المصابة بطفيلي اللشمانيا وجبة الدم من الإنسان إذ تحقن ذبابة الرمل الطفيليات مع اللعاب ، يحتوي اللعاب على جزئيات تتميز بأن لها العديد من الوظائف منها توسيع الأوعية الدموية ، و تثبيط تجلط الدم ، و الآثار المناعية ، تمثل آلية دفاع المضييف ضد طفيلي اللشمانيا بقدرة المضييف على تحفيز الاستجابة المناعية و مقدرتة على السيطرة على الطفيلي او القضاء عليه ، و ذلك من خلال جذب الخلايا الدفاعية الى موقع الإصابة (Teixeria و آخرون ، 2006) و تؤثر الاستجابة المناعية في الاستعداد او المقاومة للعديد من الامراض و منها اللشمانيا إذ ترتبط مقاومة الامراض بالاستجابة المناعية للخلية التائية المساعدة الاولى T- helper 1 (Th1) في حين تؤدي استجابة الخلية التائية المساعدة الثانية T- helper 2 (Th2) الى الاستعداد للمرض و ربما تطور المرض (عساف و آخرون ، 2010) ، إن تطور نظام المناعة لحماية الكائنات الحية من العدوى بالكائنات الدقيقة و الطفيليات يجرى من خلال خلايا و جزئيات متخصصة تكون قادرة على التمييز بين ما هو ذاتي و غير ذاتي (غريب) إذ يتم التسامح مع مستضادات الذات لتجنب المناعة الذاتية و الاستجابة للمستضادات الأجنبية للسيطرة و القضاء على الاجسام الغريبة Garcia – Snaz & Vernal ، 2008) بالإضافة الى الأثر الحاسم الذي تتركه الخلية التائية المساعدة النوع الأول (Th1) التي تعمل على الحماية من العدوى و الخلية التائية المساعدة النوع الثاني (Th2) التي يعتقد إن تنشطيها يعمل على تحقيق زيادة تدريجية في شدة المرض فإن الأنواع الطفيلية تلعب دوراً هاماً في تحديد نمط الاستجابة المناعية إذ أن العدوى باللشمانيا الأمازونية يؤدي إلى استجابة الخلايا من النوع Th1 في حين إن العدوى باللشمانيا الكبرى يؤدي إلى استجابة الخلايا من النوع Th2 (Tripathi ، 2006 ، Ul Bari & Rahman ، 2007) .

8-2 : الاستجابة المناعية ضد الإصابة باللشمانيا

تعتمد مقاومة جسم المضيف لطفيلي اللشمانيا على المناعة الخلوية للخلايا التائية المساعدة 1 (Th1) بينما القابلية للعدوى تعتمد على إفرازات الخلايا التائية المساعدة 2 (Th2) إذ تفرز الخلايا التائية المساعدة من النوع الأول كل من انترلوكين-2 (IL-2) interferon gamma (INF- γ) interleukin-2 (IL-2) و الانترفيرون غاما interleukin-5 (IL-5) و تفرز الخلايا التائية المساعدة من النوع الثاني انترلوكين-5 interleukin-5 (IL-5) و انترلوكين-4 interleukin-4 (IL-4) و انترلوكين-10 interleukin-10 (IL-10) إذ ينشط الانترفيرون غاما الخلايا البلعمية لكي تنتج الإنزيم المسؤول عن إنتاج أوكسيد النتريك إذ يقتل اوكسيد النتريك الأطوار الداخل خلوية (المسوطة) بالمقارنة مع المناعة الخلطية فإنها تحد من الاستجابة الخلوية عن طريق (IL-4) و (IL-10) اللذان يثبطان الخلايا البلعمية ، و بذلك تساعد الطفيلي على النمو و التكاثر ، و هناك عوامل عديدة تتدخل في تحديد نمط الاستجابة المناعية ، إذ تعد الاستجابة المناعية للإصابة باللشمانيا الجلدية معقدة فعلى الرغم من أنها تعجل الشفاء إلا إن بعض الاستجابات تفاقم المرض ، و ذلك يعتمد على عوامل منها الاختلاف الجيني للمضيافات (الثديية) و الاختلاف الجيني بين أنواع و سلالات الطفيلي نفسه و على عوامل أخرى منها موقع الإصابة و حجمها و عدد اللساعات المعدية (Mutiso و آخرون ، 2013) .

تمثل الاستجابة الفطرية innate response الجدار الأول ضد المستضدات الغريبة إذ يتم فيها تجنيد الخلايا المناعية إلى موقع الإصابة و من خلال آليات محددة و بذلك يبدأ الالتهاب ، تحفز الاستجابة المناعية الفطرية خلايا الدم البيض مثل الخلايا الصاربة Mast cells و الخلايا البلعمية Macrophages و الخلايا العدلية Eosinophils و الخلايا القعده Neutrophils و الخلايا الحمضة Basophils و الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cells لتتجمع في مكان اللسعة (مكان حقن الطفيلي) و يبدأ تحفيز كل من الاستجابة الخلوية و الخلطية (Garcia – Snaz & Vernal ، 2008) ، و ترتبط درجة نجاح و بقاء الطفيلي على

العلاقة بين المضييف والطفيلي ، إذ على الطفيلي إن يتتجنب كلا من الاستجابتين المناعية الفطرية و المكتسبة للمضييف فبعد إن تدخل اللشمانيا إلى جسم المضييف و لأول مرة فإنها تتلتهم من قبل الخلايا البلعمية إلا إن الطور إمامي السوط يقاوم الهضم داخل الخلايا و يتحول إلى الشكل غير المسوط داخل الخلايا الملتهمة كالخلايا البلعمية (Macrophages) و الخلايا الشجيرية (Dendritic cells) و الخلايا العدلة (Basophils) (Singh & Sharma ، 2009) كما يعد بروتين المتم c3b واحداً من أكثر المعقادات المناعية فعالية إذ يرتبط مع المواد الغريبة و يزيد من عملية حللها عن طريق مستقبل مركب c3b في الخلايا الملتهمة ، و تمتلك اللشمانيا على سطوحها بروتينات سكرية خاصة تدعى gp 63 glycoproteins (Yardley & Croft ، 2002) و بذلك فهي تستطيع من خلال هذه الآلية الإفلات من الاستجابة الخلطية المعتمدة على تنشيط النظام المتم (Complement system) ، إذ إن عملية التحول هذه تعد لصالح الطفيلي و يجعل الطفيلي مقاوماً للهضم كما باستطاعة اللشمانيا داخل الخلايا الملتهمة إن تحمل الظروف القاسية مثل عمليات الأكسدة المستخدمة من قبل الخلايا البلعمية لتحطيم الأجسام الغريبة .

تترك الخلايا البلعمية أثراً مهما في العمليات الدافعية للمضييف و تنظيم الاستجابة المناعية من خلال عمليات تتضمن مهاجمة الطفيلي بوساطة الأكسدة العالية و الاختزال الهيدروجيني غير إن اللشمانيا تثبط تأثير هذه العمليات من خلال إنتاج حامض الفسفوريك على سطحها (Singh & Sharma ، 2009) كما ان الخلايا البلعمية و الخلايا الشجيرية تترك أثراً فاعلاً في إنتاج انترلوكين 12- IL-12 مما يؤدي إلى تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية و إنتاج INF- γ و تفعيل استجابة الخلايا التائية (Th1) لاحقاً ، كما ان الخلايا القاتلة الطبيعية يتم تفعيلها بشكل مبكر من خلال بروتينين الخلايا الوحيدة الاول Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) و Interferon gamma induced protein 10 (IFN- γ)

(IP-10) و تكمن أهمية الخلايا القاتلة من خلال تحفيز إنتاج INF- γ و استنزاف الخلايا القاتلة الطبيعية في الأيام الأولى من الإصابة يؤدي إلى انخفاض كبير في إنتاج INF- γ و ارتفاع أعداد الطفيلي (Mutiso و آخرون ، 2013) ، و ان الشفاء الذاتي من المرض يعتمد على التواجد السريع للخلايا البلعمية و ان تنشيط هذه الخلايا يحدث بوساطة INF- γ المنتج بوساطة الخلايا القاتلة الطبيعية و في النهاية فإنَّ الخلايا الثانية المساعدة الاولى يمكن ان تقتل الطفيلي في حالة توافر انتاج عالٍ من INF- γ (Korner & Ritter ، 2002) .

تتميز إصابة الإنسان باللشمانيا بظهور أجسام مضادة للشمانيا يتم إنتاجها بمستوى منخفض في حالة اللشمانيا الجلدية في حين تنتج بمستوى عالٍ في حالة اللشمانيا الحشوية و عند قياس مستوى الكلوبيولين المناعي في حالة الإصابة باللشمانيا كشفت الدراسات عن مستوى مرتفع في كل من IgG , IgM , IgE و الأصناف الفرعية من IgG خلال المرض (Ryan و آخرون ، 2002) مما يدل على تحفيز الطفيلي للاستجابة المناعية بتنشيط الخلايا البائية (B cell) ، و تتوسط المناعة في الإنسان مجموعة من الخلايا و تكون بالدرجة الأولى بوساطة الخلايا الثانية المفاوية ، إذ ان الخلايا الثانية تؤدي دوراً كبيراً في توليد التخصصية و الذاكرة و هي تستجيب للإصابات الطفيلي داخل خلوية على نطاق واسع و بشكل متميز للإصابة باللشمانيا (Singh & Sharma ، 2009) ، و هي تتمايز بعد تحفيزها بالإنتيجين إلى مجموعات فرعية بناءً على إنتاجها من الحركيات الخلوية الى الخلايا الثانية المساعدة الاولى Th1 التي تقوم بإنتاج عامل نخر الورم الفا TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) و عامل نخر الورم بيتا interleukin-2 (TNF- β) (Tumor Necrosis Factor Beta) و انترلوكين-2 (IL-2) و انترفيرون غاما Interferon (IL-12) و انترلوكين-12 (IL-12) (interleukin-12) وانترفيرون غاما gamma (NF- γ) و هي تشارك في القضاء على مسببات الامراض داخل الخلايا بينما الخلايا الثانية المساعدة الثانية Th2 تقوم بإنتاج انترلوكين-4 (IL-4) interleukin-4 (IL-4) وانترلوكين-5 (IL-5) interleukin-5 (IL-5) و انترلوكين-6 (IL-6) و انترلوكين-6 (IL-6) .

انترلوكين-9 interleukin-9 (IL-9) و انترلوكين-13 interleukin-13 (IL-13) و تعد هذه الانترلوكينات ذات أثر مهم في تفعيل الخلايا البائية و تشارك في القضاء على الكائنات الحية خارج الخلية و إمراضات الحساسية و الإمراضات الطفيلية ، فضلاً عن ذلك تم تمييز نوعين من المجاميع الفرعية من CD_4^+T الأولى هي Th17 و هي تعرض أنشطة وظيفية مختلفة من استجابة Th1 و Th2 و هي تنتج عدد من الحركيات الخلوية الخاصة بها أهمها IL-17A و الأخرى هي reg - T و هي تعرض وظائف الكبت و يرتبط تفعليها و تنشيطها مع الخلايا السرطانية و العديد من الاصابات الميكروبية مثل الفايروسات ، و الطفيليات ، و الفطريات ، و الاصابات البكتيرية (Garcia & Snaz – 2008 ، Vernal)

9-2 : الحركيات الخلوية Cytokines

الحركيات الخلوية هي وسائل بروتينية خارج خلوية تفرز من خلايا مختلفة و هي تمتلك مدى واسعاً من الفعاليات البايولوجية و لها وظائف حاسمة في كلٌ من الاستجابة المناعية الفطرية و المكتسبة (Mehta & Mahajan , 2006) ، و تقسم الحركيات الخلوية على ست مجموعات هي الانترلوكينات Interleukins ، عوامل تنشيط التكاثر Colony – Stimulating Factors Tumer Necrosis Factors ، عوامل النمو Growth Factors ، الكيموكينات Chemokines و الانترفiroنات Interferons (Desai , 2007). و هي تنتج في الغالب من كريات الدم البيض و لكنها يمكن إن تنتج من الخلايا الأخرى مثل الخلايا الظهارية Epithelial cells و الخلايا البطانية Endothelial cells و الارومات الليفية Fibroblasts و وظيفة هذه الحركيات الخلوية يمكن إن تكون داخل الخلية المنتجة لها أو في خلايا أخرى و هي تعمل على تنشيط أو تثبيط (قمع) الخلايا المستهدفة Target Cells (Vazquez – Lombardi و آخرون , 2013) ، و شبكة الحركيات الخلوية نظام معقد و فعال يشترك في العديد من الاستجابات البايولوجية في جسم الإنسان (Ikram و آخرون , 2004) ، و قد عرفت الحركيات الخلوية منذ وقت طويل على أنها عناصر

الأساسية في استجابة المضييف ضد اللشمانيا و خلال الإصابة باللشمانيا يمكن ان تعمل الحركيات الخلوية بمساعدة بعضها البعض (تماز) اذ يعمل INF-γ مع MCP-1 Monocyte Chemotactic Protein-1 (CCL2) على القضاء على اللشمانيا الجلدية في حين ان IL-4 يعاكس (يعادي) إنتاج هذا الكيموكيين (CCL2) عن طريق الخلية البلعمية المصابة و يبدو ان تنظيم الحركيات الخلوية لعمل الكيموكيين يختلف بأختلاف الخلايا المتخصصة كما يتضح ذلك من ملاحظة ان كل من IL-4 و IL-13 يثاب إنتاج MCP-1 في الخلايا البطانية Endothelial Cells و لكنها تتبع الإنتاج في الخلايا الظهارية Epithelial Cells و بالتالي هناك تداخل بين الحركيات الخلوية ، و الكيموكيينات ، فالكيموكيينات تسهم في هجرة الخلايا و تفعيل كل من الخلايا المهاجرة و الأصلية (غير المهاجرة) و هذه الخلايا بدورها تنتج الحركيات الخلوية التي تؤثر في تعبير الكيموكيينات (Teixeira و آخرون ، 2006) ، وقد تناولت الدراسة الحالية اربعاء من الحركيات الخلوية و هي كل من :

انترلوكين - 4 (IL-4) Interleukin - 4

انترلوكين - 17A (IL-17A) Interleukin-17 A 17 A

البروتين العاشر المُحث بأنترفيرون غاما

(CXCL-10) IP-10 Interferon gamma induced protein 10

بروتين التهاب الخلايا البلعمية - 1 الفا

(CCL3) MIP-1 α Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha

1-9-2 : الحركي الخلوي 4 – IL

- IL 4 هو عبارة عن بروتين سكري يتكون من 132 حامض أميني و يعد من الحركيات الخلوية التنظيمية المهمة و ينتج بوساطة الخلية التائية المنشطة Activated T cell و الخلايا الصاربة Mast cells (Wondimu و آخرون ، 2001) ، يعمل

4 - IL على تنشيط الخلايا التائية و تحفيز الخلايا البائية B cells على إنتاج الأجسام المضادة فضلاً عن أثره في تنشيط أنواع أخرى من الخلايا مثل الخلايا وحيدة النواة والخلايا الظهارية و الأرومات الليفية كما إن له أثراً أساساً في تنشيط الخلايا التائية المساعدة الأولى Th1 و الحركيات الخلوية المفرزة منها (Muller & Kropf ، 2003) و يعمل 4 - IL على مراحل مختلفة من تميز الخلايا و يعتمد تأثيره في محیط الحركيات الخلوية أذ انه يثبط البعض من تأثيرات IL-2 في حين يعمل INF- γ على تنشيط البعض من تأثيرات IL-4 ، و اظهرت التجارب التي اجريت في الفئران و خارج الجسم الحي بأن IL-4 يؤدي أثراً أساساً في الحث لانتاج IgE بينما يعمل INF- γ على ابطال ذلك التأثير (Vijayanand و آخرون ، 2012) ، و هو يؤدي أثراً مهما في الاصابات الطفifie و على سبيل المثال فإنه يكون فعالاً و بشكل متميز عند الاصابة بـ (اللشمانيا الاحشائية) ، و قد وجد ان IL-4 و IL-5 و IL-10 ترتفع عند الاشخاص المصابين بـ (اللشمانيا الجلدية) كما يعتقد ان IL-4 يرتبط بتطور هذا المرض (Shahi و آخرون ، 2003 ؛ Stager ، 2013)

2-9-2 : الحركي الخلوي IL-17 A

IL-17A هو من الحركيات الخلوية البائية للالتهاب ينتج بوساطة الخلية التائية المساعدة-17 (Th-17) T helper-17 (Cardoso و آخرون ، 2009) و تمثل الخلية التائية المساعدة 17 مجموعة فرعية من خلايا CD₄⁺T Cells ، و يعد IL-17A اهم افرازات هذه الخلية و الذي يترك أثراً مهما في تنظيم الالتهابات المناعية و يكشف عن احتمالات قوية للمناعة الذاتية (Rohn و آخرون ، 2006) ، و يرتبط توافر IL-17A بمستوى عالٍ مع الامراض الالتهابية المزمنة (Katara و آخرون ، 2013) .

وصف IL-17A لأول مرة عام 1995 بوصفه بروتينا سكرييا ذا وزن جزيئي 20 كيلو دالتون و اتضح لاحقاً بان هذا الحركي الخلوي يمتلك وظائف بايولوجية عديدة

لكن اكثراها اهمية تلك التي تتعلق بتأثيراته البدئية للالتهاب بحيث يؤثر في وظائف الخلايا العدلة و خلايا البلعم الكبير Macrophage كما انه يحث بعض الخلايا المناعية و غير المناعية على انتاج الحركيات الخلوية البدئية للالتهاب (Gaffen ، 2008) ، و اتضح بان IL-17A له القابلية على تعزيز فعالية خلية CD₄⁺ T Cell في الانسان لانتاج IL-2 و يعزز ايضا قدرة الخلايا التائية بصورة عامة و الخلايا التائية المنظمة على الانقسام (Liang و آخرون ، 2007) ، و على الرغم من الأثر الذي يتركه IL-17A في الحماية ضد الاصابات البكتيرية و الفطريات الا ان اثره في دفاع المضييف ضد الطفيليات الداخل خلوية ما زال غير مفهوم بشكل كامل (Wang و آخرون ، 2011) ، كما وجد ان IL-17A يؤدي عملاً مهما في حماية المضييف في حالة الاصابة باللشمانيا الاحسائية فيما يترك أثراً مهما في تطور المرض في حالة اللشمانيا الجلدية (Pitta و آخرون ، 2009 ؛ Bacellar و آخرون ، 2009) ، و في العديد من الدراسات التي اجريت على الاصابات بأنواع مختلفة من الابتدائيات اشارت الى توسط الخلية التائية المساعدة Th-17 في دفاع المضييف ضد عدد من الطفيليات مثل Trypanosoma Cruzi (Miyazaki) و آخرون ، 2010 و Kelly) Toxoplasma gondii و آخرون ، 2005 ؛ Passos و آخرون ، 2006 . (2010) .

