

أثر التفعيل المناعي في الحدّ من إمراضية طفيلي
Echinococcus granulosus المشوكات الحبيبية
في الفئران البيض

رسالة مقدمة إلى
مجلس كلية التربية – جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات
نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / الحيوان

من قبل
غسان حمدان جميل القيسي

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور
ماجد محمد محمود الجواري

الأستاذ الدكتور
نبيل عبد القادر مولود

2006 م

1427 هـ

**The Effect of Immune Activation
In Reducing the Pathogenicity of
Hydatid Cyst Parasite**

2006

أستعراض المراجع

Literature Review

1-1 نظرة تاريخية:

يُعد العالم أبو قراط (460-379 قبل الميلاد) أول من وصف مرض الأكياس العدرية حين ذكر بأن الكلية عندما تمتلئ بالماء تتفجر في التجويف البطني. كما أُشير إلى المرض لأول مرة في الطب الوقائي في كتاب الحاوي للرازي (جبلاوي، 2000)، ثم توالت الجهود العلمية، ففي عام 1801 أطلق Rudolphi كلمة *Echinococcus* تعبيراً عن إسم الجنس Genus، أما العالم (1886) Leuchart فقد أوضح دورة حياة الطفيلي والشكل العام له. وفي أواخر القرن التاسع عشر تم تغيير الأسم العلمي للطفيلي بالاتفاق مع مجموعة من الباحثين وثبت بصيغته الحالية *Echinococcus granulosus* (Frayha, 1970). يتميز المرض بتطوره البطيء وعدم ظهور الأعراض السريرية الواضحة إلا بعد مدة طويلة قد تصل عشرين عاماً، كما تكتشف الإصابة عادة عن طريق الصدفة عندما يعاني المصاب من أمراض أخرى تستلزم الفحص بالأشعة أو إجراء عمليات جراحية (Thompson, 1977).

2-1 تصنيف الطفيلي:

أدناه التصنيف العام للطفيلي (Kotpal, 1996).

Phylum : Platyhelminthes	شعبة الديدان المسطحة
Class : Cestoda	صنف الديدان الشريطية
Order : Cyclophyllidea	رتبة الديدان العلقية
Family : Taenidae	عائلة الدودة الشريطية
Genus : <i>Echinococcus</i>	جنس المشوكات

ولقد ذكر الباحث (Soulsby (1982 أربعة أنواع Species لجنس المشوكات مهمة طبيّاً هي:

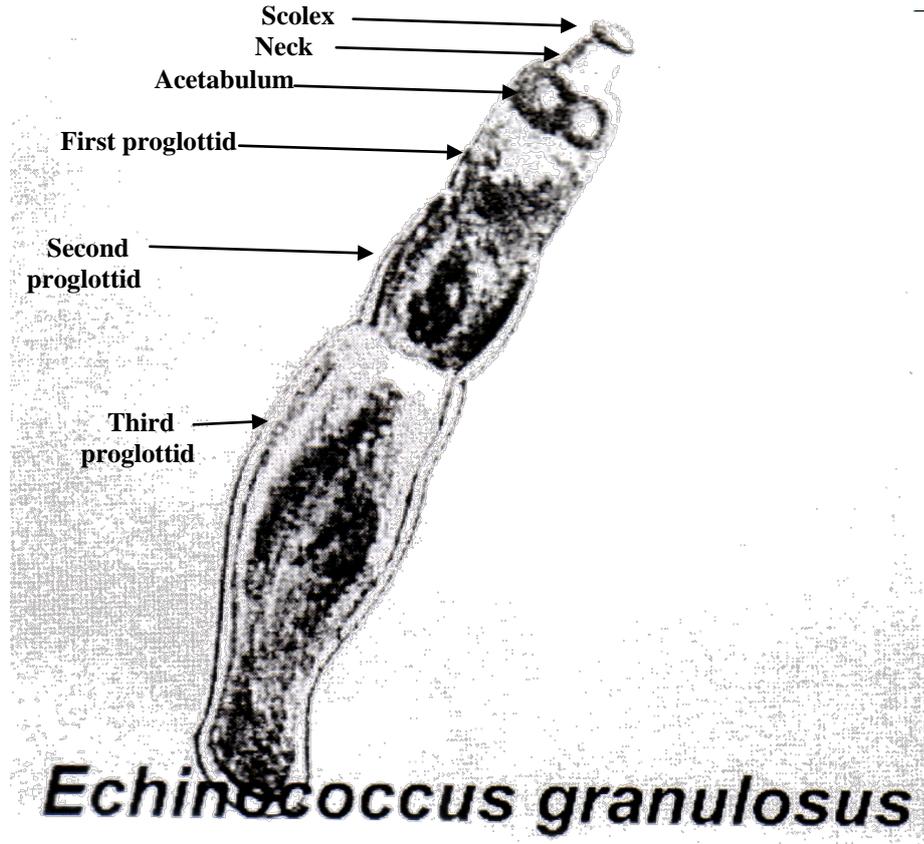
- *E. granulosus*
- *E. multilocularis*
- *E. vogeli*
- *E. oligarthrus*

وصنفت هذه الأنواع إستناداً إلى نوع وخواص المضيف النهائي والمضيف الوسطي والصفات الشكلية والتركيبية للطفيلي البالغ وشكل اليرقة والأضرار الناتجة عنها في أنسجة المضيف (Gottstein, 1992)، فضلاً عن العوامل الوراثية، الكيمائية الحياتية، الفيزيائية والمناعية (Gordo and Bandera, 1997).

تكون هذه الأنواع الأربعة بارزة المعالم مظهرياً في كل من المرحلة اليرقية والبلوغ، فضلاً عن ذلك توجد عدة ضروب من النوعين *E. granulosus* و *E. multilocularis* قد تم التعرف عليها (FAO, 1982).

3-1 وصف الطفيلي:

يعيش الطور البالغ لطفيلي المشوكات الحبيبية شكل (1-1) داخل الأمعاء الدقيقة للمضيف النهائي والذي يشمل حيوانات العائلة الكلبية Canidae .



شكل (1-1): الطور البالغ لطفيلي المشوكات الحبيبية (Thompson, 1979)

يُعد هذا الطفيلي من أصغر الديدان الشريطية إذ يتراوح طوله من 3-9 ملليمترًا وعرضه 0.5-1 ملليمترًا، وله رؤيس Scolex كروي الشكل قطره 0.3 ملليمترًا وخطم محاط بأكليين من الأشواك يتراوح عددها بين 28-40 شوكة فضلاً عن أربعة محاجم كوية الشكل يُطلق على كل واحدة منها الحُقبة Acetabulum ، ويتصل الرؤيس برقبة أسطوانية قصيرة، يلي الرقبة القطعة الجسمية الأولى First proglottid وتكون قصيرة ومحتوية على أعضاء تناسلية غير ناضجة لذلك تدعى بالقطعة غير الناضجة، أما القطعة الثانية Second proglottid فتكون مستطيلة وحاوية على أعضاء تناسلية ذكرية وأنثوية ناضجة لذلك تدعى بالقطعة الناضجة. تتألف الأعضاء التناسلية الذكرية من 45-65 خصية كثرية الشكل تنتشر في الجهة الأمامية من القطعة، أما الأعضاء التناسلية الأنثوية فتشمل مبيضاً واحداً مكوناً من فصين غير منتظمين في الشكل ويقع في الجزء الخلفي من القطعة.