10-2 : الكيموكيبات Chemokines

الكيموكيبات هي عائلة كبيرة من الحركيات الخلوية التي تصنف على انها جاذبات كيميائية Chemoattractive cytokines و تضم اكثرا من 50 حركي خلوي معروف لحد الان (Teixeira و آخرون ، 2006) ، تتراوح اوزانها الجزيئية من 6-11 كيلو دالتون و هي تمثل بادئات حيوية للفعالities الالتهابية المناعية (Wang & Lam ، 2006) و تنتج هذه الكيموكيبات بوساطة محفزات او وسائل خلوية داخلية او خارجية خلوية مثل انترلوكين 1 interleukin-1 (IL-1) ، عامل

نخر الورم الفا TNF- α Tumor Necrosis Factor Alpha ، انترفيرون غاما INF- γ و تتشابه الكيموكيبات فيما بينها من ناحية التركيب الكيميائي باحتواها على الحامض الاميني السستائين و الذي يكون اصرة ثنائية الكبريت في الجزء النهائي (الطرفي) للبروتين ، و قد قسمت الكيموكيبات على اربع مجاميع اعتمادا على ترتيب عدد الاحماض الامينية عند الاصرة الطرفية هي CXXC ، CXC ، CC ، C عند الـ N الطرفية و يمثل الـ X عدد الاحماض الامينية الفاصلة بينهما (Teixeira و آخرون ، 2006) .

1-10-2 : الحركي الخلوي IP - 10

Interferon gamma induced protein – 10

البروتين العاشر المحت بانترفيرون غاما هو حركي خلوي ينتمي إلى عائلة كيموكيبات CXC و يسمى أيضا CXCL-10 و له مستقبل خاص في الخلايا الهدف هو CXCR3 الذي يتم التعبير عنه بالدرجة الأولى على الخلايا البائية و الخلايا التائية و الخلايا القاتلة الطبيعية ، و الخلايا الشجيرية ، و الخلايا البلعمية و يمثل هذا الكيموكيين علامة بايولوجية مهمة للعديد من الاصابات الطفيلية الخطيرة في الانسان و من ضمنها *Plasmodium flaciparum* و *Trypanosoma brucei* و *P.vivax* و *Leishmania major* و *P.malaria* البيولوجية لكيموكيين IP-10 تجند الخلايا الوحيدة و الخلايا التائية الى موقع الالتهابات و هذا ما يحدث عند الاصابة بداء اللشمانيا (Vargas-Inchaustegui و آخرون ، 2011) ، تتضمن الفعالية كما يؤدي IP-10 دورا مهما في الامراض الالتهابية المزمنة و هناك اقتراحات تتنبأ بأنه يترك أثراً مهما مع امراض أخرى مثل التهاب الكبد المزمن نوع C و الفشل الكلوي و السرطان (Casrouge و آخرون ، 2011) ، الوزن الجزيئي للحركي الخلوي IP-10 10 كيلو دالتون و يفرز على الأغلب بوساطة الخلايا

الوحيدة Monocytes و الخلايا البطانية Endothelial cells و خلايا الارومات الليفية fibroblasts كاستجابة للمحفزات مثل الإصابة بالفيروسات (Vargas – Inchaustegui و آخرون ، 2010) ، وقد تمت الاشارة الى الأثر الذي يتركه IP-10 في العديد من الاصابات الفايروسيّة ، و البكتيرية ، و الاصابات الطفيليّة ، و الحساسية ، و امراض المناعة الذاتية (Casrouge و آخرون ، 2011) وقد سجل Gupta و آخرون (2009) ان IP-10 يعمل على تثبيط نمو و بقاء طفيلي اللسمانيا الاحسانية في الجسم الحي و في الزجاج .

2-10-2 : الحركي الخلوي (MIP-1 α) :

Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha

بروتين التهاب الخلايا البلعمية - 1 الفا هو عبارة عن بروتين يحتوي على 70 حامض اميني و يقع تحت عائلة الكيموكيبات من نوع C-C و هو من اكبر الفسائل ذات الوزن الجزيئي الواطئ إذ أن وزنه الجزيئي يتراوح بين 7-8 كيلو دالتون ، يفرز الى الدم من قبل الخلية الوحيدة Monocytes و يفرز في الأنسجة من قبل الخلية البلعمية Macrophage و الخلايا الشجيرية Dendritic cells (Von Stebut & Maurer ، 2004) و يمكن ان يفرز MIP-1 α بوساطة انواع اخرى من الخلايا من ضمنها الخلايا اللمفية ، و الخلايا الصاربة ، و الخلايا الظهارية ، و الارومات الليفية (Kobets و آخرون ، 2012) ، و يقع MIP-1 α تحت مجموعة MIP-1 التي تضم عدداً من الكيموكيبات الاخرى الا ان اهمها MIP-1 α و MIP-1 β و MIP-1 γ التي تترك أثراً مهماً في العديد من الاستجابات الالتهابية مثل امراض المناعة الذاتية ، و الاستجابات الدفاعية للمضييف (Von Stebut & Maurer ، 2004) ، و كلا الشكلين (MIP-1 α الذي يعرف بـ CCL3 و MIP-1 β الذي يعرف بـ CCL4) يفرزان من قبل الخلايا البلعمية Macrophages التي تتحفز بعد اي إصابة فيروسية أو طفيليّة ، و لهما أثر فعال و حاسم في الاستجابة المناعية نحو الإصابات الالتهابية (Ran و آخرون ، 2010) ، و يحفز MIP-1 α على إطلاق بعض الحركيات الخلوية

الالتهابية مثل 1 - IL و 6 - α - TNF من قبل الخلايا الليفية Fibroblasts والخلايا البلعمية Macrophage و لكل من MIP-1 α و MIP-1 β ، Von Stebut & Maurer (2004) ، وقد وجد في بعض التجارب المختبرية على الفئران المصابة بـ (اللشمانيا الجلدية) ان هناك زيادة في التعبير الجيني لبعض الكيموكيනات التي من ضمنها MIP-1 α و قد أكدت هذه الملاحظات على ان ذلك يؤدي الى زيادة انتاج MIP-1 α الذي يرتبط بدوره بالآليات التفاعل بين المضيف و الطفيلي و بتطور المرض (Kobets و آخرون ، 2012) و هو يمكن ان يعمل على تعزيز الصحة عن طريق احداث استجابة التهابية ضد العديد من الاصابات المرضية مثل الفايروسات (Menten و آخرون ، 2002) و الطفيليات كما هو الحال عند الاصابة بـ *Toxoplasma goudii* إذ يقلل MIP-1 β و MIP-1 α من انتاج IL-12 من الخلايا الشجيرية عن طريق ارتباطها بـ CCR5 مما يؤدي الى زيادة الخلايا التائية المساعدة الاولى Th1 و التخلص من الطفيلي (Von Stebut & Maurer (2004) .

3- المواد و طرائق العمل Materials & Methods

1-3 : العينات المدروسة Studied samples

شملت الدراسة على 124 عينة منها 84 مصاباً باللشمانيا الجلدية و 40 عينة استخدمت كمجموعة سيطرة وقد كانت نسبة الذكور ضمن العينة المدروسة 48.4% بواقع 60 ذكراً بينما كانت نسبة الإناث 51.6% بواقع 64 أنثى . اشتملت مجموعة الدراسة المرضى المراجعين لوحدة الامراض الجلدية لعدد من المستشفيات الحكومية في محافظة دمياط موزعة كالتالي :

22 مراجعاً من مستشفى بعقوبة العام .

30 مراجعاً من مستشفى بلدروز العام .

32 مراجعاً من مستشفى جلواء العام .

و تراوحت أعمار المصابين من 6 أشهر إلى 75 سنة . تمت عملية تشخيص المرض و تحديده من قبل طبيب الجلدية المختص في كل مستشفى ، اما مجموعة السيطرة فهي مجموعة تضمنت الاشخاص غير المصابين تراوحت أعمارهم من 4 أشهر الى 59 سنة وقد تم التأكد من عدم إصابة جميع أفراد هذه المجموعة من اي مرض جلدي او مزمن او اي امراض أخرى من خلال نظام طرح الأسئلة إذ تم عد هذه المجموعة بمجموعة سيطرة ، وقد تم تسجيل عمر ، جنس ، مكان الإصابة ، عدد الآفات و مكان وجود الآفات بالنسبة للمصابين و بحسب الملحق A .

2-3 : المواد Materials

1-2-3: الأجهزة و المستلزمات المختبرية المستخدمة

Instruments and Equipments used

لقد تم استخدام عدد من الأجهزة و المستلزمات المختبرية في الدراسة الحالية و المبينة في الجدول 1-3 :

جدول 3-1: الأجهزة والمستلزمات المختبرية المستخدمة والشركات والدول المجهزة لها.

الدولة Country	الشركة Company	الجهاز والأداة Equipment and Instrument
UAE	Medico	م哈قق نبيذة Disposable syringes (5 ml)
Germany	EAPIF	أنابيب ابندروف Eppendorf tubes
France	Gilson	قم نبيذة Disposable tips
Japan	Sugitoh	ماسقات دقيقة Micropipettes
Jordan	AFMA	أنابيب جمع الدم Plain tubes
Japan	Kokusan	نابذة (جهاز طرد مركزي) Centrifuge
U.S.A	Biotic	نظام ألاليزا ELISA system
Japan	Marubeni	ثلاجة Refrigerator

2-2-3 : العدد المختبرية Laboratory Kits

أستخدمت في الدراسة الحالية مجموعة من العدد المختبرية (Kits) وقد تم توضيح هذه العدد المستخدمة في الجدول 3-2.

جدول 3-2: العدد المختبرية والشركات والدول المصنعة لها.

الدولة Country	الشركة Company	العدة المختبرية Laboratory Kit
U.S.A	Peprotech	Human Interleukin-4 ELISA kit
U.S.A	Peprotech	Human Interleukin-17A ELISA kit
U.S.A	Peprotech	Human Chemokine -10 ELISA kit
U.S.A	Peprotech	Human Chemokine MIP- 1- α ELISA kit

3-3- جمع عينات الدم Collection of blood samples

اجريت عملية جمع عينات الدم للفترة من 2013/10/25 الى 2014/1/25 حيث تم سحب 5 مل من الدم الوريدي لكل من الأشخاص المصابين والسيطرة باستعمال محقنة نبيدة ، وضعت عينات الدم في أنبوبة اختبار لغرض التخثر بدرجة حرارة الغرفة (20-25م) لمدة (5 دقائق) ثم فصل المصل serum بجهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 3000 دورة في الدقيقة ، قسم المصل إلى أربعة أقسام حيث يستخدم كل قسم في عملية فحص واحد من العدد المختبرية (الكتات) و وضع في أنابيب ابندروف Tube Eppendorf بحجم 0.5 مل لكل أنبوبة ثم حفظت النماذج مجمدة بدرجة حرارة 20 - م° لحين إجراء الفحوصات المختبرية اللاحقة التي أجريت في مختبر الحيوان / قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة في جامعة ديالى للفترة من 2014/2/15 ولغاية 2014/3/5 .

4- طرائق العمل Methods

1-4-3: قياس مستوى كل من IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α في المصل

لقد تم قياس مستوى كل من IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α في مصوّل الأشخاص المصابين وغير المصابين و ذلك بأسـتخدام طـريقـة الـبيـزاـ الأمـتـازـ المـنـاعـيـ المرـتـبـطـ بالـإنـزـيمـ Enzyme – Linked Immunosorbent Assay المعتمدة على مبدأ تغيير اللون الناتج عن أرتباط الأضداد النوعية الخاصة بالأنجـينـ و كما يلي : -

1-1-4-3 : محتويات العـدـة kit contents

Micro plate

1- صفيحة المعايرة القياسية الخاصة بقارئ الاليزا

Wash buffer solution

2- محلول الغسل الداري

Capture antibody solution	- 3 محلول أسر الجسم المضاد
Detection antibody solution	- 4 محلول كشف الجسم المضاد
Conjugate solution	- 5 محلول الاقتران
Diluent solution	- 6 محلول التخفيف
Block buffer solution	- 7 محلول القالب الدارئ
Standard solution	- 8 محلول القياسي
Substrats solution	- 9 محلول المادة الاساس

Principle of test 2-1-4-3

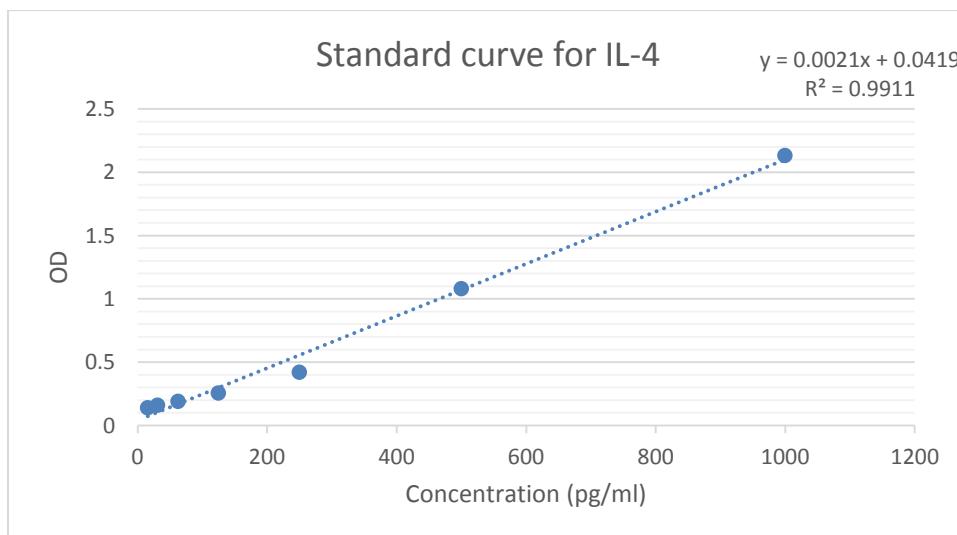
استعملت تقنية الأمتاز المناعي المرتبط بالإنزيم ELISA لقياس مستوى كل من IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α في مصل دم الإنسان و المنتجة من قبل الشركة الامريكية Peprotech ، تُستعمل في هذا الاختبار أضداد نوعية خاصة بهذه الحركيات الخلوية تغطى بها جميع الحفر المتوافرة في صفيحة المعايرة الدقيقة و تحضن لليلة كاملة بدرجة حرارة الغرفة ، في اليوم التالي تغسل صفيحة المعايرة الدقيقة و تضاف للحفر المحاليل القياسية و العينات و بحسب الخطوات المثبتة في دليل الشركة المنتجة و عند أكمال الخطوات يقاس التغير اللوني الناتج بوساطة جهاز قارئ الاليزا و على الطول الموجي 405 نانومتر .

Method 3-1-4-3

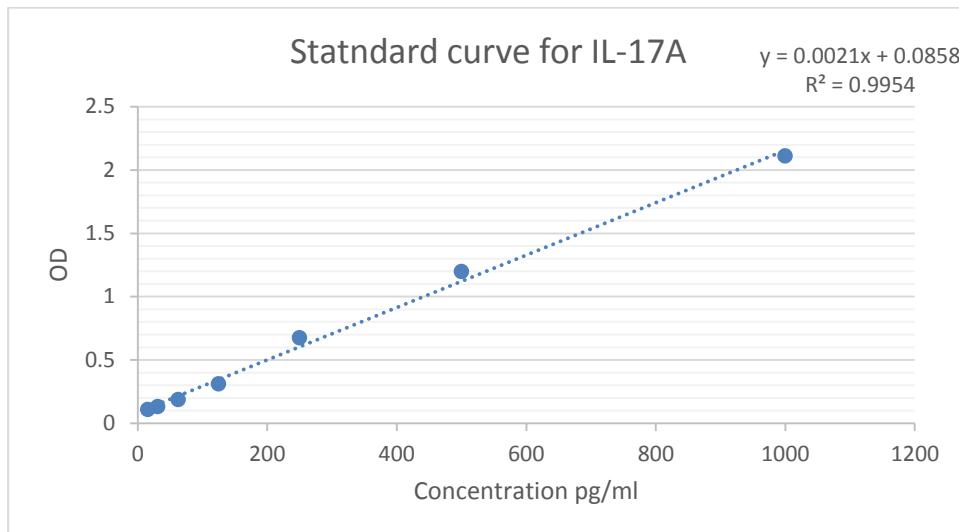
قبل أداء التجربة لكل من الحركيات الخلوية 4 - IL و 17A - IL و 10 - IP و MIP - 1 α وضعت كل المحاليل و العينات بدرجة حرارة الغرفة 18-25 م° لمدة 30 دقيقة قبل بدء الاختبار كما موضح في طريقة عمل العدة ثم اجريت الخطوات الآتية :-

- 1- أضيف 100 ملليلتر من محلول الأسر للجسم المضاد Capture antibody إلى كل الحفر المتوافرة في الصفيحة ، و غطيت الصفيحة بورق القصدير ، و حضنت في مكان مظلم بدرجة حرارة الغرفة لليلة كاملة بواقع 12 ساعة .
- 2- ازيل مزيج الحضن و غسلت صفيحة المعايرة أربع مرات بمحلول الغسل (المحضر بالإضافة 10 مل من محلول الغسل المركز إلى 190 مل من الماء المقطر) ثم نقرت الصفيحة على ورق نشاف التجفيف و أضيف إلى كل حفرة في الصفيحة 300 ملليلتر من محلول القالب الداري ، و غطيت الصفيحة بورق القصدير، و حضنت لمدة ساعة كاملة بدرجة حرارة الغرفة .
- 3- ازيل مزيج الحضن و غسلت الصفيحة أربع مرات بمحلول الغسل و نقرت الصفيحة على ورق نشاف التجفيف و أضيفت المحاليل القياسية التي كانت تراكيزها 15 ، 31 ، 62 ، 125 ، 250 ، 500 ، 250 ، 1000 بيكو غرام / مل بالنسبة لكل من IL-4 و IL-17A و IP-10 إما بالنسبة لـ MIP-1 α فكانت التراكيز القياسية هي 62 ، 125 ، 250 ، 500 ، 1000 ، 2000 ، 4000 بيكو غرام / مل في الأماكن المحددة لها مسبقاً في الصفيحة إذ يتم استخدام هذه المحاليل القياسية لغرض عمل المنحني القياسي الخاص لكل عدمة و تضاف العينات (مجموعة المصايبين و السيطرة) كل بحسب الأماكن المحددة لها في الصفيحة و بحسب الخريطة المعدة مسبقاً ، و غطيت الصفيحة بورق القصدير ، و حضنت لمدة ساعتين بدرجة حرارة الغرفة .
- 4- ازيل مزيج الحضن و غسلت الصفيحة أربع مرات بمحلول الغسل و نقرت الصفيحة على ورق نشاف التجفيف و أضيف 100 ملليلتر من محلول الكشف عن الجسم المضاد و غطيت الصفيحة بورق القصدير ، و حضنت لمدة ساعتين بدرجة حرارة الغرفة .
- 5- ازيل مزيج الحضن و غسلت الصفيحة أربع مرات بمحلول الغسل و نقرت الصفيحة على ورق نشاف التجفيف و أضيف 100 ملليلتر من محلول الاقتران إلى كل حفرة في الصفيحة ، و غطيت الصفيحة بورق القصدير ، و حضنت لمدة نصف ساعة بدرجة حرارة الغرفة .

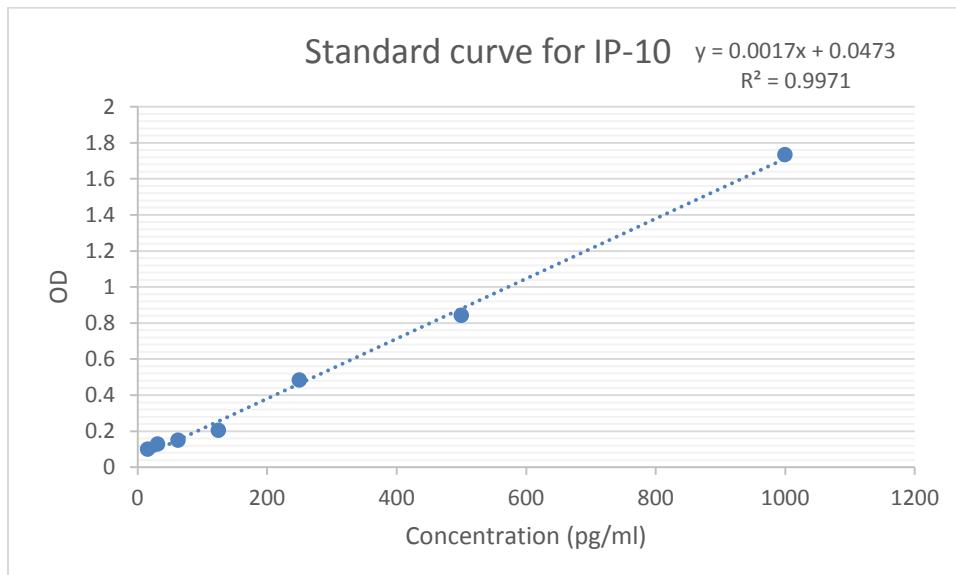
- 6- ازيل مزيج الحضن و غسلت الصفيحة أربع مرات بمحلول الغسل و نقرت الصفيحة على ورق نشف للتجفيف و أضيف 100 مللي لتر من محلول المادة الأساسية إلى كل حفرة من حفر الصفيحة و قرأت الامتصاصية حال ظهور اللون بوساطة قارئ الاليزا على الطول الموجي 405 نانومتر و بمعدل ثلث قراءات و بوالع 5 دقائق بين قراءة و أخرى.
- 7- تمأخذ معدل القراءات ثم إسقاط القراءات الناتجة على المنحنى القياسي (الذي تم أعداده من خلال تراكيز المحاليل القياسية و أمتصاصيتها (الشكل 1-3 ، 2-3 ، 3-3 ، 4-3) لاستخراج قيم تراكيز الحركيات .



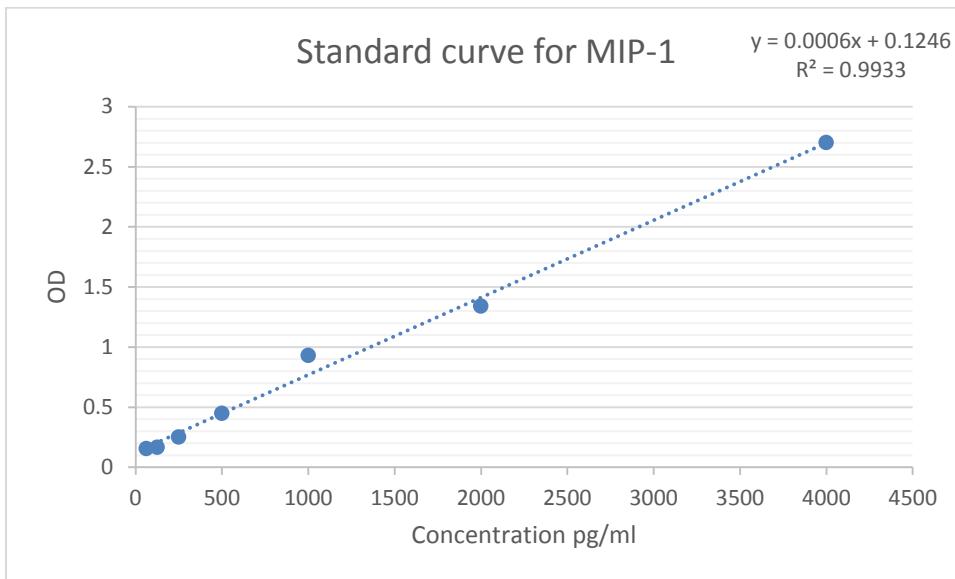
شكل 1-3 : المنحنى القياسي للحركي الخلوي IL-4



شكل 2-3 : المنحنى القياسي للحركي الخلوي IL-17A



شكل 3-3 : المنحنى القياسي للحركي الخلوي IP-10



شكل 4-3 : المنحنى القياسي للحركي الخلوي MIP-1 α

5-3 : التحليل الاحصائي :

أجري التحليل الاحصائي للدراسة الحالية بوساطة برنامج الحزمة الاحصائية للعلوم الاجتماعية 19.0 (SPSS) للبيانات الوصفية و تمت صياغة البيانات كالعدد الاحصائي و النسبة المئوية . استخدم مربع كاي لوصف العلاقة او المقارنة لهذه البيانات . و قد وصفت البيانات الرقمية ل特راكيز الحركيات بصيغة المعدل \pm ، الخطأ القياسي ، كما أستخدم مربع كاي للمقارنة بين مجموعتين . و أستخدم تحليل التباين Analysis of variance (ANOVA) للمقارنة بين اكثـر من مجموعتين ، و قد كانت القيمة الدنيا لعامل الاحتمالية اقل او يساوي 0.001

Results 4- النتائج

4 - 1 : الدراسة الوبائية :

شملت الدراسة 124 عينة دم توزعت على 84 عينة لمصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و 40 لأشخاص اصحاء كمجموعة سيطرة ، كان عدد الإناث في مجموعة المصابين 45 عينة في حين كان عدد الذكور 39 و الجدول 1-4 يوضح توزيع نسب الإناث والذكور في مجموعة المصابين :

جدول 4-1: توزيع أعداد و نسبة الإصابة بين الإناث المصابات و الذكور المصابين

P.value	النسبة المئوية للإصابة %	أعداد المصابين	الجنس
0.512	%53.57	45	إناث
	%46.43	39	ذكور
	%100	84	المجموع

و يلاحظ من النتائج أن الإصابات انتشرت ضمن مدى واسع من الفئات العمرية إذ تراوحت أعمار المصابين ما بين 6 أشهر إلى 75 سنة و كان أعلى عدد من الإصابات في الفئة العمرية 12-7 أذ بلغت 22 حالة اصابة تلتها الفئة العمرية 6-2 سنة بعده 20 حالة اصابة ثم الفئة العمرية اقل من 2 سنة حيث بلغت عدد الإصابات في هذه الفئة 17 حالة اصابة فيما سجلت الفئة العمرية 13-25 سنة 11 حالة اصابة فيما بلغ عدد الإصابات في الفئة العمرية 26-45 سنة 8 حالات اصابة و اخيرا سجلت الفئة العمرية اكثـر من 45 سنة اقل عدد اصابات اذ بلغت 6 حالات اصابة و الجدول 4-2 يوضح أعداد و نسب الإصابة بين الفئات العمرية للمصابين .

جدول 4-2 : توزيع أعداد و نسب الإصابة بمرض الشهانيا الجلدية وفقاً للعمر

P.value	النسبة المئوية للاصابة %	العدد	الفئة العمرية
0.008	20.24	17	أقل من 2 سنة
	23.81	20	6-2 سنة
	26.19	22	12-7 سنة
	13.10	11	25-13 سنة
	9.52	8	45-26 سنة
	7.14	6	46 سنة فأكثر
	%100	84	المجموع

و من النتائج المتحصل عليها يلاحظ إن الفئات العمرية الأقل من 12 سنة سجلت ارتفاعاً عن الفئات العمرية الأكثر من 12 سنة إذ كانت نسبة المصابين الأقل من 12 سنة هي 70.24% بينما كانت نسبة المصابين الأكثر من 12 سنة هي 29.76% وقد كان هناك فرق معنوي ذا دلالة إحصائية عند مستوى احتمالية أقل 0.05 بين الفئات العمرية المختلفة إذ كانت قيمة p-value بين الفئات العمرية هي 0.008 .

وكان عدد المصابين الذين يسكنون الريف أعلى من عدد المصابين الذين يسكنون المدينة إذ كان عدد المصابين من سكناً الريف 65 حالة اصابة مقابل 19 حالة اصابة من سكناً المدينة و قد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنويًّا ذا دلالة إحصائية عند مستوى احتمالية أقل من 0.001 و الجدول 3-4 يوضح عدد المصابين و النسبة المئوية للاصابة بين سكناً الريف والمدينة .

جدول 4-3 : توزيع أعداد و نسب الإصابة بالشهانيا الجلدية وفقاً للسكن

P.value	النسبة المئوية للاصابة %	العدد	نوع السكن
<0.001	77.38	65	ريف
	22.62	19	مدينة
	%100	84	المجموع

و ببنت النتائج ان عدد الذين لديهم اصابات اخرى في العائلة هو 15 في حين كان عدد الذين ليس لديهم اصابات في ضمن العائلة هو 69 حالة اصابة و قد شكل هذا الانخفاض فرقاً معنوياً ذا دلالة إحصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 ، و الجدول 4-4 يوضح توزيع اعداد و نسب الإصابة بمرض اللشمانيا الجلدية وفقاً لوجود إصابة أخرى في العائلة .

جدول 4-4: توزيع أعداد و نسب الإصابة بمرض اللشمانيا الجلدية وفقاً لوجود إصابة أخرى في العائلة

P.value	النسبة المئوية للإصابة %	العدد	إصابة أخرى في العائلة
<0.001	17.86	15	وجود إصابة أخرى
	82.14	69	عدم وجود إصابة أخرى
	%100	84	المجموع

و قد كان عدد المصابين بقرحات متعددة (اثنين أو أكثر) مرتفعاً عن عدد المصابين بقرحة منفردة إذ كان عدد المصابين بقرحات متعددة (اثنين أو أكثر) 43 بينما كان عدد المصابين بقرحة واحدة 41 و لم يشكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً ذا دلالة إحصائية إذ كانت قيمة الـ p-value هي 0.823 مع الاخذ بعين الاعتبار ان الإصابة قد تكون في الوجه فقط لكنها متعددة بمعنى تعرض الوجه لاكثر من لسعة واحدة لذبابة الرمل الناقلة لطفيلي اللشمانيا الجلدية مما يؤدي الى حدوث اكثراً من حبة في الوجه وكذلك الحال بالنسبة للاطراف ، و الجدول 4-5 يوضح توزيع اعداد و نسب الإصابة باللشمانيا الجلدية وفقاً لنوع القرحة .

جدول 4-5 : توزيع أعداد و نسب الإصابة بمرض اللشمانيا الجلدية وفقاً لنوع القرحة

p-value	النسبة المئوية %	العدد	عدد الآفات
0.823	51.19	43	متعدد
	48.81	41	منفرد
	%100	84	المجموع

و شملت الدراسة توزيع الإصابة في مناطق مختلفة من الجسم إذ تبين أنَّ مناطق الجسم المختلفة كانت معرضة للإصابة ، و لكن الإصابة في الوجه و الإصابة في الإطراف سجلت ارتفاعاً عن مناطق الجسم الباقية إذ كانت عدد الاصابات في منطقة الوجه 40 حالة اصابة بينما كانت عدد الاصابات في الاطراف 30 في حين سجلت المناطق الأخرى اعداد اقل إذ كان عدد الاصابات في منطقتي الوجه و الإطراف 12 حالة اصابة بينما سجلت حالة اصابة واحدة في منطقة الجزء و حالة اصابة مشتركة واحدة في (الإطراف - الجزء - الوجه) ، ويتبين من الجدول 4-6 إن الارتفاع في الإصابة في منطقة الوجه والإصابة في منطقة الإطراف كان معنوياً و ذا دلالة إحصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 .

جدول 4-6: توزيع أعداد و نسب الإصابة بمرض اللشمانيا الجلدية وفقاً لمنطقة الإصابة

P.value	النسبة المئوية %	العدد	منطقة الإصابة
<0.001	35.71	30	الإطراف
	1.19	1	الجزء
	47.62	40	الوجه
	14.29	12	الوجه - الإطراف
	1.19	1	الوجه - الجزء - الإطراف
	%100	84	المجموع

4 - 2 : الدراسة المناعية – الحركيات الخلوية

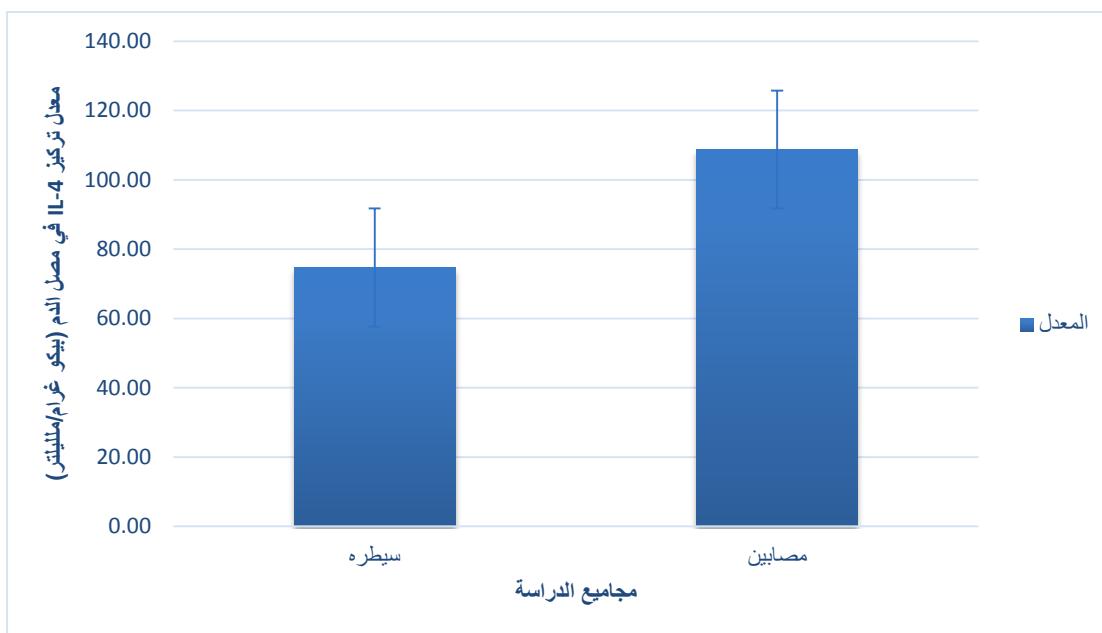
1-2-4 : معدل الحركيات الخلوية في المصابين و السيطرة

بيّنت نتائج الدراسة الحاليّة إنّ هناك ارتفاعاً في معدل الحركيات الخلوية في مجموعة المصابين بمرض اللشمانيا الجلدي مقارنة بمجموعة السيطرة وقد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية عند مستوى احتمالية أقل من 0.001 إذ كان معدل الحركي الخلوي IL-4 108.74 ± 4.03 بيکوغرام / مل) مقارنة بمجموعة السيطرة (74.7 ± 1.25 بيکوغرام / مل) و الشكل 1-1-4 يوضح ذلك ، فيما كان معدل الحركي الخلوي IL-17A 67.02 ± 3.83 بيکوغرام / مل) مقارنة بمجموعة السيطرة المصابين باللشمانيا الجلدية (38.21 ± 1.87 بيکوغرام / مل) و الشكل 1-4-2 يوضح ذلك ، اما معدل الحركي IP-10 121.31 ± 5.15 بيکوغرام / مل) مقارنة بمجموعة السيطرة (444.30 ± 17.05 بيکوغرام / مل) عند الشكل 1-4-3 يوضح ذلك ، و اخيراً كان معدل الحركي الخلوي MIP – 1 α عند المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية (230.09 ± 25.15 بيکوغرام / مل) و الشكل 1-4-4 يوضح ذلك ، و الجدول 4-7 يبيّن معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP – 1 α في مجموعتي المرضى و السيطرة .