وتوجد خلف المبيض غدة مُحَيِّة أحادية كروية الشكل. أما القطعة الثالثة Third proglottid فهي الأخيرة وتكون أطول القطع الجسمية وتحتوي رحماً وسطي الموقع له 12-15 تفرعاً أو تجويفاً جانبياً ويكون الرحم ممتلئاً بالبيوض ومعدل عددها 500 بيضة وتدعى بالقطعة الحبلية Gravid segment (Thompson, 1979).

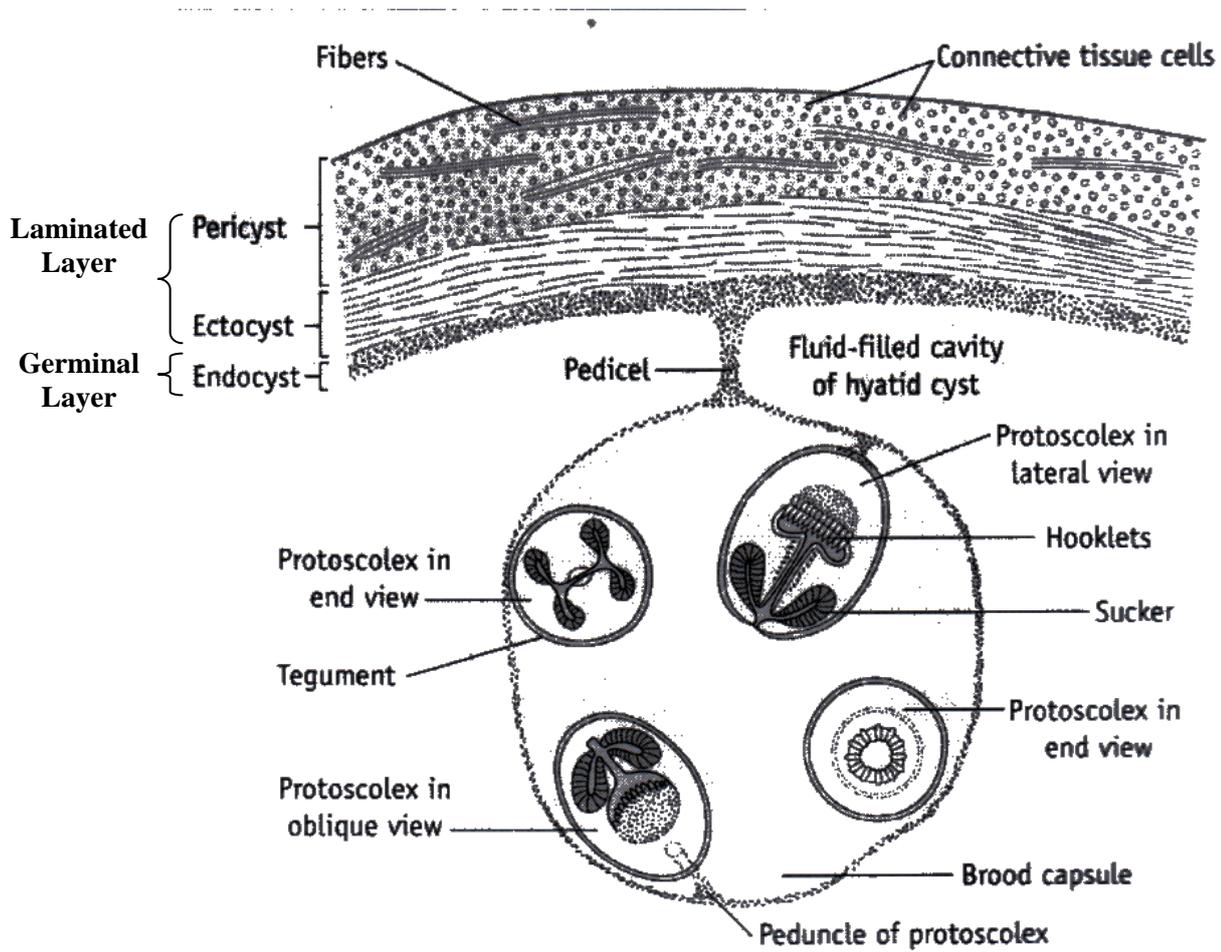
4-1 طرق العدوى :

تخرج البيوض مع براز المضيف النهائي بعد إنفصال القطعة الحبلية وتمتاز البيوض بمقاومتها للظروف البيئية الخارجية فقد تبقى حية لمدة تصل إلى سنة ولاسيما إذا تواجدت في بيئات جافة محمية من أشعة الشمس (Marquardt *et al.*, 2000).

وصف الباحث (Thomson 1977) البيضة بأنها كروية الشكل قطرها 34-41 مايكروميتراً ولها غلاف جنيني سميك مخطط شعاعياً ويحيط بجنين سداسي الأشواك Hexacanth embryo وتُعد هذه البيوض الطور المعدي لإصابة المضائف الوسطية عن طريق تناول الأعشاب والخضراوات والمياه الملوثة بالبيوض، وقد تنتشر البيوض في الهواء وتلتصق بشعر الكلاب مما تسبب إصابة الأطفال بالتماس المباشر مع الكلاب (Chin, 2000). تتعرض البيوض داخل المعدة إلى العصارات المعوية ينتج عنه تمزق الغلاف الجنيني وتحرر اليرقات التي تدعى اليرقات الجنينية Onchospheres داخل القناة المعوية الهضمية بعدها تهاجر إلى أعضاء الهدف Target organs مثل الكبد، الرئتين والطحال وينسب قليلة إلى أعضاء أخرى مُحدثة الكيس العددي Hydatid cyst، وتتمو هذه الأكياس في الحجم خلال عدة شهور أو سنين (Rigano *et al.*, 1997).

5-1 تركيب الكيس العدري:

يتألف الكيس العدري بصورة عامة من المكونات الآتية شكل (2-1).



شكل (2-1): تركيب الكيس العدري (Salinas et al., 2000)

1-5-1 الطبقة الصفائحية

وهي الطبقة الخارجية من الكيس وتتكون من قبل الطفيلي وليس من قبل أنسجة المضيف (Ameli and Abbassion, 1995)، وهي بيضاء اللون غير خلوية تتألف من ليفيات دقيقة وحببيات كثيفة ظهرت تحت المجهر الإلكتروني غنية بالكاربوهيدرات الأمينية Amino carbohydrates (Lucas *et al.*, 2001)، ذكر (Agosin 1968) أنها تحتوي على تراكيز قليلة من الأحماض الأمينية. تقوم هذه الطبقة بحماية الطفيلي من تأثيرات الاستجابة المناعية للمضيف وتوفير البيئة الملائمة لاستمرار نموه (Kotpal, 1996)، فضلاً عن وظيفة الحماية فأن هذه الطبقة تسمح بدخول المواد الغذائية إلى داخل الكيس العدري وتمنع دخول مواد أخرى (Brown and Neva, 1983). يتراوح سمك هذه الطبقة من 1-2 ملليمتر تقريباً ويزداد سمكها مع تقدم العمر وتبقى محافظة على قوامها حتى بعد موت الطفيلي فهي غير قابلة للأنحلال في سوائل الجسم الطبيعية (Jablawi, 1999).

2-5-1 الطبقة الجرثومية Germinal Layer

وهي الطبقة الداخلية من الكيس ويتراوح سمكها بين 22-25 مايكروميتر (Brown and Neva, 1983) وهي ناصعة البياض وتقع تحت الطبقة الصفائحية وترتبط معها بواسطة برورات أصبعية الشكل ممتدة منها، وتقوم بتكوين الرؤوس الأولية Protoscolices وعلب حضنة Brood capsules هذه الرؤوس (Thompson and Lymbery, 1988).