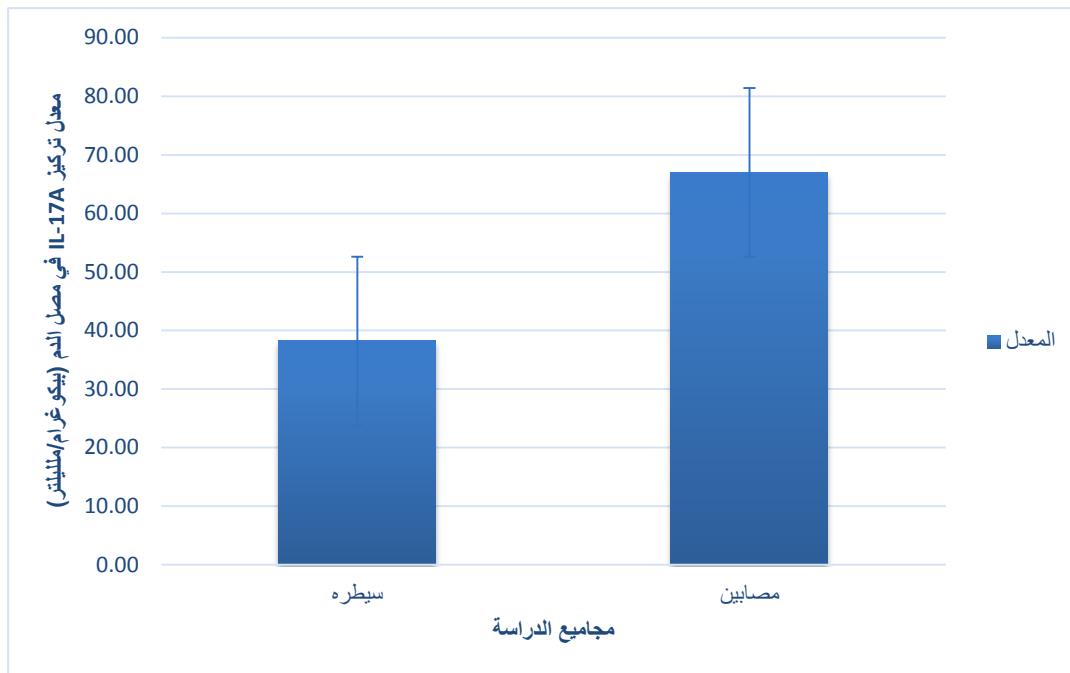
جدول 4-7: معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α في

مجموعتي المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و السيطرة

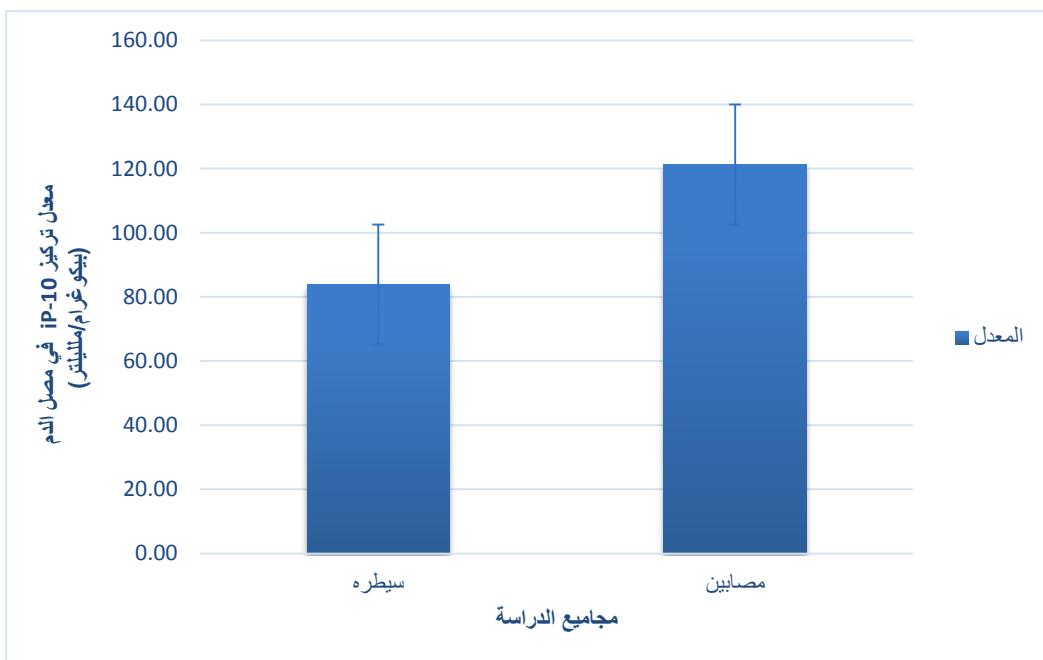
المعدل \pm الخطأ القياسي (بيکوغرام / مل)				مجاميع الدراسة
MIP – 1 α	IP-10	IL-17A	IL-4	المصابين
* 17.05 ± 444.30	* 5.15 ± 121.31	* 3.83 ± 67.02	* 4.03 ± 108.74	
25.15 ± 230.09	2.34 ± 83.84	1.87 ± 38.21	1.25 ± 74.7	السيطرة
* فرق معنوي عند مستوى احتمالية أقل من 0.001				



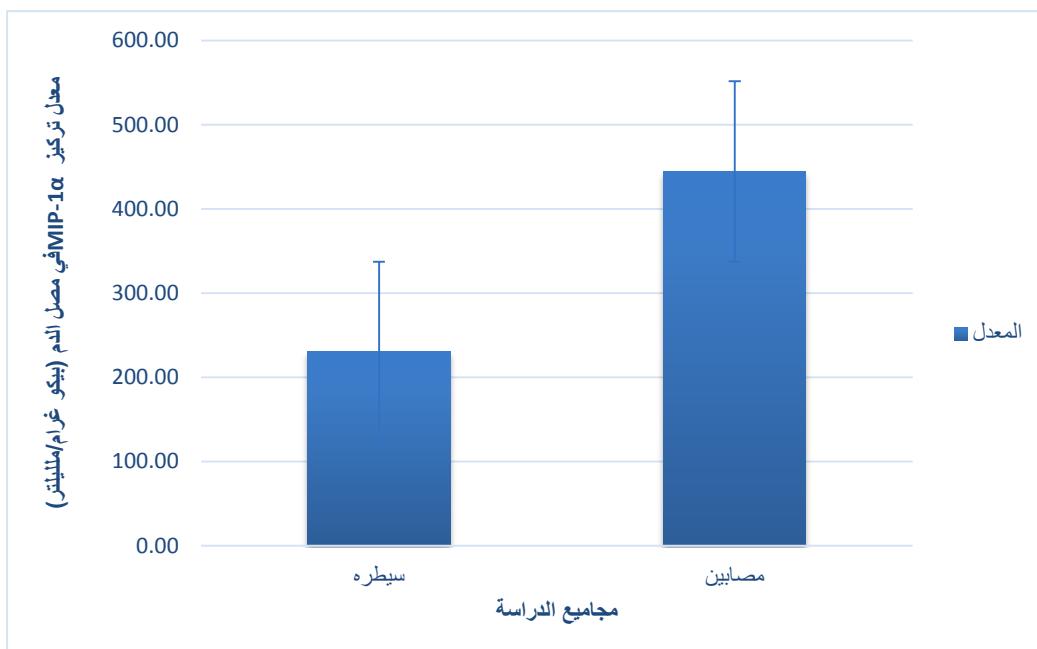
شكل 4-1-4: معدل الحركي الخلوي 4-IL في مجموعة المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و مجموعة السيطرة .



شكل 4-1-2:معدل الحركي الخلوي 17A-IL في مجموعة المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية و مجموعة السيطرة



شكل 4-1-3: مُعَدَّلُ الْحَرْكِيِّ الْخَلُوِيِّ IP-10 فِي مَجَمُوعَةِ الْمَصَابِينِ بِمَرْضِ الْلَّشْمَانِيَا الْجَلْدِيَّةِ وَمَجَمُوعَةِ السِّيَطِرَةِ



شكل 4-1-4 : مُعَدَّلُ الْحَرْكِيِّ الْخَلُوِيِّ MIP - 1 α فِي مَجَمُوعَةِ الْمَصَابِينِ بِمَرْضِ الْلَّشْمَانِيَا الْجَلْدِيَّةِ وَمَجَمُوعَةِ السِّيَطِرَةِ

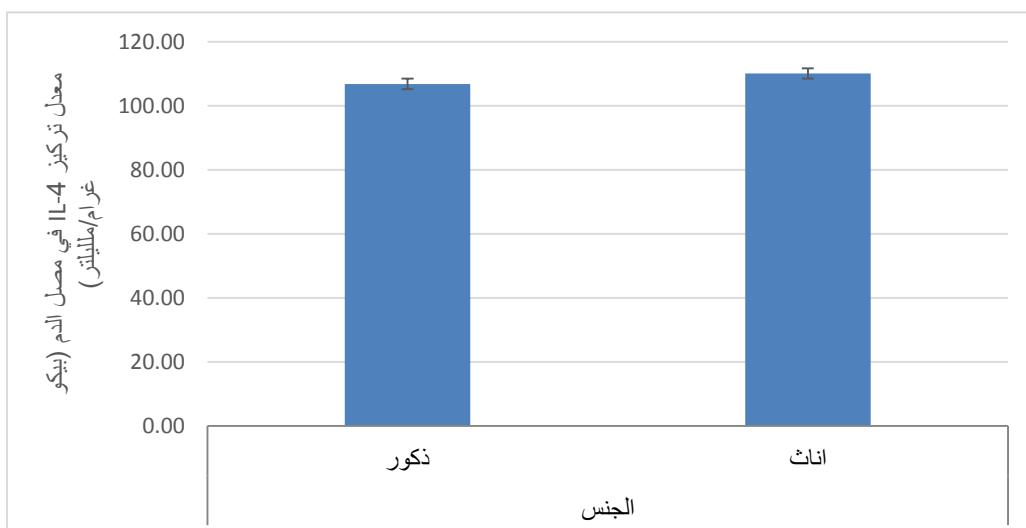
2-2-4 : معدل الحركيات الخلوية في الذكور و الإناث

يوضح الجدول (4-8) معدل الحركيات الخلوية 4 - IL و 17A - IL و 10 - IP و 1 α - MIP في الإناث و الذكور المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية ، إذ سجلت الدراسة الحالية ارتفاعاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي 4 - IL عند الإناث المصابات بمرض اللشمانيا الجلدية (4.76 ± 110.08 بيكتو غرام / مل) مقارنة بالذكور المصابين (106.82 ± 7.15 بيكتو غرام / مل) الا ان هذا الارتفاع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.694 و الشكل 4-2-1 يوضح ذلك ، كما سجلت الدراسة ارتفاعاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي 17A-IL عند الإناث (5.67 ± 64.53 بيكتو غرام / مل) مقارنة بالذكور (5.22 ± 68.75 بيكتو غرام / مل) إذ ان هذا الارتفاع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.592 و الشكل 4-2-2 يوضح ذلك ، و ايضاً سجلت الدراسة ارتفاعاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي 10-IP في الإناث (124.46 ± 6.50 بيكتو غرام / مل) مقارنة بالذكور (116.79 ± 8.48 بيكتو غرام / مل) الا ان هذا الارتفاع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.469 و الشكل 4-2-3 يبين ذلك ، و اخيراً سجلت الدراسة انخفاضاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي MIP - 1 α في الإناث المصابات (440.82 ± 21.54 بيكتو غرام / مل) مقارنة بالذكور المصابين (449.29 ± 28.28 بيكتو غرام / مل) الا أن هذا الانخفاض لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.809 و الشكل 4-2-4 يوضح ذلك .

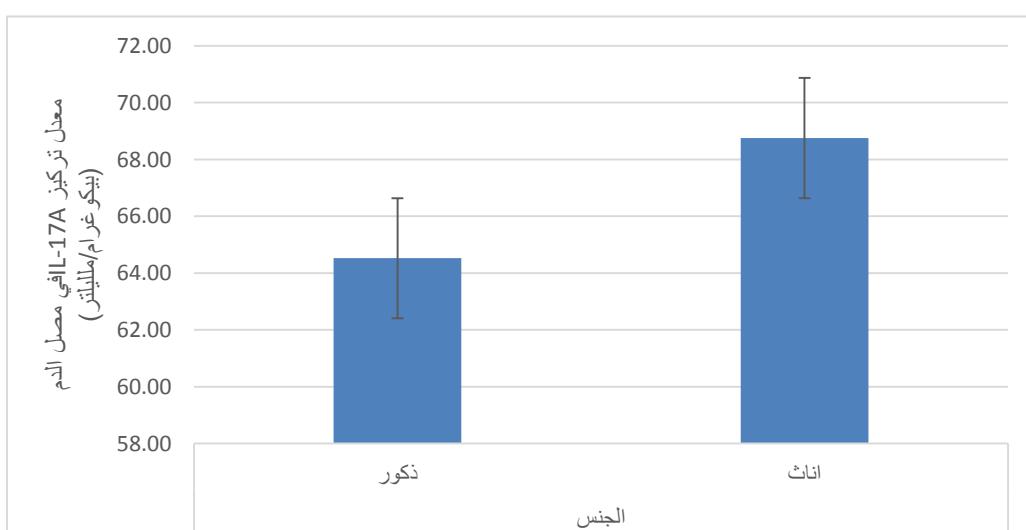
جدول 4-8 : معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IP-10 و IL-17A و MIP - 1 α في مرض اللشمانيا الجلدية

الإناث و الذكور المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية :

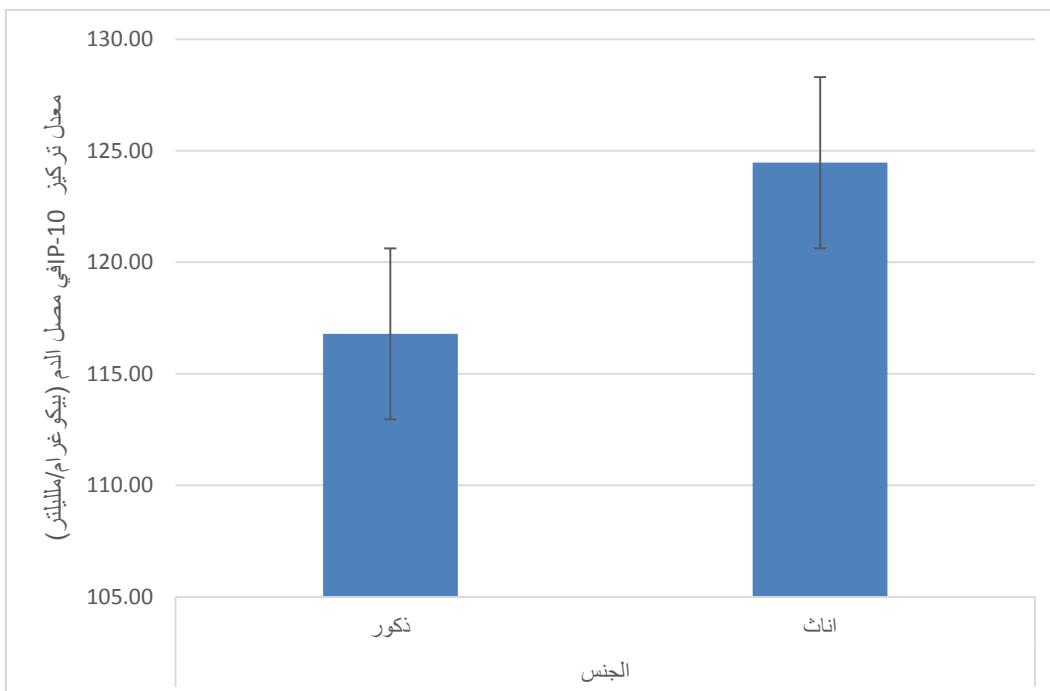
المعدل \pm الخطأ القياسي (بيكوجرام / مل)				الجنس
MIP - 1 α	IP-10	IL-17A	IL-4	
21.54 \pm 440.82	6.50 \pm 124.46	5.22 \pm 68.75	4.76 \pm 110.08	الإناث
28.28 \pm 449.29	8.48 \pm 116.79	5.67 \pm 64.53	7.15 \pm 106.82	الذكور
0.809	0.469	0.592	0.694	P.value



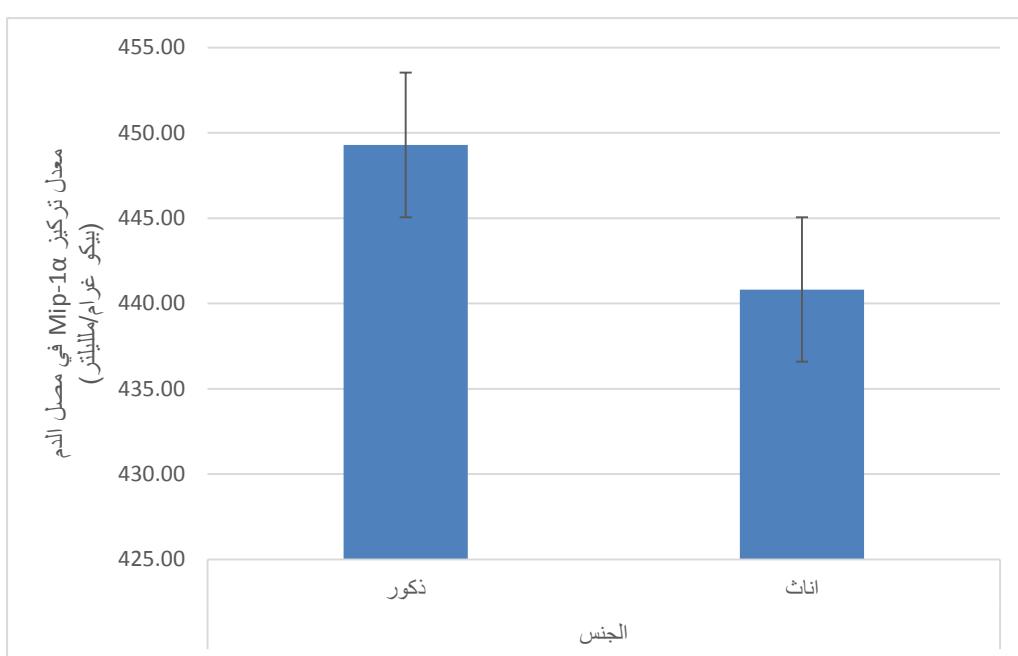
شكل 4-2-4 : معدل الحركي الخلوي 4-IL في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على الجنس



شكل 4-2-4-2 : معدل الحركي الخلوي IL 17A في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على الجنس



شكل 4-2-3: معدل الحركي الخلوي IP-10 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على الجنس .



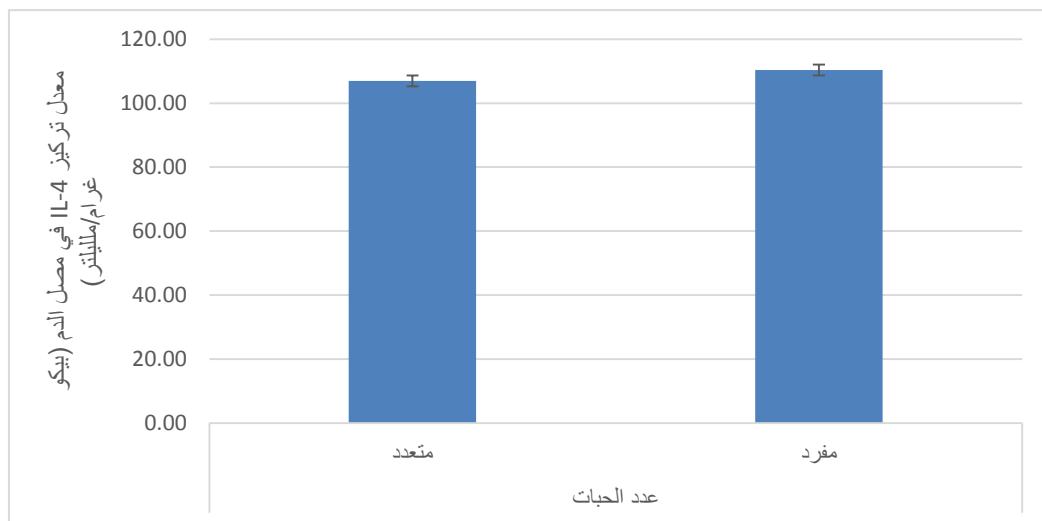
شكل 4-2-4 : معدل الحركي الخلوي 1α – MIP في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على الجنس .