ذكر (Kotpal 1996) أن الرؤوس تتكاثر بواسطة التبرعم اللاجنسي A sexual budding. كما ذكر (Salinas *et al.*, 2000) وجود حببيات مع جسيمات كلسية وأكياس بنوية Daughter cysts حرة في داخل تجويف الكيس العدري.

3-5-1 علب الحضنة

وهي تبرعمات داخلية تنشأ من الطبقة الداخلية (الجرثومية) التي تنمو باتجاه تجويف الكيس العدري وعندما تكبر هذه العلب تتكون بداخلها تراكيب بيضوية الشكل منغرسه داخل العلب وترتبط بالطبقة الجرثومية عن طريق عنق قصير تدعى بالرؤوس الأولية، وعند

إنفصال أو تمزق هذه الرؤوس أو المحافظ الحاوية عليها في سائل الكيس العدري يتكون ما يُعرف بالرمل العدري Hydatid sand (Noble and Noble, 1973; Kotpal, 1996).

4-5-1 الأكياس البنوية

تتكون الأكياس البنوية داخل الكيس الأم من الرؤوس الأولية أو من العُلب الحضنة أو من خلايا الطبقة المولدة (Rigano *et al.*, 1997) وتتشابه في بنيتها مع بنية الكيس الأم وبأماكنها إنتاج رؤوس وحتى أكياس بنوية جديدة، وتتفصل الأكياس البنوية المتكونة عن الطبقة المولدة تدريجياً وتطفو في سائل الكيس الأم (Jablawi, 1999).

5-5-1 الرؤوس الأولية

تُعد الرؤوس الأولية نموذجاً مصغراً لرؤوس الديدان البالغة إذ يبلغ قطرها 150 مايكرومتراً. تنشأ هذه الرؤوس من الطبقة الجرثومية من العُلب الحضنة ويتراوح عددها بين 5-20 رؤيس داخل كل علبة وتكون على شكل تراكيب بيضوية الشكل منغرسه داخل العُلب وترتبط معها عن طريق عنق صغير (Belding, 1965).

تسمى الأكياس الحاوية على عُلب حضنة ورؤوس أولية بالأكياس العدرية الخصبة Fertile hydatid cyst، في حين تدعى الأكياس الحاوية على علب حضنة بدون رؤوس بالأكياس العدرية عديمة الرؤوس Acephalo cyst، أما الكيس الذي لا يحوي على عُلب حضنة ولا رؤوس فيسمى بالكيس العدري العقيم Sterile hydatid cyst (Paul and Stefanial, 1997). وقد أشار Agosin (1968) إلى وجود 18 حامضاً أمينياً في الرؤوس الأولية.

6-5-1 سائل الكيس العدري

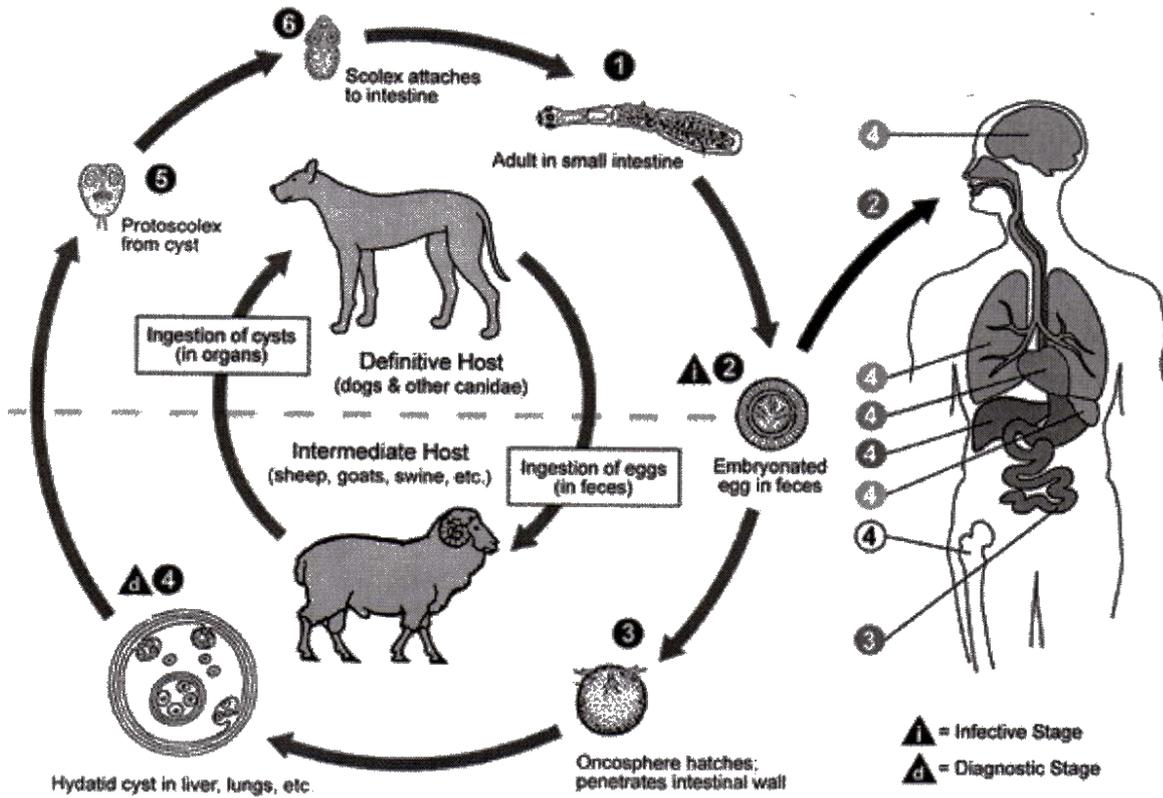
هو سائل عديم اللون أو مائل قليلاً إلى الأصفرار وزنه النوعي 1.012. وهو متعادل الرقم الهيدروجيني 6.7-7.2، درجة إنجماده 0.53 م° (Belding, 1965). وقد أوضحت الدراسات أن سائل الكيس العدري يمتاز بأحتوائه على مواد متعددة مثل البروتينات والكلوكوز والنتروجين واليوريا وحامض اليوريك والكرياتين والبيليروبين والكولسترول والكليسيرين الثلاثي

وكهارل متعددة (صوديوم Na^+ ، بوتاسيوم K^+ ، وكلورايد Cl^-) (Frayha and Haddad, 1980; Kadir and Aziz, 1999).

كما يحتوي على بعض العناصر المعدنية مثل الحديد والنحاس والخاصين والكادميوم والنيكل والكروم وكذلك يحتوي على أصناف مختلفة من الدهون (Sheriff *et al.*, 1984).

6-1 دورة الحياة

تمر دورة حياة طفيلي المشوكات الحبيبية شكل (3-1) بمضيفين هما:



شكل (3-1): دورة حياة طفيلي المشوكات الحبيبية (McManus and Smyth, 1986)

1-6-1 المضيف النهائي

تتواجد الدودة البالغة في أجزاء مختلفة من الأمعاء الدقيقة للمضيف النهائي (العائلة الكلبية). تتكون الدودة البالغة من ثلاث قطع ورأس، يتراوح طولها من 3-9 ملليمتر، تسمى القطعة الأخيرة بالقطعة البالغة (الحُبلى) وهي ممثلة بالبيوض، وتمر هذه القطع بعد إنفصالها من الدودة البالغة مع البراز إلى خارج جسم المضيف النهائي وتلوث البيئة (McManus and Smyth, 1986).

وبعملية تدعى التبرعم Budding تنمو قطعة جديدة أخرى لتحل محل القطعة المنفصلة (Kotpal, 1996).

2-6-1 المضيف الوسطي

عند تناول المضائف الوسطية المتمثلة بالأنسان والجمال والأبقار والجاموس والأغنام والخنازير وغيرها الغذاء الملوث ببيوض طفيلي المشوكات الحبيبية تتعرض هذه البيوض إلى فعل العصارات الهضمية التي تمزق الغشاء الخارجي للبيضة وتحرر الأجنة Onchospheres إذ يلتصق الجنين بالبطانة المخاطية للأمعاء الدقيقة ثم يخترقها بمساعدة حركات الأختفاء والظهور السريعة.

وبمساعدة مواد تُفرز من غدد الأختراق الكبيرة Large penetration glands الواقعة في مقدمة الجنين وهي مواد تعمل على حماية الجنين من الأنظيمات المعوية الهاضمة والاستجابة المناعية للمضيف وقد تساعد الجنين أيضاً في عملية إختراق الأوعية، بعدها يدخل الجنين الكروي عبر الأوعية اللمفاوية والمساريقية ويحمل مع مجرى الدم ليستقر في العضو الهدف ويبدأ مرحلة جديدة هي مرحلة تكوين الكيس العدري الذي يمثل الطور اليرقي للطفيلي (Lethbridge, 1980; Abu-Esbeih, 2001).

بين (Berberian 1957) أنّ المادة الصفراء عند الإنسان والعصارات المعوية عند الأغنام والأبقار تؤدي إلى تمزيق سريع لغلاف البيضة وتحرير الجنين، أما عند الكلاب والقطط فلا تسبب العصارات المعوية تمزيقاً في الغلاف الجنيني فيكون الفقس نادر الحدوث.

ذكر (1997) Zeibig أن الإنسان هو المضيف الأخير (المميت) Dead end host بسبب موت الطور اليرقي وانقطاع دورة حياته بعد دفنه، أما الحيوانات ولاسيما الأغنام وبقية آكلات الأعشاب فتُعد مكملة لدورة حياة الطفيلي لتغذي الكلاب على أنسجتها النيئة المصابة بالأكياس العدرية وفي داخل الأمعاء الدقيقة للكلب تتعلق الرؤوس المنبثقة من الكيس العدري وتنمو إلى دودة كاملة وتبدأ في إنتاج البويضات المعدية في مدة تتراوح من 28-63 يوماً (Moro *et al.*, 1999; Jablawi, 1999).

7-1 الأمراض والأعراض السريرية

ينشأ المرض عن تناول المضيف الوسيط (الإنسان والحيوانات من آكلات الأعشاب) الغذاء الملوث بالبيض وأن ما يساعد الطفيلي على مقاومة جسم المضيف هو النتائج الأيضية للطفيلي التي قد تثبط إنظيمات المضيف (Nemeth and Juhasz, 1980)، وذكر (Goetzal and Ansten, 1977) أن هذه النتائج تؤثر في حركة خلايا المضيف كما تحد من الاستجابة إلى المشطرات Mitogens. ان الأعراض السريرية في المراحل الأولية للمرض لا تكون ظاهرة لبطيء نمو وتطور الكيس إذ يزداد قطر الكيس العدري 3-4 ملليمترًا كل ثلاثة أشهر (Shambesh *et al.*, 1997). تعتمد الخطورة الكبرى للمرض على حجم الكيس العدري وموقعه كما تزداد الخطورة عند انفجار الكيس بسبب تقلص عضلي أو أثناء العمليات الجراحية مما يؤدي إلى إنتشار الرؤوس الأولية في داخل الجسم مسببة عدة أكياس أخرى فضلاً عن ذلك فإن سائل الكيس غني بالمركبات البروتينية التي تثير فرط الحساسية وقد تحدث صدمة للمضيف وموتاً سريعاً (Thompson and Allsopp, 1988). تنتشر الأكياس العدرية في جسم المضيف الوسيط بنسب متباينة ففي الكبد تتكون بنسبة 66-70% لورود الأجنة من خلال بعض الأوردة الصغيرة أو الأوعية اللمفاوية إليه سلبياً عند إختراقها لجدار الأمعاء، الرنتين 20-22%، وفي كل من العضلات الطحال، العين، القلب والغدة الدرقية بنسبة 6%، وفي كل من الكليتين والعظام بنسبة 3% وفي الدماغ 1% (Brown and Neva, 1983; Marquardt *et al.*, 2000)

تسبب الأكياس العدرية التهاباً موضعياً في الأنسجة المحيطة مع تكوّن ألياف وغشاء كبسولي ينتج عن إثارة الطفيلي لاستجابة المضيف والتي تتضمن تكوين غطاء الطوارئ المشتق من قبل المضيف Host-derived adventitious capsule وغالباً ما تتكلس بمفردها حول الكيس والتي تلاحظ في النسيج الحشوي للكبد محدثةً ضغطاً على العضو بنقدم الإصابة (Rigano *et al.*, 1997). عند إصابة الكبد تبدأ الأعراض بألم مبهم في أعلى البطن لفترة طويلة من غير إعتلال (Anderson, 1997)، ويتطور الإصابة تكون الأعراض عبارة عن غثيان وتقيؤ مباشر بعد تناول الطعام وحدوث حمى وإعياء Fatigue وأحياناً يرقان (Mentes, 1994). أما عند إصابة الأعضاء والأجهزة الحيوية مثل الجهاز العصبي والقلب والكليتين تؤدي إلى دلالة خطيرة كالشلل أو العمى أو الصمم (Salinas *et al.*, 2000).

8-1 التشخيص

يعتمد تشخيص مرض الأكياس العدرية على توفر الأعراض المرضية التي تعتمد على موقع الكيس العدرية وحجمه الذي يمتاز بنموه البطيء وإلا فلا يشخص المرض في بداية نموه أو في حالة سكونه إلا بشكل عرضي أثناء إجراء العمليات الجراحية لعلاج حالات أخرى (Siles-Lucus *et al.*, 2001 and Amman and Eckert, 1996).

هناك فحوصات أخرى للكشف عن الإصابة بالأكياس العدرية:

1-8-1 التشخيص المختبري المباشر Direct laboratory diagnosis

ويعتمد على المعلومات السريرية التي تقدمها فحوصات الأشعة السينية X-rays والموجات فوق الصوتية Ultra sonic waves والفحص بالرنين المغناطيسي Magnetic resonance imaging (Abdul-Kaream, 2002). كذلك الفحص المجهرى للبصاق في حالات العدوى الرئوية عندما يحدث انفجار تلقائي للكيس وتخرج منه الرؤوس الأولية. كما يجري فحص لمحتويات الكيس المستأصل جراحياً للتأكد من المسبب وقد تُجرى عدوى تجريبية بالرؤوس الأولية في الكلاب أو حيوانات التجارب للتأكد من فعالية هذه الرؤوس وأمراضيتها (Zeibig, 1997).

2-8-1 التشخيص المناعي

ويجرى لغرض البحث عن وجود أجسام مضادة لمستضدات الطفيلي في مصل المصابين ويتم ذلك بإجراء الاختبارات المصلية الآتية:

- إختبار تلازن الكريات الحمر غير المباشر Indirect haemagglutination test (IHA).
- إختبار تلازن اللاتكس Latex agglutination test
- إختبار ومضائية الأضداد الممنع غير المباشر Indirect-immunofluorescent antibodies
- الأمتزاز المناعي المرتبط بالأنظيم (إليزا) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
- إختبار الحقن في الجلد (كازوني) Cassoni test

(Gottstein *et al.*, 1993)

وقد أثبتت تلك الاختبارات حساسية عالية في إكتشاف الأجسام المضادة في مصل المرضى. وأشار عدد من الباحثين إلى أنه بعد إجراء العمليات الجراحية لاستئصال الأكياس العدوية في الإنسان بمدة يتم إجراء الفحص المناعي بتقنية (ELISA) للكشف عن الجسم المضاد تحت الصنف IgG₄-subclass فإذا كانت نتيجة الفحص سلبية فهي دلالة على نجاح العملية، وعلى النقيض فأن فشل العملية يعني إحتفاظ المرضى بمعيار عالٍ High titer من تحت الصنف هذا (Guerra *et al.*, 2000).