3-2-4 : معدل الحركيات الخلوية عند المصابين بقرحات متعددة و قرحة منفردة

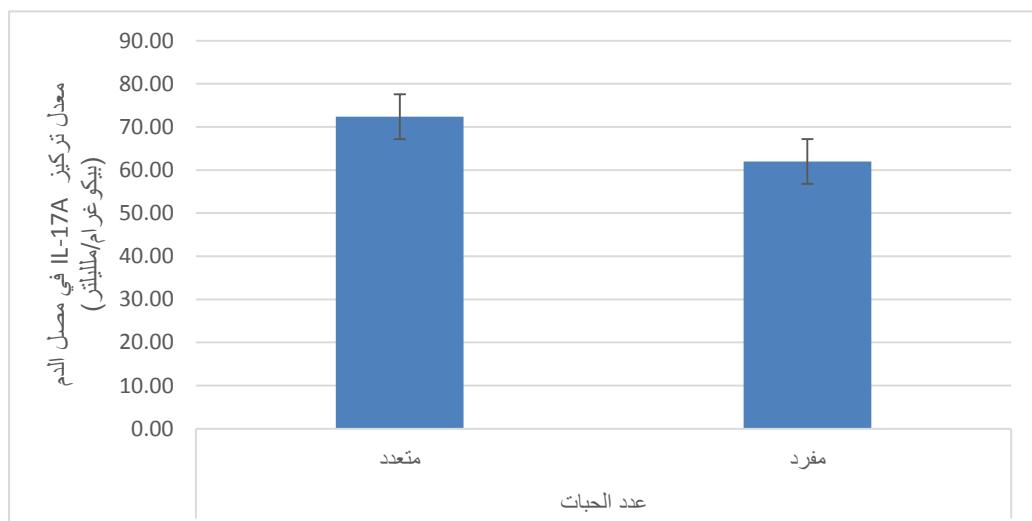
بيّنت نتائج الدراسة الحاليّة إنّ هناك انخفاضاً في معدل الحركي الخلوي IL-4 عند المرضى المصابين بقرحات متعددة (5.59 ± 106.96 بيكو غرام / مل) مقارنة بالمرضى المصابين بقرحة منفردة (5.85 ± 110.39 بيكو غرام / مل) الا ان هذا الانخفاض لم يشكّل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.674 والشكل 3-4 يوضح ذلك ، كما بيّنت النتائج ظهور ارتفاع في معدل الحركي الخلوي IL-17A عند المصابين بقرحات متعددة (5.73 ± 72.41 بيكو غرام / مل) مقارنة بالمصابين بقرحة منفردة (5.05 ± 62.00 بيكو غرام / مل) الا ان هذا الارتفاع لم يشكّل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.177 و الشكل 3-4 يوضح ذلك ، و ايضاً بيّنت نتائج الدراسة الحاليّة إنّ هناك ارتفاع في معدل الحركي الخلوي IP-10 عند المصابين بقرحات متعددة (8.92 ± 126.89 بيكو غرام / مل) مقارنة بالمصابين بقرحة منفردة (5.47 ± 116.12 بيكو غرام / مل) الا ان هذا الارتفاع لم يشكّل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.300 و الشكل 3-4 يوضح ذلك ، و اخيراً بيّنت نتائج الدراسة انّ هناك ارتفاع في معدل الحركي الخلوي MIP-1 α عند المرضى المصابين بقرحات متعددة (25.78 ± 484.12 بيكوغرام / مل) مقارنة بالمصابين بقرحة منفردة (407.22 ± 20.65 بيكوغرام / مل) و قد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.05 إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.023 و الشكل 3-4 يوضح ذلك ، و الجدول (9-4) يبيّن معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP - 1 α اعتناماً على عدد القرحات لدى المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية .

جدول 4-9 : معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP – 1 α عند مرضى اللشمانيا الجلدية المصابين بقرحات متعددة و قرحة منفردة

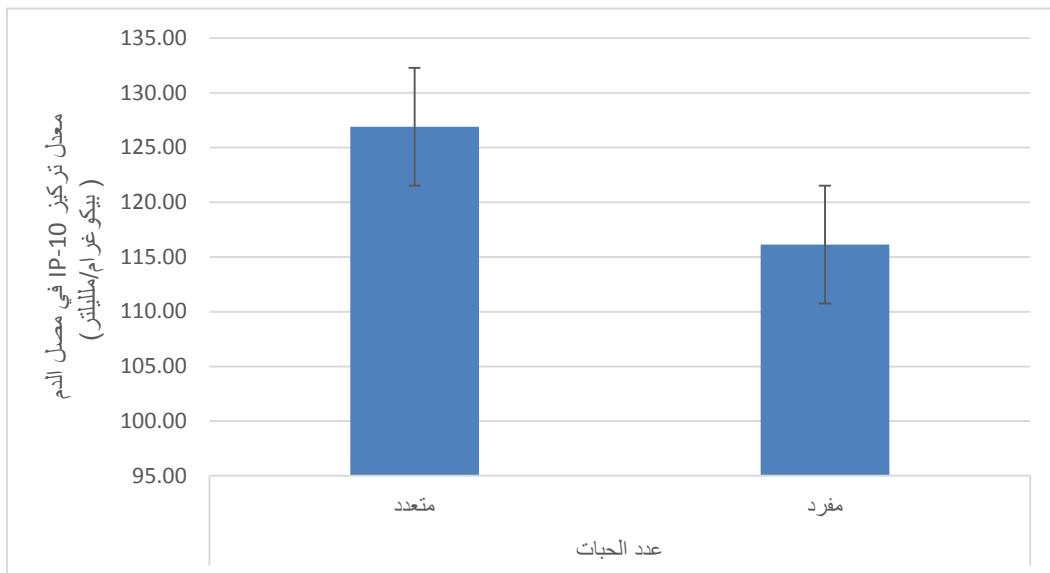
المعدل \pm الخطأ القياسي (بيكو غرام / مل)				عدد القرحات
MIP – 1 α *	IP-10	IL-17A	IL-4	
25.78 \pm 484.12	8.92 \pm 126.89	5.73 \pm 72.41	5.59 \pm 106.96	متعددة
20.65 \pm 407.22	5.47 \pm 116.12	5.05 \pm 62.00	5.85 \pm 110.39	منفردة
0.023	0.300	0.177	0.674	P.value
* فرق معنوي عند مستوى احتمالية اقل من 0.05				



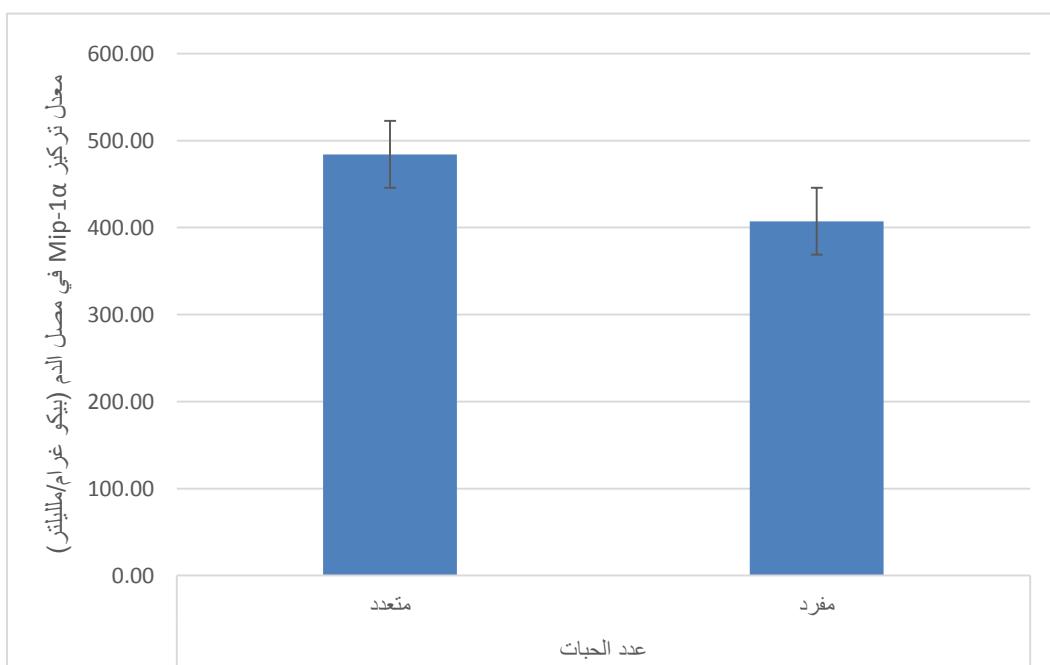
شكل 4-1 : معدل الحركي الخلوي 4-IL في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على نوع القرحة



شكل 4-2 : معدل الحركي الخلوي 17A-IL في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على نوع القرحة



شكل 4-3-3: معدل الحركي الخلوي IP-10 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على نوع القرحة .



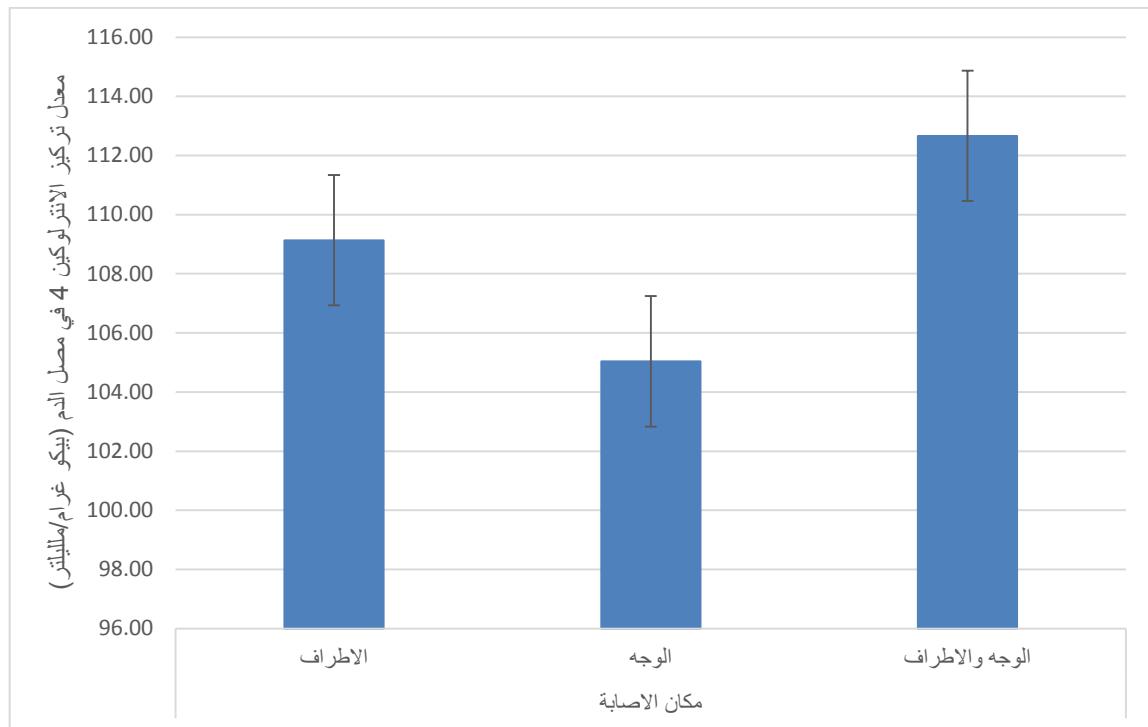
شكل 4-3-4 : معدل الحركي الخلوي MIP - 1 α في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على نوع القرحة .

4-2-4. معدل الحركيات الخلوية و موقع الاصابة

بيّنت نتائج الدراسة الحالية ظهور ارتفاعاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي IL-4 عند المصابين بمنطقة الوجه - الاطراف (12.58 ± 112.67) مقارنة بالمصابين بمنطقة الاطراف (3.95 ± 105.04) و المصابين بمنطقة الوجه (7.92 ± 109.14) الا ان هذا الارتفاع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.809 و الشكل 4-4-1 يوضح ذلك ، و كذلك بيّنت نتائج الدراسة ظهور ارتفاع في معدل الحركي الخلوي IL-17A عند المصابين بالوجه - الاطراف (± 73.61) مقارنة بالمصابين بمنطقة الوجه (12.75) و المصابين بمنطقة الاطراف (6.70 ± 65.66) الا ان هذا الارتفاع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.793 و الشكل 4-4-2 يوضح ذلك ، كما بيّنت النتائج ظهور ارتفاع في معدل الحركي الخلوي IP-10 عند المصابين بمنطقة الوجه - الاطراف (21.27 ± 143.19) مقارنة بالمصابين بمنطقة الوجه (7.96 ± 121.83) و المصابين بمنطقة الاطراف (5.73 ± 112.86) الا ان هذا الارتفاع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.162 و الشكل 4-4-3 يوضح ذلك، و اخيراً بيّنت النتائج ظهور ارتفاع في معدل الحركي الخلوي MIP-1 α عند المصابين في منطقة الوجه - الاطراف (45.95 ± 506.50) مقارنة بالمصابين بمنطقة الوجه (22.42 ± 446.46) و الاطراف (26.14 ± 401.25) الا ان هذا الارتفاع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية إذ كانت قيمة P-value مساوية لـ 0.903 و الشكل 4-4-4 يوضح ذلك ، و يبيّن جدول 10-4 معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α اعتماداً على مكان الاصابة لدى المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية .

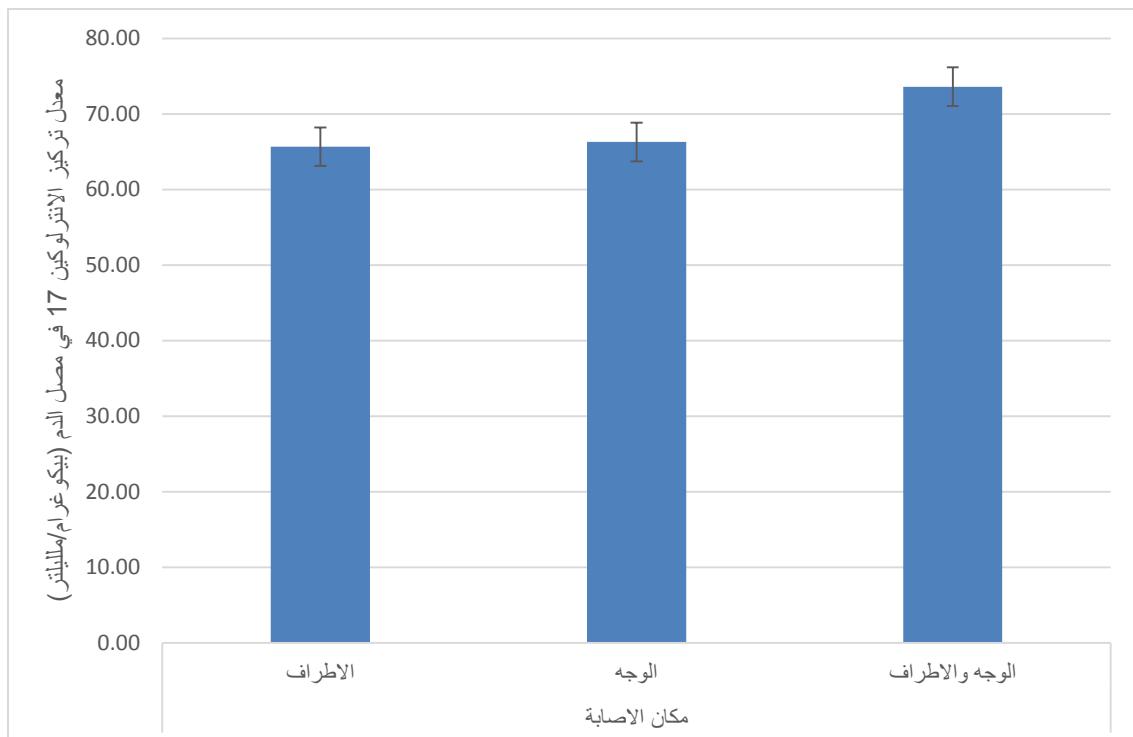
جدول 4-10 : معدل الحركيات الخلوية IL-4 و IP-10 و IL-17A و MIP - 1 α
اعتماداً على مكان الاصابة لدى المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية

المعدل ± الخطأ القياسي (بيكوجرام / مل)				مكان الاصابة
MIP - 1 α	IP-10	IL-17A	IL-4	
26.14 ±401.25	5.73±112.86	6.7 ±65.66	7.92 ±109.14	الإطراف
22.42 ±446.46	7.96±121.83	4.89 ±66.29	3.95 ±105.04	الوجه
45.95±506.50	21.27±143.19	12.75 ±73.61	12.85 ±112.67	الوجه والإطراف
0.903	0.162	0.793	0.809	P.value

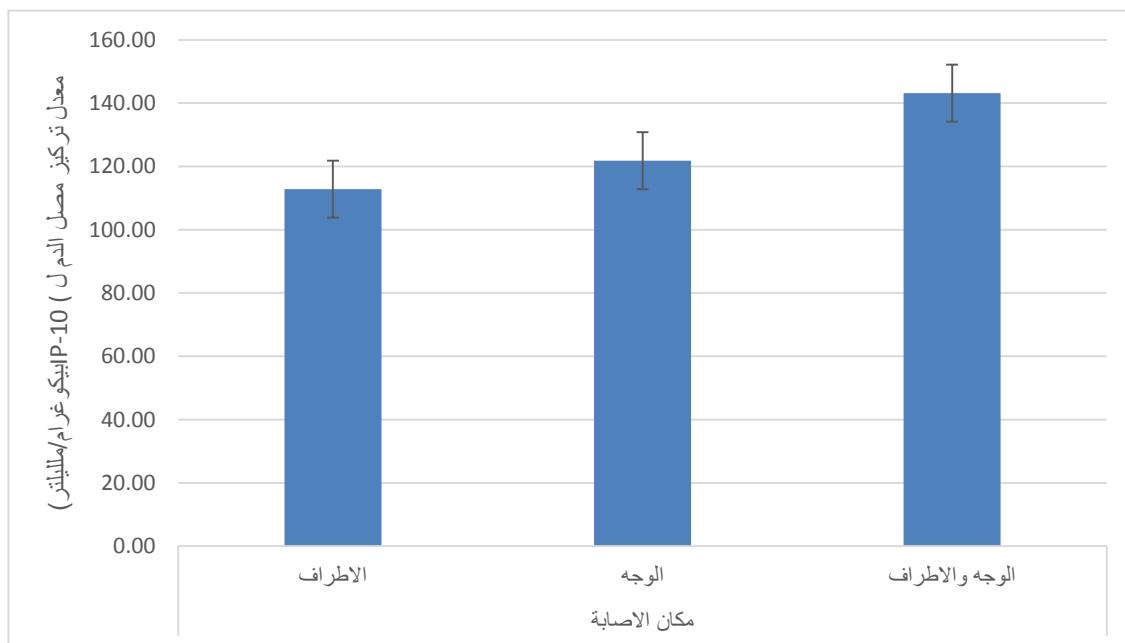


1-4-4 : معدل الحركي الخلوي 4-IL في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتماداً على