يلاحظ وجود الأجسام المضادة في مصل الأغنام المخمجة بالمرض تجريبياً بعد 4-6 أسابيع من الخمج وقد تظل لمدة 4 سنوات لاحقة (Yong *et al.*, 1984).

3-8-1 التشخيص بتطبيق الفحوصات الجزيئية

تستعمل هذه التقنية للتمييز بين أنواع جنس المشوكات وكذلك الضروب من نوع المشوكات الحبيبية باستخدام مواد من البرقة (الكيس العدري) داخل المضيف الوسطي ثم يجري إستخلاص الدنا (DNA) للتفريق بين الأنواع والضروب العائدة لها (Thompson and McManus, 2001).

ذكر (Deplazes and Eckert, 1996) أنه بتطبيق تقنية تفاعل سلسلة البولي ميريز Polymerase Chain Reaction (PCR) على البيوض المستخلصة من براز الثعالب Foxes تم التعرف على دنا طفيلي *E. multilocularis* ولم يكن الاختبار ذا أهمية للتعرف على دنا طفيلي *E. granulosus*.

9-1 طرق الوقاية والعلاج:

يُعد العلاج الهدف الأساس للسيطرة على مرض الأكياس العدرية فضلاً عن تطبيق برامج السيطرة، ويعتمد العلاج على عدد من العوامل منها حجم وموقع الكيس ومدى إنتشاره (WHO, 1994)، ومن أفضل الطرق التي تتم بها السيطرة على إنتشار المرض هو العلاج الجراحي Surgical treatment (Elizondo et al., 2002).

أما العلاج بالمركبات الكيميائية مثل مركبات البنزيميدازول Benzimidazole compound والاستخدام الطويل الأمد لعقار البندازول Albendazole (Morris et al., 1990) كذلك الاستخدام الطويل الأمد لعقار برازيكوانتيل Praziquantel وعقار الفلوبندازول Flubendazole فقد أظهرت تأثيراً واسعاً ضد اليرقات والديدان البالغة (WHO, 1992; Lyons et al., 1989; Salih, 2001).

ولعقار الأيفرمكتين Ivermectin تأثير واسع المدى على اليرقات والديدان البالغة (Khaled et al., 1998).

كما أجريت محاولات لعلاج مرض الأكياس العدرية مناعياً وذلك من خلال تعديل الجهاز المناعي للمضائف المخمجة باستعمال مواد تُعرف بالمعدلات المناعية

Immunomodulators (Lebish and Maraski, 1987; Weir, 1992) ومن هذه المواد لقاح السل البقري (Bacilli Calmette & Guerin (BCG)، وعديد السكريد 6,7-dihydroxy coumarin ويعرف تجارياً بالأسكولتين Esculetin والدهني Lipoploysaccharides والأميونوفيرون Immunoferron ومادة Phytohaemagglutinin (PHA) ومادة Concanavalin-A (Con-A) وغيرها (Khalil, 1993; Al-Taei, 1996).

وأظهرت النتائج أنّ لهذه المواد قدرة على رفع مستوى الاستجابة المناعية الخلوية في الحيوانات المختبرية وقدرتها على حث مقاومة فعالة ضد تطور الأكياس عند الحقن قبل إحداث الخمج.

10-1 المناعة

1-10-1 المناعة في المضيف الوسيط

وإن قلّ ما هو معروف حول العوامل التي تؤثر على الاستجابة المناعية المتأصلة Innate immunity للإصابة بطفيلي المشوكات الحبيبية CE منذ تناول البيضة وحتى بدء الكيس الأولي Primary cyst فإن للعوامل الآتية تأثيراتها المحتملة:

• عمر المضيف Host age

• الجنس Sex

• الحالة الفسيولوجية Physiological state

والتي قد تؤثر في حث المناعة المتأصلة أو المقاومة ضد الخمج (Rickard and William, 1982). كما يحصل في بداية الخمج تحفيز واضح للمناعة المتوسطة بالخلايا المباشرة ضد الطفيلي Cell-mediated immunity (Fatiadis *et al.*, 1999)، ويلاحظ وجود مستويات عالية من الأنترفيرون-غاما (Interferon- γ)، وكذلك بين إبيضاضي-4,5,10 (Interleukin-4,5,10)، وفي معظم المرضى المصابين تسهم هذه المستويات في تنشيط الخلايا التائية المساعدة T-helper 1,2، ويبدو أن تنشيط خلايا Th-1 له علاقة في المناعة الوقائية، بينما يرتبط

تنشيط خلايا Th-2 مع التحسس للمرض (Rigano *et al.*, 1997). يمتد بقاء الأكياس العدرية لطيفلي CE في الإنسان لأطول من 53 سنة (Spruance, 1974) وفي الخيول 16 سنة (Roneus *et al.*, 1982)، إذ أن للطيفلي القابلية على مراوغة Evasion الاستجابات المناعية الوقائية للمضيف. وهناك آليات لتلافي الاستجابة المناعية للمضيف:

1 - الهروب السلبي **Passive escape**، إذ أن الطيفلي يتجنب التأثيرات التدميرية للاستجابة المناعية.

2 - **التعديل المناعي Immunomodulation**، من خلال التداخل مع فعاليات الجهاز المناعي للتقليل من تأثيرات الاستجابة المناعية ضد الطيفلي. من الملامح الملحوظة ليرقة طيفلي CE تكوين محفظتين؛ الأولى هي المحفظة الخلوية الصفائحية المشتقة من الكيس والأخرى هي محفظة المضيف الليفية وهي تحيط بصورة تامة بالكيس القابل للنمو ومن المحتمل أنها تتكون من إرتشاح الخلايا الحمضة (Slais and Vanek, 1980)، والأرومات الليفية والخلايا البطانية الرابطة Mesothelial cells وهذه التراكيب تحمي الطيفلي فيزيائياً ومن التأثيرات المناعية (Richards *et al.*, 1983). عند نمو الكيس العدري ترتفع مستويات الأجسام المضادة IgG_1 ، IgG_4 ، بينما تتلاشى تراكيزها في الحالات التي يحدث فيها إرتشاح لسوائل الكيس أو تكلس مما يشير إلى أن إستجابة الجسم المضاد IgG_4 له علاقة مع نمو وتطور الكيس وتقدم الحالة المرضية (Daeki *et al.*, 2000). عند إحداث الخمج الثانوي في الفئران تجريبياً بحقن الرؤوس الأولية PSC في الخلب Intraperitoneum فأن الرؤوس تحاط بالارتشاح الخلوي خلال ثلاثة أيام من الحقن، تشمل في البدء الخلايا البلعمية المنشطة ومن ثم الخلايا العدلة والحمضة واللمفية والخلايا البدينة Mast cells ينتج عن ذلك تكوين كتل يطلق عليها الورم الحبيبي Granuloma ناتجة عن رد فعل المضيف نحو الخمج (Richard *et al.*, 1983; Riley *et al.*, 1986)، ويتم القضاء على النسبة الكبيرة من الرؤوس خلال الأسبوعين الأوليين وتبقى أقل من 10% من الرؤوس حية فقط لتكوّن الأكياس (Zhang *et al.*, 2001) حيث أن البلعميات المنشطة تتدخل في قتل الرؤوس (Jenkins *et al.*, 1990; Baron and Tunner, 1977)

2-10-1 التمنيع

أن منع إنتقال المرض من مضيف إلى آخر يقلل من العدوى ويحدده في الإنسان وكذلك حيوانات المزرعة المحيطة ويشار إلى أن إجراء التمنيع لكلا المضيفين الوسطي والنهائي يُسرّع من برنامج السيطرة على المرض (Heath *et al.*, 1994). أما المستضدات التي تستخدم في التمنيع فتتضمن:

- سائل الكيس العدري Hydatid cyst fluid
- الرؤوس الأولية Protoscolices
- أغشية الكيس العدري Hydatid cyst membrane

(De Rycke and Pennoit, De-Cooman, 1973; Pauluzzi and De Rosa, 1969)، مع ذلك فإن مستضد اليرقة الجنينية Oncospheral antigen ينتج مستويات عالية من المناعة أو الوقاية في الأغنام (Heath and Lawrence, 1996) والفئران (Zhang *et al.*, 2001). وأشار (Heath and Holcman (1997) إلى أنّ المناعة المكتسبة والمتولدة نتيجة حقن الأغنام بمستضد اليرقة الجنينية يمكن أن تنقل سلبياً Passively للولادات الحديثة بواسطة الأجسام المضادة العائدة من الأمهات. وفي دراسة أخرى قام بها (Molan and Saeed (1988a بتعريض الرؤوس الأولية الحية للأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet Rays لمدة 45 و 50 و 60 دقيقة ثم أجري حقنها بالتجفيف الخبي للفئران مستضداً فلاحظوا أنّ الفئران أعطت مقاومة بنسبة 100% ضد الخمج الحقيقي باستعمال جرعة التحدي.

3-10-1 البلعمة

يمتلك الجسم مجموعة من الآليات الخلوية اللانوعية Non-specific cellular mechanisms غير المعتمدة على الخلايا اللمفية في الدفاع ضد الأحماج المتسببة من الأحياء المجهرية عند اختراقها الأجهزة الحيوية لجسم الكائن الحي متمثلة بخلايا الدم البيض متعددة أشكال النوى Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) (والتي تضم العدلة والحمضة والقعدة) ووحيدات النوى والتي تكوّن ما يعرف بالنظام الملتهم أحادي النواة

الأنسجة بخلايا البلعم الكبير (Roitt, 1997).
Mononuclear phagocytic system (MNPS) والتي تُعرف عند تواجدها في

تُعد خلية البلعم الكبير واسعة الانتشار في الجسم داخل الأنسجة اللمفية وخارجها إذ تتواجد في أعضاء مختلفة وتسمى بأسماء عديدة اعتماداً على موقعها. وتمتلك البلاعم الكبيرة الناضجة قدرة التهامية عالية ومدة حياة طويلة نسبياً مقارنة بالخلايا البلعمية الأخرى مثل الخلايا العدلة (Atlas, 1995).

تبدأ عملية البلعمة بهجرة خلايا البلعم الكبير إلى موقع الإصابة عن طريق الجذب الكيميائي Chemotaxis بعملية تدعى التتضاح Extravasation إذ تساعدها في ذلك بعض العوامل الخلطية Humoral factors مثل C_{5a} ، IL-8 كما يساعد بروتين الفايبرونكتين Fibronectin الموجود في بلازما الدم في حركة الخلايا البلعمية وحيدة النوى خلال أوعية الدم والأنسجة إذ أنه يشجع إتصاق هذه الخلايا ببطانة أوعية الدم وهذا يساعد على إستجابة الخلايا البلعمية لعوامل الجذب الكيميائية (Talaro and Talaro, 1996) ، وبوجود عناصر طاهية ومستلمات على سطوح الخلايا البلعمية مثل مستلم الجزء القابل للتبلور FC للكلوبولين المناعي IgG وجزء المتمم C_3b يتحقق الاتصال بين الخلايا البلعمية والكائنات المجهرية (Roitt, 1997). تتضمن الخطوات اللاحقة للبلعمة إدخال هذه الكائنات داخل فجوات هاضمة Phagosomes تتحد بها الجسيمات الحالة Lysosomes مكونة الفجوات الحالة البلعمية Phagolysosomes إذ تهضم محتويات الفجوة عن طريق إنزيمات الجسيمات الحالة وبمسالك كيميائية مختلفة تؤدي في النهاية إلى هضم محتويات الفجوة وقتلها (Atlas, 1995). تتمثل وظيفة البلاعم الكبيرة بالمحافظة على التوازن داخل النسيج من خلال إفرازها لمجموعة من المواد التي تنظم نمو وتمايز الخلايا الأخرى وإلتهامها للأجسام الغريبة بعملية الالتهام الخلوي Phagocytosis والشرب الخلوي Pinocytosis (Playfair and Chain, 2001).

كما تُعد خلايا البلاعم حلقة وصل بين المناعة اللانوعية والمناعة النوعية إذ تقوم بتقديم المستضدات على سطحها إلى الخلايا اللمفية التائية كونها من الخلايا المقدمة للمستضد (APC) Antigen presenting cells ، أو تقوم بإفراز مركبات ببتيديّة مثل

عامل تتخر الورم - ألفا (TNF- α) Tumor necrosis factor والحركيات الخلوية Cytokines مثل IL-1 و IL-6 التي تحفز تكاثر وهجرة الخلايا اللمفية إلى مواقع الإصابة (Hyde, 2000; Benjamini *et al.*, 1996).

تكون خلايا البلاعم خاملة بالحالة الاعتيادية ولكنها تُحفز بمجرد وجود حافز لتكوّن إستجابة مناعية. وأن أول محفز يؤدي إلى تفعيلها هو وجود المستضد فضلاً عن إفراز مجموعة من البروتينات من الخلايا اللمفية التائية المفعلة والتي تُعرف بالحركيات اللمفية Lymphokines مثل INF- γ (Roitt, 1988).

وتصاحب عملية التفعيل هذه مجموعة من التغيرات الشكلية والوظيفية متمثلة بـ حجم الخلايا المفعلة وزيادة قدرة التصاقها خارج الجسم الحي، ورفع كفاءتها في إختزال ملون النايتروبلوترازوليوم (NBT) Nitroblue tetrazolium المعتمدة على إنتاج فوق الأكسيد الذي يحوّل اللون من الشكل الأصفر الذائب إلى الشكل البنفسجي غير الذائب المترسب في سايتوبلازم الخلايا المفعلة وزيادة التعبير في مستقبلاتها السطحية مثل مستلمات الجزء القابل للتبلور FC للكوليبولين المناعي IgG فضلاً عن تعزيز قابليتها الالتهامية وقتلها لخلايا الخميرة المحضرة كهدف للبلعمة (Playfair and Chain, 2001; Weir and Stewart, 1993).

تعتمد الخلايا البلعية آليتين مهمتين في القتل الخلوي هما:

1 - آلية القتل المعتمدة على الأوكسجين Oxygen dependent killing mechanism وتتمثل هذه الآلية بإنتاج أشكال من الأوكسجين السام مثل بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) والأوكسجين الأحادي (Singlet oxygen (O_2)) وجذور الهيدروكسيل السالب (OH) Hydroxyl radicals القاتلة للبكتريا والفطريات والفايروسات والمايكوبلازما وكذلك الهاليدات مثل أيون الكلور (Cl) الذي يدخل الجسم أثناء عملية الأكل ، وأوكسيد النترات (NO) وثاني أوكسيد النتروجين (NO_2) (Hyde, 2000).