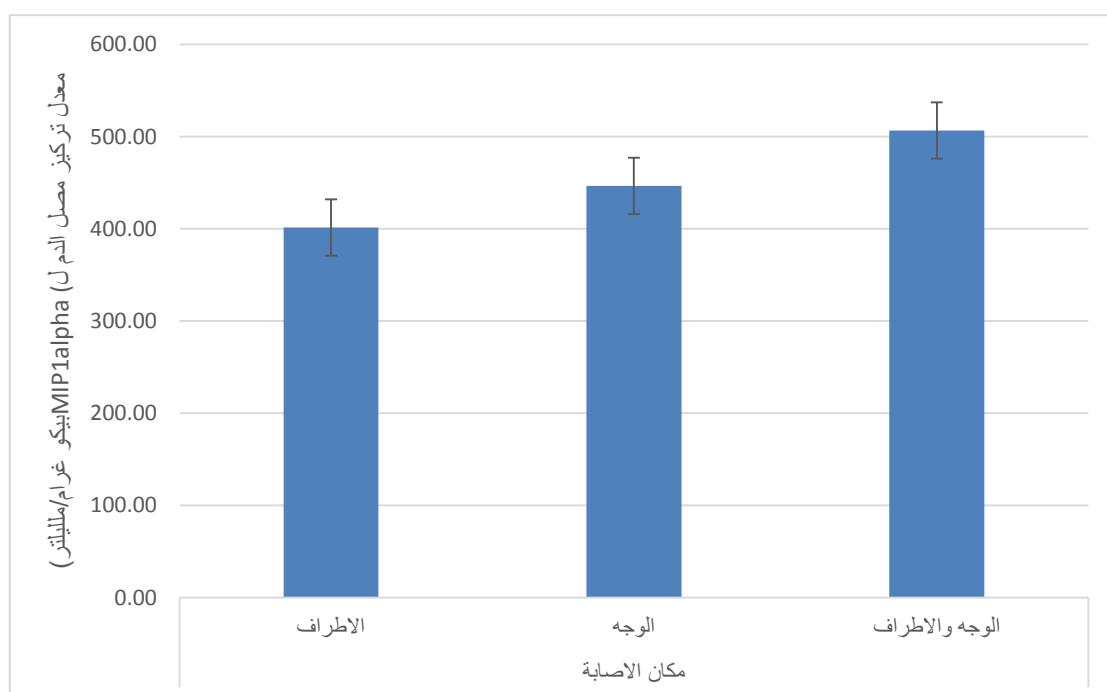
مكان الاصابة



شكل 4-4-2 : معدل الحركي الخلوي IL-17A في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية
اعتمادا على مكان الاصابة



شكل 4-4-3:معدل الحركي الخلوي IP-10 في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية اعتمادا على مكان الاصابة .



شكل 4-4-4 : معدل الحركي الخلوي MIP – 1 α في المرضى المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية

اعتمادا على مكان الاصابة .

5- المناقشة Discussion

1-5 : الدراسة الوبائية

سجلت الدراسة الحالية ارتفاعاً في نسبة الإناث المصابات عن نسبة الذكور إذ كانت نسبة الإناث 53.57% بينما كانت نسبة الذكور 46.43% و هذا يتفق مع ما توصل إليه Salah و آخرون (2007) وكذلك ما توصل إليه Akcali و آخرون (2007) غير إن نتائج الدراسة لا تتفق مع ما توصل إليه Rabeea (2008) و غيرها من الدراسات إذ سجل كل منها ارتفاعاً في نسبة الذكور عن الإناث . الا إن نتائج الدراسة الحالية تتفق مع جميع الدراسات أعلاه من حيث عدم توافر فروق معنوية بين الإناث و الذكور إذ ان المرض يصيب الإناث و الذكور على حد سواء و ان كلا الجنسين معرضين للإصابة بذبة الرمل المصابة و بفرص متساوية.

و قد انتشرت الإصابات ضمن مدى واسع من الفئات العمرية إذ تراوحت اعمار المصابين بين 6 أشهر الى 75 سنة و بمعدل (17 سنة) و قد اشارت نتائج الدراسة الى ان الفئات العمرية الأقل من 12 سنة هم اكثر الفئات العمرية تعرضها للإصابة إذ كانت نسبتهم 70.24% و هذا يتفق مع اشار إليه تقرير منظمة الصحة العالمية WHO (2002) و Darrani و آخرون (2011) الى ان الأطفال شكلوا الغالبية العظمى من اصابات اللشمانيا الجلدية المسجلة للسكان المحليين في باكستان ، و ذلك يمكن ان يعود الى عدم مقدرة الأطفال (خاصة دون 2 سنة الذين كانت نسبتهم 20.24%) من طرد حشرة ذبة الرمل الناقلة لمرض اللشمانيا الجلدية التي يمكن ان تحط على أجسامهم و تسبب انتقال المرض اليهم فضلاً عن ضعف الجهاز المناعي للأطفال دون 12 سنة و هذا يتفق مع العديد من الدراسات و منها دراسة دحام و اللوسي (2011) و دراسة Ahmadizadeh (2013) و دراسة Abou Faddan & Ahmed (2013) .

إما الفئات العمرية الاكثر من 12 سنة في الدراسة الحالية فقد كانت نسبتها 29.76% و هي منخفضة مقارنة بنسبة الفئات العمرية الاقل من 12 سنة و قد سجلت الدراسة فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.05 بين الفئات العمرية المختلفة للمصابين اذ كانت قيمة P.value مساوية لـ 0.008 و هذا قد يعود الى تطور نظام المناعة بتقدم العمر عند معظم الافراد كما ان البالغين في المناطق الموبأة قد يكونوا تعرضوا للمرض في فترة سابقة مما اكتسبهم نوعاً من المناعة في اجسامهم من الاصابة السابقة و هذا يتفق مع ما توصل اليه Akcali و آخرون (2007) و ما توصل اليه دحام و اللوسي (2011) غير ان هذه النتيجة تختلف عن ما توصلت اليه شعبان و النحاس (2003) و ما توصل اليه Salah و آخرون (2007) الذين اشارت نتائج دراستهم الى ان نسبة الاصابة عند البالغين تكون اعلى من نسبة الاصابة عند الاطفال .

و أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى إن نسبة المصابين بمرض اللشمانيا للذين يسكنون الريف أعلى من نسبة المصابين الذين يسكنون المدينة إذ كانت نسبة الذين يسكنون الريف 77.38 % فيما كانت نسبة المصابين الذين يسكنون المدينة 22.62 % و قد يكون سبب ذلك كثرة المضائق الخازنة و الناقلة في تلك المناطق إذ ان المرض من الامراض المشتركة بين الانسان ، و الحيوان ، و تعد الكلاب و القوارض و غيرها من الحيوانات مضائق خازنة للمرض و مصدرها لأصابة الانسان بالمرض فضلاً عما توفره المناطق القروية من أماكن مثل لتكاثر الحشرة الناقلة بسبب توافر المزارع و المسطحات المائية و حضائر الحيوانات و المواشي التي تمثل بيئة مناسبة لتكاثر و نمو حشرة ذبابية الرمل الناقلة للمرض الى الانسان اضافة الى ذلك فإن معالجة اللشمانيا الجلدية تتم من خلال حقن مادة البنتوستام تحت الجلد و ان عملية المعالجة تتم فقط في المستشفيات الحكومية الموجودة في المدن لتوافر هذه المادة في المستشفيات الحكومية أو في العيادات الخاصة في حين تتعذر هذه المادة في المراكز و المستوصفات الصحية الموجودة في القرى و الاريف او عدم توافر الاخصائي الذي يقوم بالمعالجة في الاريف لذا فإن مراجعة المصابين في المدن اسهل من مراجعة المصابين في الريف مما قد يؤدي الى

اهمال المرض من قبل المصابين في المناطق الريفية و بالتالي انتشاره في الريف ، و تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل إليه Abou Faddan & Ahmed (2013) و كذلك مع نتائج Ahmadizadeh و آخرون (2013) من حيث ظهور فرق معنوي ذي دلالة إحصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 بين المصابين الذين يسكنون الريف و المصابين الذين يسكنون المدينة أذ كانت نسبة الاصابة مرتفعة جداً للذين يسكنون الريف مقارنة بالذين يسكنون المدينة .

و توصلت الدراسة الحالية إلى إن نسبة عدم توافر إصابة أخرى في العائلة 82.14% و هي أعلى من نسبة توافر إصابة أخرى في العائلة و التي كانت 17.86% و تتفق هذه النتائج مع ما توصل إليه دحام و اللوسي (2011) و ذلك قد يعود الى حصول اهتمام من قبل العائلة بعد حصول الاصابة الاولى بمعالجة المصاب و محاولة القضاء على الحشرة الناقلة من خلال استخدام المبيدات لاسيمما و ان الحشرة حساسة لمختلف انواع المبيدات و هي غير قادرة على مقاومة تأثير المبيدات مما يسهل من عملية القضاء على الحشرة الناقلة داخل المنازل و بالتالي الحد من انتشار الاصابة ضمن العائلة الواحدة او العوائل القرية من بعضها في السكن .

كما توصلت نتائج الدراسة الحالية إلى إن نسبة المصابين بقرحات متعددة كانت متقاربة مع نسبة المصابين بقرحات منفردة من دون ظهور فروق معنوية إذ كانت نسبة المصابين بقرحات متعددة هي 51.19% بينما كانت نسبة المصابين بقرحة منفردة 48.81% وذلك لوجود فرصة ل تعرض الشخص لأكثر من لسعه واحدة من الحشرة نفسها أو من غيرها في نفس الوقت أو في أوقات أخرى كون الحشرة لا تبتعد كثيراً عن أماكن تكاثرها لذلك فإن القرحات المتعددة قد تكون ناتجة من اللسعات المتكررة و المتعاقبة للحشرة الناقلة و هذا يتتفق مع ما توصل إليه كل من Salah و آخرون (2007) و Abou Faddan & Ahmed (2009) و Al Obaidi & Al Samarai (2013) ، غير إن النتائج لا تتفق مع ما توصل اليه Akcali و آخرون (2007) و كذلك ما توصل اليه دحام و اللوسي (2011) الذين وجدوا ان نسبة المصابين بقرحة منفردة

أعلى من نسبة المصابين بقرحات متعددة و مع هذا فإن جميع الدراسات اعلاه بما فيها الدراسة الحالية تتفق بعدم وجود فروق معنوية بين المصابين بقرحة منفردة و المصابين بقرحات متعددة أذ أن الارتفاع سواء كان للمصابين بقرحة واحدة أو للمصابين بقرحات متعددة (كل بحسب الدراسة) لم يكتسب المعنوية .

و قد توصلت نتائج الدراسة الحالية إلى إن الإصابات تحدث في المناطق المكشوفة من الجسم و المعرضة للسعة ذبابة الرمل و تتفق هذه النتيجة مع ما توصل إليه كل من Akcali و آخرون (2007) و عساف و آخرون (2010) و Jamal و آخرون (2013) ، لذا نلاحظ أنه في الدراسة الحالية تركزت الإصابات في منطقة الوجه و منطقة الإطراف إذ سجلت ارتفاعاً عن باقي مناطق الجسم و شكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية عند مستوى احتمالية أقل من 0.001 و هذا يتفق مع ما توصلت إليه شعبان و النحاس (2003) و ما توصل إليه Jamal و آخرون (2013) ، وقد أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى إن أعلى نسبة من الإصابات كانت في الوجه إذ كانت 47.62% في حين كانت نسبة المصابين في الإطراف 33.33% و هذا يتفق مع ما توصل إليه Akcali و آخرون (2007) غير أنها لا تتفق مع نتائج عساف (2009) و Jamal و آخرون (2013) و الذين أشارت نتائجهم إلى إن نسبة المصابين في مناطق الإطراف أكثر من نسبة المصابين في الوجه رغم ان الاختلاف في نسبة الإصابة في الإطراف و نسبة الإصابة في الوجه في الدراسة الحالية و الدراسات السابقة كان متقارباً و ذلك كون مناطق الإطراف و الوجه هي من المناطق المكشوفة في أغلب الأوقات مما يجعل فرصة التعرض للسعة ذبابة الرمل في هذه المناطق متقاربة .

5-2- الدراسة المناعية

5-2-1- معدل الحركيات الخلوية MIP-1 α و IL-17A و IP-10 و IL-4 بين المصابين و السيطرة

بيّنت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع في معدل الحركيات الخلوية IL-4 و MIP-1 α و IP-10 و IL-17A في مجموعة المصابين مقارنة بمجموعة السيطرة و

قد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 إذ كان معدل الحركي الخلوي IL-4 في مصل مجموعة المصابين (4.03 ± 108.74) بينما كان معدله في مصل مجموعة السيطرة (1.25 ± 74.7) وقد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 و ذلك بسبب استجابة المضييف لمستضدات الطفيلي و تنشيط الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني Th2 التي تعمل على انتاج IL-4 مما يؤدي الى زيادته في مجموعة المصابين إذ ان الخلايا التائية المساعدة Th2 تزداد في الاصابات الطفيلية و الحساسية و IL-4 هو واحد من اهم الحركيات الخلوية المنتجة من Th2 و هذا يتواافق مع ما توصل اليه Mohajery و آخرون (2007) و Elizondo و آخرون (2011) و تؤكد دراسة Meymandi و آخرون (2009) ان IL-4 يرتفع في حالة الاصابة باللشمانيا و انه يترك اثرا غير مباشر في تحطيم الطفيلي بوصفه يحفز انتاج الاجسام المضادة التي بدورها تعمل على تحطيم الطفيلي .

كما بينت نتائج الدراسة الحالية ظهور ارتفاع في معدل A IL-17 في مصل المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية (3.83 ± 67.2) عن معدله في مصل مجموعة السيطرة (38.21 ± 1.87) وقد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 و ذلك يمكن ان يعود إلى استجابة المضييف لمستضدات الطفيلي و تنشيط الخلية التائية المساعدة Th17 التي تعمل على انتاج IL-17 A إذ اشارت الدراسة التي اجرتها Eiedsmo & Nylen (2012) على ان هناك العديد من الخلايا التي تترافق في منطقة الاصابة باللشمانيا الجلدية و منها خلايا Th17 و الخلايا العدلة التي تعمل على انتاج IL-17 و هذا قد يكون السبب في زيادته في مصل مجموعة المصابين إذ ان الخلايا التائية المساعدة Th17 تزداد عند التعرض لاغلب الاصابات الطفيلية و الحساسية و يعد IL-17 من اهم الحركيات الخلوية البادئة للالتهاب المنتجة من قبل Th17 و هذا يتواافق مع ما توصل اليه Bacellar و آخرون (2009) و Novoa و آخرون (2011) و Katara و آخرون (2013) .

كما بينت نتائج الدراسة الحالية ان هناك ارتفاعاً في معدل الحركي الخلوي IP-10 في مصل مجموعة المصابين بالطفيلي قيد الدراسة (121.31 ± 5.15) مقارنة بمعدله في مصل مجموعة السيطرة (83.84 ± 2.34) وقد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنويأً عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 و هذا يتواافق مع ما توصل اليه Campanelli و آخرون (2010) وكذلك ما أشار اليه Vargas – Inchaustegui و آخرون (2010) من ان الاصابة بمرض اللشمانيا الجلدية يؤدي الى زيادة في التعبير الجيني لعدد من الكيموكتينات و منها IP-10 و هذا ما أكدته ايضاً Satapathy & Dhingra (2014) و هذا ربما يعود إلى استجابة المضيف لمستضدات الطفيلي و زيادة الخلايا التائية المساعدة الاولى Th1 مما يؤدي الى انتاج γ -INF الذي يحث الخلايا المنتجة لـ IP-10 على انتاج هذا الوسيط و هناك اقتراحات بوجود عمل ايجابي مشترك بين γ -INF المنتج من الخلايا المساعدة الاولى Th1 و انتاج IP-10 من الخلايا المنتجة لهذا الوسيط Liu و آخرون ، (2011).

اما فيما يتعلق بالحركي الخلوي MIP-1 α فقد بينت نتائج الدراسة الحالية ان هناك ارتفاعاً في معدل MIP-1 α في مصل مجموعة المصابين بمرض اللشمانيا الجلدية (17.05 \pm 444.30) عن معلده في مصل مجموعة السيطرة (25.15 \pm 230.09) وقد شكل هذا الارتفاع فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.001 و ذلك قد يعود إلى استجابة المضيف لمستضدات الطفيلي وتنشيط الخلايا البلعمية المنتجة لهذا الحركي الخلوي و بالتالي يؤدي الى ارتفاع في مستواه في مصل المصابين مقارنة بمصل مجموعة السيطرة ، و ذلك لأن دخول الطفيلي الى الخلايا البلعمية يؤدي الى تحفيزها لانتاج العديد من الوسائل الالتهابية و من أهم هذه الوسائل MIP-1 α و هذا يتواافق مع ما توصل اليه Vargas – Inchaustegui و آخرون (2010) و كذلك ما أشار اليه Satapathy & Dhingra (2014) من ان الاصابة بمرض اللشمانيا الجلدية يؤدي الى زيادة في التعبير الجيني لعدد من الحركيات الخلوية و منها MIP-1 α و بالتالي زيادة انتاجه .

2-2-5 – مقارنة معدل الحركيات الخلوية المدروسة بين الذكور و الاناث

سجلت الدراسة الحالية ارتفاعاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي IL-4 في مصل الاناث (4.76 ± 110.08) مقارنة بمعده في مصل الذكور (7.15 ± 106.82) ، كما سجلت الدراسة ارتفاعاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي IL-17A في مصل الاناث (5.22 ± 68.75) مقارنة بمعده في مصل الذكور (5.67 ± 64.53) و سجلت الدراسة ارتفاعاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي IP-10 في مصل الاناث (6.50 ± 124.46) مقارنة بمعده في مصل الذكور (8.46 ± 116.79) كما سجلت الدراسة الحالية ارتفاعاً طفيفاً في معدل الحركي الخلوي MIP-1α في مصل الذكور (28.28 ± 449.29) مقارنة بمعده في مصل الاناث (21.54 ± 440.82) الا ان هذا الارتفاع في الحركيات الخلوية الاربع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية و ذلك قد يعود الى تشابه اليات الدفاع المناعي في كلا الجنسين و ان الاستجابة المناعية التي يسببها الطفيلي في جسم المضييف تكون متشابهة بغض النظر عن جنس المضييف سواء أكان ذكراً او انثى إذ ان التفاعل الحاصل داخل الجسم و الناتج عن الاصابة بالطفيلي يكون حصوله في الدم و يؤدى الى تفعيل الخلايا المناعية المنتجة للحركيات الخلوية قيد الدراسة في مصل المصاب لذلك فإن الدراسة لم تسجل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية بين الذكور و الاناث .