2 - آلية القتل غير المعتمدة على الأوكسجين Oxygen independent killing mechanism تحتوي الخلايا البلعية المفعلة على مجموعة من المواد مثل لاكتوفيرين

Lactoferrin ودفنسين Defensin والإنظيمات الحالة للكائنات المجهرية مثل كاثبسين Cathepsin وكلايكوسايديز Glycosidase وفوسفاتيز Phosphatase وأريل سلفاتيز Aryl sulfatase وبروتيز Protease وإنظيم هاضم الرنا RNase والإنظيم الحال Lysozyme التي لا تشترك مع الأوكسجين في عملها (Atlas, 1995).

هناك طرق معتمدة وشائعة لقياس الفعالية البلعمية وآلية القتل داخل الخلايا البلعمية منها بلعمة الخميرة المقتولة وإختزال مَلون NBT واللعمان الكيميائي Chemiluminescence (Fernandez-Botran and Větvička, 2000).

4-10-1 تفاعل أرثس Arthus reaction

أوضح الباحث (1903) Arthus أنّ التفاعلات التأقية Anaphylactic reaction تتم بواسطة مواد غير سامة بذاتها، فقد قام بحقن مصل حصان إلى مجموعة من الأرانب دون أن يتسبب في أي تفاعل في البداية ولكن عندما عاود الحقن بعد فترة قليلة لاحظ حدوث تفاعل قوي في موقع الحقن في الجلد وفي حالات أخرى لاحظ حدوث تخر فيه وهذا التفاعل الموضوعي أصبح معروفاً بتفاعل أرثس Arthus reaction يمثل هذا التفاعل النوع الثالث من تفاعلات فرط الحساسية ويعتمد على تفاعل الأضداد مع مستضداتها النوعية عند حقنها داخل الأدمة وتكوين المعقدات المناعية وتُزال هذه المعقدات بوجود الخلايا البلعمية ونظام المتمم ولكن عند التعرض مرة ثانية إلى المستضدات عند ذلك تتكون كمية كبيرة من المعقدات المناعية وتتركز في النسيج (Muzio *et al.*, 2000). أن الضد المنتج في هذا النوع من التفاعل هو الصنف IgG. أن تكوين المعقدات المناعية يؤدي إلى تحفيز نظام المتمم Complement system وينتج عنه تكوين C₃a , C₅a التي تُعد عوامل جذب كيميائية لخلايا متعددة أشكال النوى ولاسيما خلايا القعدة وكذلك الخلايا البدنية وتنتج هذه الخلايا مواد إنزيمية نشطة وعائياً تسمى Vasoactive amines وبذلك تزداد نفاذية الأوعية الدموية، وإن زيادة تكوين المعقدات المناعية تؤدي إلى إنتاج خلايا البلعم الكبير للوسائط IL-1 و TNF-α ، ومن ثم إحداث الضرر النسيجي للعضو الذي حدثت فيه هذه التفاعلات مثل التهاب الأوعية الدموية ، التهاب الكلى والتهاب المفاصل وكل هذه التأثيرات تكون مؤقتة وتزول عند تحديد تأثير المستضد الغريب بواسطة خلايا الجهاز المناعي، وقد

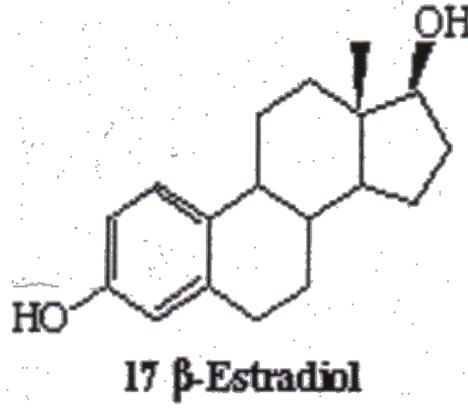
تتداخل الصفائح الدموية في هذا التفاعل وتؤدي إلى إنتاج الإنزيمات النشطة وعائياً ومن ثم زيادة نفاذية الأوعية الدموية (Benjamini *et al.*, 2000; Muzio *et al.*, 2000). من مظاهر هذا التفاعل بعد الحقن تكون إحمرار في منطقة التفاعل ويستمر هذا التفاعل ما بين 4-6 ساعات بعدها يبدأ بالتناقص خلال 24 ساعة.

11-1 الهرمونات

الهرمونات عبارة عن وسائط كيميائية تفرز من الغدد الصماء Endocrine glands إلى الدم مباشرة ومنه إلى جميع أنحاء الجسم لتؤثر في نسيج معين أو عضو دون الأعضاء الأخرى. تدعى الأعضاء التي تتأثر بنوع معين من الهرمونات بالأعضاء الهدف. وتختلف الهرمونات في طبيعتها الكيميائية فبعضها ستيرويدات وأخرى متعدد الببتيد أو بروتينات أو أحماض أمينية (Ganony, 1997).

1-11-1 الأستروجين

يعد الأستروجين من الهرمونات الأنثوية الحيوية. يفرز من جريبات غراف Graafian follicles في المبيض، كما ويفرز من طبقة القشرة للغدة الكظرية Adrenal gland cortex في الذكور والإناث وينخفض تركيزه نسبة إلى العمر إذ يقل عند الشيخوخة والجهد الشاق أو عند إجراء عملية لإزالة الرحم Hysterectomy، وله دور في تنظيم التوازن مع الهرمونات الستيرويدية الأخرى في الإناث، كما يحفز على الإنقسام الخلوي ويؤثر في عملية الأيض Metabolism بشكل عام (Ganony, 1997). يمكن أن يشتمل مصطلح الأستروجين على ثلاثة أصناف من الهرمونات هي الأستراديول $17-\beta$ Estradiol، الأستريول Esteriol والأسترون Estrone، فهو لا يوجد بشكل واحد وإنما بهذه الأشكال الثلاثة وإن الأستراديول هو الأقوى فعالية والأسترون هو الأضعف (Messer, 2000) تحتوي الأستروجينات في تركيبها الكيميائي على 18 ذرة كربون ونواة أرومائية وكما موضح في الشكل (1-4) الصيغة الكيميائية لـ $17-\beta$ Estradiol المستعمل في تجارب البحث.



شكل (1-4): الصيغة الكيميائية للأستروجين (Messer, 2000)

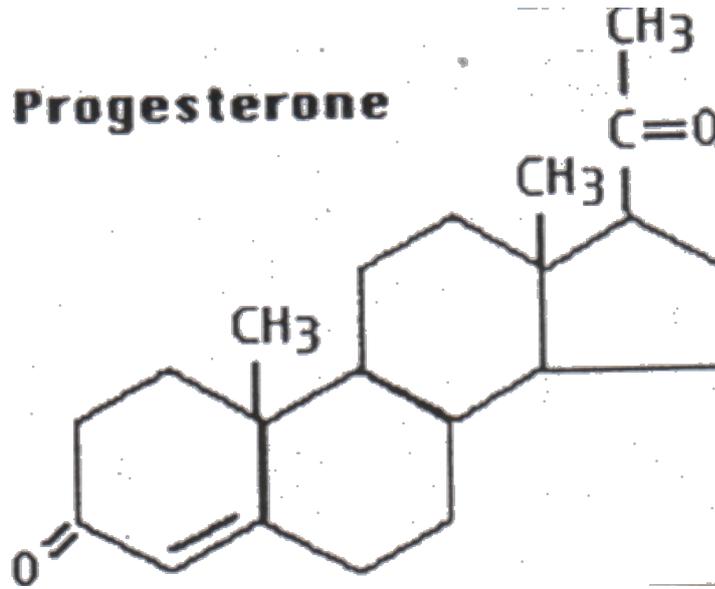
من وظائفه الفسلجية زيادة فعالية الخلايا المبطنة لقناة البيض ، يزيد تقلص العضلات الملساء ، مسؤول عن ظهور السلوك الشبقي وعن نمو القناة الرابطة للغدد الثديية في اللبائن (Ganony, 1997). يعمل هرمون الأستروجين على تنظيم مستوى هرمون اللوتة وإفرازه Follicular Luteinizing hormone (LH) والهرمون المحفز للحويصلات stimulating hormone (FSH) من الغدة النخامية، إذ يلاحظ خلال الطور الأول للدورة الحيضية زيادة متدرجة لمستوى الأستروجين تؤدي إلى إفراز مستوى كبير من هرمون اللوتة (LH) والذي يكون بادئاً لعملية الإباضة (Messer, 2000).