3-2-5 – علاقة معدل الحركيات الخلوية المدروسة بنوع القرحة

سجلت الدراسة انخفاضاً في معدل الحركي الخلوي IL-4 عند المصابين بقرحات متعددة (5.59 ± 106.96) مقارنة بالمصابين بقرحة منفردة (5.85 ± 110.39) كما سجلت ارتفاع في معدل الحركي الخلوي IL-17A بقرحات متعددة (5.73 ± 72.41) مقارنة بالمصابين بقرحة منفردة (5.05 ± 62.00) و كذلك الحال بالنسبة للحركي الخلوي IP-10 إذ سجلت الدراسة ارتفاعاً في معدل هذا الحركي الخلوي عند المصابين بقرحات متعددة (8.92 ± 126.89) مقارنة بالمصابين بقرحة منفردة (5.47 ± 116.92) غير ان هذا الارتفاع لم يشكل فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية بالنسبة لهذه القرحات .

الحركيات الخلوية و قد يعود ذلك الى ان الاصابة بمرض اللشمانيا الجلدية يؤدي الى حصول تفاعلات التهابية و ان هذه التفاعلات الالتهابية تحصل في الدم مؤدية الى تنشيط الخلايا المنتجة لهذه الحركيات الخلوية و يبدو ان انتاج هذه الحركيات الخلوية يصل الى مستوى معين سواء اكانت الاصابة بقرحة منفردة او قرحتان متعددة ، اما بالنسبة للحركي الخلوي MIP-1 α سجلت الدراسة الحالية فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية عند مستوى احتمالية اقل من 0.05 إذ كان معدل الحركي الخلوي MIP-1 α في مصل المصابين بقرحتان متعددة (25.78 ± 484.12) اعلى من معدله عند المصابين بقرحة منفردة (407.22 ± 20.65) و ذلك قد يعود الى الأثر المهم الذي يلعبه هذا الحركي الخلوي MIP-1 α في الاصابة بمرض اللشمانيا الجلدية إذ انه ينتج من الخلايا البلعمية التي تمثل اول الخلايا المناعية المتصدية للطفيلي و هذا يتافق مع ما اشار اليه Von Stebut & Maurer (2004) اللذين اشارا الى تدفق الخلايا البلعمية Macrophage الى مناطق الاصابات الجلدية في الفئران ، كما ان هذه الخلايا تعد من الخلايا التي تهاجم الطفيلي و تلتهمه ثم يعمل الطفيلي على السيطرة على هذه الخلايا و التكاثر داخلها ليصل الى اعداد كبيرة مؤديا الى انفجار هذه الخلايا و وبالتالي خروج افرازاتها الى الدم و السوائل الجسمية الاخرى في الاعضاء المصابة (Diaz و آخرون ، 2013) و كذلك اشار Von Stebut & Maurer (2004) الى ان MIP-1 α يترك أثراً مهما في ترميم الاصابات الجلدية و كذلك الاصابات الفايروسية و الطفيلية ، لذلك فقد يكون تعدد القرحات الجلدية سببا في ارتفاع MIP-1 α عند المصابين بقرحتان متعددة مقارنة بالمصابين بقرحة منفردة .

4-2-5 – علاقة معدل الحركيات الخلوية المدرosaة بمكان الاصابة

لم تسجل الدراسة الحالية فرقاً معنوياً ذا دلالة احصائية في معدل الحركيات الخلوية الأربع IL-4 و IL-17A و IP-10 و MIP-1 α عند المصابين بمناطق مختلفة من الجسم و ذلك قد يعود الى ان التفاعلات الالتهابية الناتجة عن الاصابة بالطفيلي تحصل في الدم و ليس في مكان الاصابة نتيجة لتنشيط الخلايا المناعية المنتجة لهذه الحركيات

الخلوية لذلك فإن التفاعلات الالتهاوية سوف تكون بمستوى واحد تقربياً مؤدية إلى انتاج الحركيات الخلوية إلى مستوى معين سواء أكانت الإصابة في الوجه أو في الأطراف أو في الوجه والأطراف . وقد سجلت الدراسة الحالية ظهور حالة إصابة في الجزء و حالة إصابة مشتركة في الوجه – الجزء – الأطراف إلا أنه تم استبعادها من التحليل الاحصائي لمعدل الحركيات الخلوية الأربع و عند المقارنة بين معدل الحركيات الخلوية في اختلاف مناطق الإصابة لعدم وجود وجه مقارنة لحالة واحدة مع 40 حالة إصابة (الوجه) و 30 حالة إصابة (الأطراف) و 12 حالة إصابة مشتركة (وجه – أطراف) .

الاستنتاجات Conclusions

من خلال النتائج التي تم الحصول عليها ، استنتجت الدراسة ما يأتي : -

- 1- ان مرض اللشمانيا الجلدية يعد من الامراض ذات الاهمية الصحية في محافظة ديرالي ، وقد وجدت الدراسة الحالية ان الاصابة تكثر في المناطق الريفية مقارنة بالمناطق الحضرية .
- 2- ان الاصابة بمرض اللشمانيا الجلدية تكثر في الفئات العمرية الاقل من 12 سنة مما يدل على ان حدوث الاصابة في المراحل المبكرة من العمر يؤدي الى اكتساب المناعة مما يقلل من انتشار المرض في الاعمار الكبيرة و بفرص متساوية بين الذكور والإناث .
- 3- ان المرض يسبب تحفيز الاستجابة المناعية الخلوية التي تؤدي الى انتاج العديد من الوسائل التهابية و قد استنتجت الدراسة الحالية ارتفاع مستويات الحركيات الخلوية IL-10 , MIP-1 α , IL-17A , IL-4 مما يدل على اشتراكها في التفاعلات التهابية للمضيف الناتجة عن المرض .
- 4- لم تكن هناك علاقة قوية بين ارتفاع مستوى الحركيات الخلوية بين كل من الجنس ، موقع الاصابة ، عدد الافات ، فيما سجل الحركي الخلوي MIP-1 α ارتفاع ذو فرق معنوي عند المصابين بأفات متعددة مقارنة باولئك المصابين بقرحة منفردة و قد يعزى ذلك الى أن زيادة عدد الافات يؤدي الى زيادة عدد الخلايا المصابة وبالتالي زيادة انتاج MIP-1 α .

الوصيات Recommendations

بناءً على الاستنتاجات التي تم التوصل إليها ، توصى الدراسة بما يأتي :

- 1- إجراء دراسة معمقة لتحديد المناطق التي يتوطن فيها المرض في محافظة ديالى .
- 2- القيام بحملات للتعریف بالمرض و زيادة الوعي و خاصة في المناطق التي ينتشر فيها المرض عن الآثار التي يخلفها هذا المرض على المناطق المكسوفة في الجسم و الآثار النفسية الناتجة عنها لدى الفرد المصاب و طرق مكافحة الحشرة الناقلة و ذلك بالتعاون مع الدوائر الصحية ذات العلاقة .
- 3- تنقیف المجتمع و تعريفهم بالمضائق الخازنة لمرض اللشمانیا الجلدية لمكافحتها و الحد من الاصابة و تحديداً الكلب و القوارض .
- 4- إجراء المزيد من الدراسات عن واقع الاصابة و علاقتها بانتاج الحركيات الخلوية و خصوصا فيما يتعلق بعلاقتها بالجنس ، و موقع الاصابة ، و عدد الآفات ، و ذلك من خلال الاصابات التجريبية و خارج الجسم الحي لمعرفة آلية عمل هذه الحركيات و أثرها في المرض .

- الحميري ، احمد خضير ؛ القريشي ، ماهر علي و الموسوي ، احمد محمد . (2010) . تأثير السكر المتعدد الدهني Lipopolysaccharides المستخلص من بكتيريا Promastigote على نمو امامي السوط *Escherichia* الجلدية *Leishmania tropica* خارج الجسم الحي *in Vitro* . مجلة جامعة الكوفة لعلوم الحياة . ، 2 (1) : 13 – .
- الشناوي . فوزية احمد ؛ العمران ، علاء حسين و السامرائي ، حيدر زهير. (2006) . العدد التقريري لكريات الدم البيضاء في الهاستر الذهبي المخمج تجريبيا باللشمانيا الاحتائية ، المجلة العراقية للعلوم ، 47 (1) : 35 – 40 .
- جوهر ، ضياء محمد طاهر . (2012) . انتشار و توزيع اضداد داء اللشمانيا الحشوية عند الكلاب في مدينة الموصل . المجلة العلمية العراقية للعلوم البيطرية ، 26 (2) : 63 – 67 .
- دحام ، امال كاول و الالوسي ، توفيق ابراهيم . (2011) . مسح وبائي لداء اللشمانيا الجلدية في محافظة صلاح الدين . مجلة ديالى للعلوم الزراعية ، 3 (2) : 601 – 610 .
- شعبان ، مها و النحاس ، سمير . (2003) . وبائية داء اللشمانيا الجلدي لمراجعى مستشفى الامراض الجلدية و الزهرية و العيادات الشاملة في دمشق . مجلة جامعة دمشق للعلوم الاساسية ، 19 (1) : 113 – 124 .
- عساف ، امال . (2009) . دراسة وبائية و سريرية لداء اللشمانيا الجلدية في دمشق . مجلة التشخيص المختبري ، 5 (5) : 5 – 1 .
- عساف ، امال ؛ الخيمي ، عائدة و الهام حرفوش . (2010) . التعدد الشكلي في جينه الانتروفين غاما عند مرضى اللشمانيا الجلدية المزمنة . مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية ، 26 (1) : 399 – 408 .

Ahmed , S . M . and Abou faddan , H . H . (2013) . Cutaneous leishmaniasis in Gharyan – Libya – a case– control study . Life Sci . J . , 10 (1) : 826 - 834 .

Ahmadizadeh , E . ; Soleimani , K . ; Hosseinpour , M . ; Zakeri , A . ; Nejhad , M . A . N . and Ahmedizadha , A . (2013) . Epidemiology of Cutaneous leishmaniasis in Hormozgan province (2007 – 2011) . Life Sci . J . , 10 (3) : 1473 – 1475 .

Akcali , C . ; Culha . C . ; Inaloz , S . H . ; Savas , N . ; Onlen , Y . ; Savas , L . and Kirtak , N . (2007) . Cutaneous leishmaniasis in Hatay . J . Turk . Acad . Dermatol . , 1 (1) : 1 – 5 .

AL Obaidi , I . K . (2011) . Serum cytokine production in patients with Cutaneous leishmaniasis before and after treatment . Iraqi J . Med . Sci . , 9 (1) : 55 – 60 .

AL Obaidi , H . S . ; Kadir , M . A . ; AL Samarai , A . M . and Al - Mula , G . A (2006) . The effect of laser and Photosensitizer Combin on *leishmania tropica* Promastgotes in Vitro . Iraq J . Vet . Sci . 20 (2) :117 – 122 .

AL Samarai , A . M . and AL Obaidi , H . S . (2009) . Cutaneous leishmaniasis in Iraq . J . Infec . Devel . Count . , 3 (2) : 123 – 129 .

- Alvar , J . ; Velez , I . ; Bern , C . ; Herrero , M ; Desjeux , P . H . ; Cano , J . ; Jannin , J . and den Boer , M . (2012) . Leishmaniasis world wide and global estimated of its incidence . Plos one , 7 (5) : 35671- 35676 .
- Assimina , Z . ; Charilaos , K . and Fotoula , B . (2008) . leishmaniasis : an overlooked public health concern . Health . Sci . J . , 2 (4) : 196 – 205 .
- Awasthi , A . ; Mathur , R .K . and Saha , B . (2004) . Immune response to *Leishmania* infection . Indian . J . Med . Res . 119 : 238 – 258 .
- Bacellar , O . ; Faria , D . ; Nascimento , M . ; Cardoso , T . M . ; Gollob , K .j . ; Dutra , W . O . ; Scott , P. and Carvalho , E . M . (2009) : IL-17 Production in Patient with American Cutaneous leishmaniasis . J . infect . Dis . , 200 (1) : 75 – 78 .
- Baneth , G . ; Zirotofsky , D . ; Nachum – Biata , Y . ; Yasur – Landau , D . and Botero , A . (2014) . Mucocutaneous *Leishmania tropica* infection in a dog from a human cutaneous leishmaniasis focus . Parasitol . Vect . , 7 : 118 – 122 .
- Bhutto , A . M . ; Soomro , F . R . and Katakura , K . (2008) . Leishmaniasis in Sindh , Pakistan : outbreak and review of the Literature . J . Pakistan Assoc . Dermatol ., 18 : 212 – 219 .

- Boaventura , V. S . ; Santos , C . S . ; Cardoso , C . R . ; Andrade , J . D . ; Dos santos , W. L . C . ; Clarencio , J . ; Silva , J . S . ; Borges , V . M . ; Barral – Netto , M . ; Bradskyn , C . I . and Barral , A . (2010) . Human mucosal leishmaniasis: Neutrophils infiltrate areas of tissue damage that express high levels of Th 17 - related cytokines . Eur . J . Immunol . , (40) : 2830 – 2836 .
- Bousslimi , N . ; Aoun , K . ; Ben-Abda , I . ; Ben-Alaya-Bouafif , N . and Raouane , M . (2010) . Epidemiologic and clinical features of cutaneous leishmaniasis in southeastern Tunisia . Am . J . Trop . Med . Hyg . , 83 : 1034 – 1039 .
- Campanelli , A . P . ; Brodskyn , C . L . ; Boaventura , V . ; Silva , C . ; Roselino , A . M . ; Casta , J . ; Saldanhe , A . C . ; de Freitas , L . A . ; de Oliveira , G . I . ; Barral – Netto , M . ; Silva , J . S . and Barral , A . (2010) Chemokines and chemokine receptors coordinate the inflammatory immune response in human cutaneous leishmaniasis . Hum . Immunol . , 71 : 1221 – 1227 .
- Cardoso , C . R . ; Garlet , G . P . ; Grippa , G . E . ; Rosa , A . L . ; Junior , W . M . ; Rossi , M . A . and Silva , J . S . (2009) . Evidence of the presence of T helper type 17 cell in chronic lesions of human periodontal disease . Oral . Microbiol . Immunol . , 24 : 1 – 6 .

- Casrouge , A . ; Bisiaux , A . ; Stephen , L . ; Schmolz , M . ; Mapes , J . ; Pfister , C . ; Pol , S . ; Mallet , V. and Albert , M . L . (2011) . Discrimination of agonist and antagonist from of CXCL10 in biological samples . *J . Clin . Exper . Immunol .* , 167 : 137 – 148 .
- Corware , K . ; Harris , D . ; Teo , I . ; Rager , M . ; Navesh , K . ; Müller , I . and Shaunak , S . (2011) . Accelerated healing of cutaneous leishmaniasis in non-healing BALB/mice using water soluble amphotericin B-poly methacrylic acid . *Biomaterials .* , 32 : 8029 – 8039 .
- Croft , S . L . and Yardley , V . (2002) . Chemotherapy of leishmaniasis . *Curr . Pharm . Dos .* , 8 : 319 – 342 .
- Dawit , G . ; Girma , Z . and Simenew , K . (2013) . A review on biology , epidemiology and public health significance of leishmaniasis . *J . Bactriol . Parasitol .* , 4 : 1 – 7 .
- Desai , P . (2007) . Cytokines in Obstetricsand Gynecology . *J . Obst – Cynecol . India .* , 57 (3) : 205 – 209 .
- Desjeux , P . (2004) . leishmaniasis : Current situation and new perspectives . *Comp . Immunol . Microbial . Infect . Dis .* , 27 (5) : 305 – 318 .
- De Souza , V . L . Veras , P . S . T . ; Welby – Borgas , M . ; Silva , T . M . C . ; Leite , B . R . Ferraro , R . B . ; Meyer – Fernandes , J . R . ; Barral , A . ; Costa , J . M .

- L . and de Freitas , L . A . R . (2011) . Immune and inflammatory response to *Leishmania amazonensis* isolated from different clinical forms of human leishmaniasis in CBA mice . Mem . Inst . Oswaldo , Cruz , Rio de Janeiro . , 106 (1) : 23 – 31 .
- Dhingra , N . and Satapathy , S . (2014) . Altercating leishmaniasis : Cultivating Improved Vaccines . Amer . J . Infect . Dis . Microbiol . , 2 (1) : 11– 16 .
- Diaz , N . L ; Zepra , O . and Tapia , F . J . (2013) . Chemokines and chemokine receptors expression in the lesions of patients with american cutaneous leishmaniasis . Men . Inst . Oswaldo . Cruz , Rio de Janeiro . , 108 (4) : 446 – 452 .
- Durrani , A . Z . ; Durrani , H . Z . ; Kamal . N . and Mehmood , N . (2011) . Pervalence of cutaneous leishmaniasis in human and dogs in Pakistan . Pakistan . J . Zool . , 43 (2) : 363 – 371 .
- Elizondo , G . ; Rodriguez - Sosa , M . ; Estrada – Muniz , E . ; Gonzalez , F . J . and Vega , L . (2011) . Deletion of the Aryl hydrocarbon receptor enhances the inflammatory response to *Leishmania Major* infection . Int . J Biol . Sci . , 7 (9) : 1220 - 1229 .

- Franco , L . H ; Beverley , S . M . and Zamboni , D . S . (2012) . Innate immune activation and subversion of mammalian functions by *Leishmania* lipophosphoglycan . J . Parasitol . Res . doi : 10 . 1155 / 2012 / 165126 .
- Gaffen , S . L . (2008) . An overview of IL-17 function and signaling . Cytokine . (43) : 402 – 407 .
- Grandoni , G . M . (2005) . The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control . Int . J . Parasitol . , 35 : 1169 – 1180 .
- Guevara , P . ; Pinto – Santini , D . ; Rojas , A . ; Crisante , G . ; Anez , N . and Ramirez , J . L . (2001) . Green fluorescent protein – tagged *Leishmania* in phlebotomine sand flies . J . Med . Entomol . , 38 : 39 – 43 .
- Gupta , G . ; Bhattacharjee , S . ; Bhattacharyya , S . ; Bhattacharya , P . ; Adhikari , A . ; Mukherjee , A . ; Majumder , S . B . and Majumdar , S . (2009) . CXC chemokine – mediated protection against visceral leishmaniasis : involvement of the proinflammatory response . J . Infect . Dis . , 200 : 1300 – 1310 .
- Herwaldt , B . L . (1999) . Leishmaniasis . The Lancet , 354 : 1191 – 1199 .
- Ikram , N . ; Hassan , K . and Tufail , S . (2004) . Cytokines . J . Internat . Pathol . , 2 (1) : 47 – 58 .

- Jamal , Q . ; Shah , A . ; Ali , N . ; Ashraf , M . ; Awan , M .M . and Lee , C . M . (2013) . Prevalence and comparative analysis of cutaneous leishmaniasis in dargai region in Pakistan . *Pakistan . J . Zool .* , 45 (2) : 537 – 541 .
- Katara , G . K . ; Raj , A . ; Kumar , R . ; Avishek , K . ; Kaushal , H . ; Ansari , N . A . ; Bumb , R . A . and salotra , P . (2013) . Analysis of localized immune response reveals presence of Th-17 and Treg cell in cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica* . *BMC . Immunol .* , 14 : 58 – 66 .
- Kelly , M . N . ; Kolls , J . K . ; Happel , K . ; Schwartzman , J . D . ; Schwarzenberger , P . ; Combe , C . ; Moretto , M . and Khan , I. A . (2005) . : Interleukin – 17 / interleukin - 17 receptor - mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against *Toxoplasma gondii* infection . *Infect Immun .* , 73 : 617 – 621 .
- Kimutai , A . ; Ngure , P . K . ; Tonui , W . K . ; Gicheru , M . M . and Nyamwamu , L . B . (2009) . Leishmaniasis in northern and western Africa : A review . *Afr . J . Infect . Dis .* , 3 (1) : 14 – 25 .
- Kobets , T . ; Havelkova , H . ; Grekov , L . ; Volkova , V . ; Vojtiskova . J . ; Slanpnickova , M . ; Kurey , I . ; Sohrabi , Y . ; Svobodova , M . ; Demant , P. and .

- Lipoldova , M . (2012) . Genetics of host response to *Leishmania tropica* in mice - different control of skin pathology , chemokine reaction , and invasion in to spleen and liver . PLoS . Negl . Trop . Dis . , 6 (6) : e1667 - e1679 .
- Koutis , C . H . (2007) . Special epidemiology . Technological educational institnre of Athens , Greece. 170 p .
- Kropf , P. and Muller , L . (2003) . IL - 4 Knockout mice . In : Fantuzzi , G . & Durum , S . K . (Eds) . Cytokine Knockouts . Human Press , New Jersey : 187 – 202 .
- Lam , C . W . K . and Wang , C . K . (2006) Cytokines and Chemokines as a markers of awte infection C . L . I . , 2 : 1 -3 .
- Liang , S . C . ; Long , A . J . and Bennett , F . (2007) . An IL-17F A heterodimer protein is produced by mouse Th 17 cell and induce airway neutrophil recruitment . J . Immunol ., 179 : 7791 – 7799 .
- Liu , M . ; Guo , S . ; Hibbert , J . M . ; Jain , V . ; Singh , N . ; Walson , N . O . and Stiles , J . (2011) . CXCL 10 (IP- 10) in infectious disease pathogenesis and potential therapeutic implications . Cytokine & Growth Factor Review . , (22) : 121 – 130 .

Macmorris – Adix , M . (2008) . Leishmaniasis : A review of the disease and debate over the origin and dispersal of the causative parasite *Leishmania* . Macalester Rev. Biogeog . , 1 (2) : 1 - 18

Mahajan , S . and Mehta , A . A . (2006) .Role of cytokines in pathophysiology of asthma . Iranian . J . Pharmacol & Therapeutics . , 6 (51) : 1 – 14 .

Maurer , M . and Von Stebut , E . (2004) . Molecules in focus macrophage inflammatory protein-1. Intern . J . Biochem . Cell . Biol . , 36 : 1882 – 1886 .

Menten , P. ; Wuyts , A . and Von Damme , J . (2002) . Macrophage inflammatory protein-1 . Cytokine Growth Factor Reviews . , 13 :455–481.

Meymandi . ; S . Dabiri , S . ; Shamsi - Meymandi , M . ; Nikpour , H . and Kharami , A . (2009) . Immunophenotypic pattern and cytokine profiles of dry type cutaneous leishmaniasis . Aroh . Iranian . Med . , 12 (4) : 371 – 376.

Miyazaki , Y . ; Hamano , S . ; Wang , S . ; Shimanoe , Y . ; Iwakura , Y . and Yoshida , H . (2010) . IL - 17 is necessary for host protection against acute-phase *Trypanosoma cruzi* infection . J . Immunol . , 185 : 1150 – 1157.

- Mohajery , M . ; Shamsian , A . A and Mahmoodi , M . (2007) . TC1 cells percentage in patients with cutaneous leishmaniasis before and after treatment with glucantime . Iranian . J . Publ . Health . , 36 (1) : 55 – 61 .
- Monzote . L . (2009) . Current treatment of leishmaniasis : A review . Open Antimicrob – agen . J . , 1 : 9 – 19 .
- Mutiso , J . M .; Macharia , J . C .; Gicheru , M . M . and Ozwara , H . (2013) . Immunology of leishmaniasis . J . Sci . Parasitol . , 14 (2) : 51 – 61 .
- Novoa . R . ; Bacellar , O . ; Nascimento , M . ; Cardoso , T . M . ; Ramasawmy , R . ; Oliveira , W . N ; Schriefer , A . and Carvalho , E . M . (2011) . IL -17 and regulatory cytokines (IL-10 and IL-27) in *L . braziliensis* infection . Parasite Immunol . , 33 (2) : 132 – 136 .
- Nylen , S . and Eiedsmo , L . (2012) . Tissue damage and immunity in cutaneous leishmaniasis . Parasite Immunol . , 34 : 551 – 561 .
- Passos , S . T . ; Silver , J . S . ; O’Hara , A . C . ; Sehy , D . ; Stumbofer , J . S . and Hunta , C . A . (2010) . IL-6 promotes NK cell production of IL-17 during toxoplasmosis . J . Immunol . , 189 (4) : 1776 – 1783 .
- Pitta , M . G . ; Romano , A . ; Cabantous , S . ; Henri , S . ; Hammad , A . ; Kouriba , B . ; Argiro , L . ; el Kheir ,

- M . ; Bacheton , B . and Mary , C . (2009) . IL – 17 and IL – 22 associated with protection against human kala azar caused by *lieshmania donovani* . J . Clin . Invest . , 119 : 2379 – 2387 .
- Qader , A . M . ; Abood , M . K . and Bakir , T . Y . (2009) . Identification of *Leishmania* parasites in clinical samples obtained from cutaneous leishmaniasis patients using PCR technique in Iraq . Iraq . J . Sci . , 50 (1) : 32 – 36 .
- Rabeea , A . A . (2008) . epidemiological study of cutaneous leishmaniasis in Iraq - Wassit . Wasit . J . Sci . Med . , 1 (2) : 13 - 22 .
- Rahi , A . A . (2013) . Cutaneous leishmaniasis in Iraq : a clinicoepidemiological descriptive study . Schol . J . Appl . Med . Sci . , 1 (6) : 1021 – 1025 .
- Rahi , A . A . ; Ali , M . A . ; Valian , H . K . ; Mohebali , M . and Khamesipour , A . (2013) . Seroepidemiological studies of visceral leishmaniasis in Iraq . Schol . J . Appl . Med . Sci . , 1 (6) : 985 – 989 .
- Rahman , S . B . and Ul Bari , A . (2006) . Comparative cellular immune host response in acute vs healed lesions of cutaneous leishmaniasis . J . Ayub . Med . coll . abbottabad . , 18 (3) : 1 – 6 .

- Rajesh , K . and Sanjay , K . (2013) . Change in global climate and prevalence of visceral leishmaniasis . Inter .J. Scient . Res . Pub . , 3 (1) : 1 - 2 .
- Ran , M . ; Guo , Q . and Guo , I . (2010) . Polymenzation of MIP-1 α chemokine (CCL3 and CCL4) and clearance of MIP-1 α by inulin-degrading enzyme . EMBOJ . , 29 (23) : 3952 - 3966 .
- Reithinger , R . ; Dujardin , J . ; Louzir , H . ; Pirmcz , C . ; Alexander , B . and Brooker , S . (2007) . Cutaneous leishmaniasis . Lancet Infect . Dis . , 7 : 581 – 596 .
- Ritter , U . and Korner , H . (2002) . Divergent expression of inflammatory dermal chemokines in cutaneous leishmaniasis . Parasite Immunol . , 24 : 295 – 301 .
- Roberts , M . T . (2006) . Current understanding on the immunology of leishmaniasis and recent developments in prevention and treatment . Br . Med . Bull . , 75 : 115 – 130 .
- Rohn , T . A . ; Jennings , G . T . ; Hernandez , M . J . ; Grest , P . ; Beck , M . ; Zou , U . ; Kopf , M . and Bachmann , M . F . (2006) . Vaccination against IL-17 suppresses autoimmune arthritis and encephalomyelitis . Eur . J . Immunol . , 36 : 2857 – 2867 .

- Ryan , J . R . ; Smithyman , A . M . ; Rajasekariariah , G . H . ; Hochberg , L . ; Stiterler , J . M . and Martin , S . K . (2002) . Enzyme-linked immunosorbent assay based on soluble promastigote antigen detects immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera from cases of visceral and cutaneous leishmaniasis . *J . Clin . Microbiol .* , 40 : 1037 – 1043 .
- Salah , A . B . ; Kamarianakis , Y . ; Chlif , S . ; Alaya , N , B . and Prastacos , P . (2007) . Zoonotic cutaneous leishmaniasis in central tunisia : spatio – temporal dynamics . *Intern . J . Epidemiol .* , 36 : 991 – 1000 .
- Salotra , P . and Singh , R . (2006) . Challenges in the diagnosis of post kala-azar dermal leishmaniasis . *Indian . J . Med . Res .* , 123 : 295 – 310 .
- Schallig , H . D . F . A . and Oskam , L . (2002) . Review molllcular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis and parasite identification . *Trop . Med . Intern . Health .* , 7 (8) : 641 – 651.
- Shahi , M . ; Mohajery , M . ; Shamsian , S . A. A .; Nahrevanian , H . and Yazdanpanah , S . M . J . (2013) . Comparison of Th1 and Th2 responses in non-healing and healing patients with cutaneous leishmaniasis . *Rep . Biochem . Molecul . Biol .* , 1 (2) : 1 – 6

- Sharma , U . and Singh , S . (2009) . Immunobiology of leishmaniasis . Indian . J . Exper . Biol . , 47 : 412 – 423 .
- Singh , S . (2006) . New developments in diagnosis of leishmaniasis . Indian . J . Med . Res . , 123 : 311 – 330 .
- Sonika , S . ; Mahor , S . ; Chadha , H . ; Tripathi , S . ; Srivastava , V . P . and Upadhyay , M . (2013) . leishmaniasis : an appraisal of current medications and potential natural sources .Intern . J . Chem . Pharm . Sci . , 7 : 473 – 481 .
- Stager , S . ; Alexander , J . ; Carter . K . C , ; Brombacher , F . and Kaye , P . M . (2003) . Both interleukin-4 (IL-4) and IL-4 receptor a signaling contribute to the development of hepatic granulomas with optimal antileishmanial activity . Infect . Immun . , 71 : 4804 - 4807 .
- Teixeira , M . J . ; Teixeira , C . R . ; Andrade , B . B . ; Barral - Netto , M . and Barral , A . (2006) . Chemokines in host - parasite interactions in leishmaniasis . Sci . Direct . , 22 (1) : 32 – 40 .
- Tripathi , P . ; Singh , V . and Naik , S . (2007) . Immune response to *Leishmania* para dox rather than paradigm . FEMS . Immunol . Med . Microbiol . , 51 (2) : 229 – 242

UL Bari , A . (2006) . Chronology of cutaneous leishmaniasis : an over view of the history of the disease . J . Paces . Assoc .Dermatol . , 16 : 24 – 27 .

UL Bari , A . and Rahman , S . B . (2008) . Cutaneous leishmaniasis : an overview of parasitology and host – parasite – vector inter relationship . J . Pak . Assoc . Dermatol . , 18 : 42 – 48 .

Vargas – Inchaustegui , D . A . ; Hogg , A . E . ; Tulliano . G . ; Llanos – Cuentas , A . ; Arevalo , J . ; Endsley , J . J . and Soong , L . (2010) . CXCL10 production by human monocytes in response to *Leishmania braziliensis* infection . Infect . Immun . , 78 (1) : 301 – 308 .

Vazquez – Lombardi , R . ; Roome , B . and Christ , D . (2013) . Molecular Engineering of therapeutic cytokines . J . Antib . , 2 : 426 – 451 .

Vernal , R . and Garcia - Sanz , J . A . (2008) . Th -17 and Treg cell , two new lymphocyte subpopulations with a key role in the immune response against infection , J . Infect . Disord . Drug Target . , 8 : 207 – 220 .

Vijayanand , P . ; Seumois , G . ; Simpson , L . J . ; Abdul - Wajid , S . ; Baumjohann , D . ; Panduro , M . ; Huang , X . ; Interlandi , J . ; Djuretic , I . M . ; Brown , D . R . ; Sharpe , A . H . ; Rao , A . and Ansel , K . M . (2012) .

Interleukin - 4 production by follicular helper T cells requires the conserved IL-4 enhancer hypersensitivity site
V. Immunity . , 36 : 175 – 187 .

Wang , F . ; Xu , J . ; liao , Y . ; Wang , Y . ; liu , C . ; Zhu , X . ; Chan , Z . K . and Sun , Z . (2011) . Tim - 3 Ligand galectin – 9 reduces IL-17 Level and accelerates *klebsiella pneumoniae* infection .J. Cell. Immunol . , 269 : 22-28 .

Wondimu , A . ; Veit , M . ; Kohn , B . ; Kaul , S . ; Hoffmann , A . ; Brunnberg , L . and Schmidt , M . F . G . (2001) . Molecular cloning , expression and characterization of the *Canis Familiaris* interleukin – 4 .Cytokine , 16 (3) : 88 – 92 .

World Health Organization (2000) . WHO report on global surveillanceof epidemic – prone infectious diseases , Chapter 10 : leishmaniasis and *Leishmania* HIV co infection , WHO department of communicable disease surveillance and response:121-127.

World Health Organization (2007) . The world health assembly resolution (WHA60.13) on the control of leishmaniasis , Geneva Switerland , 5 p .

World Health Organization (2010) . Control of leishmaniasis , report of a meeting of the WHO expert committee on the

control leishmaniasis Geneva 22-26 march , 2010 , WHO
technical report series , 949 : 202 p .

World Health Organization (2012) . Research priorities zoonoses
and marginalized infections . WHO Tech . Repor . Ser . ,
971 : 136 P .

Yuossefi , M . R . ; Esfandiari , B . ; Shojaei , J . ; Jalahi , H . ;
Amoli , S . A . ; Ghasemi , H . and Javadian , M .(2011) .
Prevalence of cutaneous leishmaniasis during 2010 in
Mazandaran Province , Iran . Afr . J . Microbiol . Res . , 5
(31) : 5790 – 5792 .

ملحق رقم 1

استماره معلومات

العمر : _____ اسم المريض : _____

الجنس : **المهنة :**

العنوان

القضاء : الناحية : القرية : المحلة :

اقرب نقطة دالة و اسم المختار : / / تاريخ المراجعة :

رقم الهاتف:

الاعراض المرضية :

1- حبة منفردة 2- متعدد

مكان الحبة :

مكان الحبة :

(الاطراف) (الجذع) (الوجه)

(الوجه) (الجذع)

() الوجه - الاطراف - الجزء () الوجه - الاطراف

Summary

The leishmaniasis disease considered as one of the endemic diseases in Iraq . It is one of the diseases which induce inflammatory response in the body .

This study (was carried out in Diyala) which aimed to investigate the prevalence of the disease in some areas in the province and study some aspects that effect on the infection , it's also aimed to measured some of Cytokines which are related with inflammatory reactions and compared the results between infected and healthy groups .

This study includes 124 blood Sample. 84 individual were infected with cutaneous leishmaniasis and 40 were as control group. Statistics analysis showed that there was no significant differences between males and females and the chances of infection was equal between them . it was recorded a significant different between age group less than 12 years old and those who older than 12 years old . The number of infected people who lived in the rural were 65 individuals against 19 who lived in urban and there was significant different in less than 0.001 . The number haven't other infection in the family 69 individuals against 15 have other infection in the family and there was significant different in less then 0.001 .

The recent study recorded the presence of 43 with multiple sore compared with 41 case single sore with no significant different between these groups also the results showed that there were 40 cases infected in their faces against 30 cases in their limbs while there were 12 case were infected in both face and limbs and there was only one cases in trunk and only one multiple case in face , limbs and trunk with significant differences .

The mean concentrations of IL-4 , IL-17A , IP-10 and MIP-1 α was increase in patients within 0.001 less . The mean concentrations of IL-4 in patients with cutaneous Leishmaniasis (108.74 ± 4.03 pg / ml) against (74.7 ± 1.25 pg/ml) in control group , IL-17A in patients (67.02 ± 3.83 pg/ ml) against (38.21 ± 1.87 pg / ml) in control group , IP-10 in patients (121.31 ± 5.15 pg / ml) against (83.84 ± 2.34 pg / ml) in control group and MIP-1 α in patients (444.30 ± 17.05 pg / ml) against (230.09 ± 25.15 pg / ml) , The results showed no statistics differences between males and females . The mean of MIP-1 α was higher in individual who have multiple lesion (484.12 ± 25.78 pg / ml) compared with those with single lesions (407.22 ± 20.65 pg / ml) different in less than 0.05 , while there was no significant difference in the mean of IL-4 , IL-17A and IP-10 between patients with multiple and those with single lesions . These was no effect of the position of lesion on all cytokines mean.

Ministry of Higher Education and scientific Research
Diyala University
College of Education for Pure science
Department of Biology



Measurement Cytokines IL-4 , IL-17A , IP-10 and MIP-1 α of Immune Response in Patients of Cutaneous leishmaniasis

A Thesis
Submitted to The College of Education for Pure science - Diyala
University In Partial Fulfillment of the Requirements for the
Degree of Master of Science in Biology / Zoology / Immunology

By
Qassim Hassan Rida Ali AL-Saady
(B . Sc . Biology . Baghdad University , 2003)

Assistant Professor Dr .
Nagem Yassin Khadim Al-Bayaty
2014

Professor Dr .
Abass Abud Farhan Al-Dulemy
1435