2-11-1 البروجستيرون

يُعد البروجستيرون من الهرمونات الستيرويدية يُفرز من قبل الغدد القنذية Gonadal glands ومن طبقة القشرة للغدة الكظرية لكلا الجنسين. بعد الإباضة يفرز من قبل الجسم الأصفر Corpus luteum لاسيما في الثلاثة أشهر الأولى من الحمل (Lam, 2002) ، وفي الذكور يُفرز أيضاً من قبل الخصيتين (Messer, 2000).

وأشار Foye *et al.*, (1995) إلى أن البروجستيرون يعمل على منع الإجهاض التلقائي من خلال تثبيطه للتقلصات الدورية المنتظمة لكتلة عضلة الرحم. يُصنَع هذا الهرمون من مركب وسطي يُدعى Pregnenolone وهو مركب كيميائي يأتي من الكولسترول. وكذلك يُعد البروجستيرون مصدراً أولياً للهرمونات الستيرويدية ويساعد في

تنظيم مستويات مجموعة واسعة من التفاعلات الأيضية والحياتية في الجسم، كذلك يُعد مصدراً لإنتاج هرمون التستوستيرون Testosterone والأستروجين وجميع الأنواع المهمة من الهرمونات القشرية الكظرية (Messer, 2000; Zdrojewicz *et al.*, 2001) شكل (5-1).



شكل (5-1): الصيغة الكيميائية للبروجستيرون (Messer, 2000).

يساعد البروجستيرون على إستهلاك الدهون لإنتاج الطاقة ويسهل عمل هرمون الدرقية، كما أنه ضد الكآبة والخمول ، وأنه مدرر طبيعي وينظم مستويات سكر الدم ومستويات النحاس والزنك ويحافظ على الشهوة الجنسية Libido. ويحفز أيضاً خلايا الأرومات العظمية ويُعيد عملية تكوينها ، ويحافظ على خزين مناسب من أوكسجين الخلايا. ويحمي الغدة اللبنية من تكوين الأكياس الليفية ويساعد في منع إصابة الرحم بالسرطان، كما يساعد في منع حدوث أكياس المبايض وسرطان المبايض ويعمل كمنبه للجسم في إنتاج الكورتيزونات التي تسبب إتهاب المفاصل (HSRI, 2002).

12-1 الاستجابة المناعية والهرمونات ذات العلاقة بالجنس

أن تأثيرات الهرمونات ذات العلاقة بالجنس والحمل على الاستجابة المناعية لا تقتصر على الأنسجة التكاثرية بل تمتد تأثيراتها لتشمل كامل الجهاز المناعي. تحت هذه الهرمونات

الخلايا التي تتوسط فعاليات المناعة المتأصلة كخلايا البدينة والخلايا الحمضة والخلايا المبلعمة. كذلك خلايا البلعمة الشجرية Dendritic cells والخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cells (N.K). إن هذه الخلايا لم تكن في الخط الدفاعي الأول للتصدي لمختلف الأحياء الدقيقة فقط بل أنها تلعب دوراً مهماً في توجيه نشوء الاستجابة المناعية المكتسبة. إن الاستجابة المناعية المكتسبة والتي تتوسطها الخلايا اللمفية التائية والخلايا اللمفية البائية تتأثر مباشرةً بتلك الهرمونات. تمتلك الهرمونات بعض التأثيرات النوعية على أنواع مختلفة من خلايا الجهاز المناعي ومنها الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K) والتي تُعد على قدر من الأهمية في الفعاليات المناعية المتأصلة التي تتوسطها الخلايا في التصدي للعديد من الكائنات الدقيقة المرضية ومنها الأخماج الطفيلية وضد نشوء السرطان (Trinchieri, 1989).

إن الآليات الأساسية التي تضطلع بها الخلايا القاتلة الطبيعية تتضمن التحلل الخلوي للخلايا المصابة (Biron, 1997)، وإفراز الأنتروفيرون غاما ($\text{INF-}\gamma$) (Bancroft, 1993).

إن أثر الإنتاج المبكر لـ $\text{INF-}\gamma$ من قبل خلايا N.K لا يقتصر على تنشيط القتل الخلوي بل يتعدى ذلك ليشمل حث نشوء الاستجابة النوعية اللاحقة التي تتوسطها الخلايا المساعدة من النمط الأول Th1 (Scott and Trinchieri, 1995).

وُجد أن الاستروجينات تُظهر تأثيرات في التعديل المناعي (اعتماداً على الجرعة) وهي منظمة لعدد الخلايا المتواجدة في موقع الالتهاب كما تعمل صرفاً Draining للعقد اللمفاوية وتقلل من تعبير معلمات التنشيط أو ما تسمى مجاميع التمييز Cluster of Differentiation (CD-69,44,40) ومستقبل إبيضاضي-2 ألفا (IL-2-receptor alpha) (Salem et al., 2000).

وأشار Screpanti et al., (1987) إلى أن معاملة الفئران المختبرية بالأستروجين ($17-\beta$ estradiol) ويجرع محددة تحث فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية على القتل.

وأشارت دراسات عديدة إلى أنّ ارتفاع مستويات الأستروجين في الجسم نتيجة بعض الأمراض مثل أورام الرحم (Roszkowski et al., 1993) والتهاب بطانة الرحم

(Provinciali *et al.*, 1995) وأمراض الثدي (Roszkowski *et al.*, 1997) ترتبط بأنخفاض قدرة خلايا (N.K) على القتل. على الرغم من أن بعض الدراسات قد أوضحت أن للأستروجين القدرة على خفض إنتاج IFN- γ (Grasso and Muscettola, 1990; Le *et al.*, 1988).

أشار (Chao *et al.*, 1994) إلى أن قدرة الخلايا البلعية على البلعمة تتعزز بوجود هرمون الأستروجين وذلك من خلال إنتاج جذور الأوكسجين الفعالة ولكن ليس جذور النتروجين الفعالة والتي على العكس تثبط بفعل الأستروجين. أن الشواهد بشأن دور الأستروجين في التعديل من إنتاج TNF- α متفاوتة أحياناً، ففي الوقت الذي يشير بعضها إلى عدم تأثر إنتاجه (Zuckerman *et al.*, 1995; Miller and Hunt, 1998) فإن من الدراسات ما يشير إلى أن معاملة الجرذان بالأستروجين قبل تعريضها للسموم الداخلية Enodotoxins ترفع من مستويات TNF- α في المصل (Zuckerman *et al.*, 1995).

أشار (Pang *et al.*, 1995) إلى أن الخلايا البدينة تمتلك مستلمات عالية الألفة بالأستروجين 17- β estradiol وأنه يُزيد من إفراز الهستامين والسيروتونين من الخلايا البدينة المعزولة من بریتون الجرذان وذلك بعد حثها بمواد مثل Secretagogue 48/80 أو مواد بيتيدية عصبية نمط (P) Neuropeptide substance، وأشار إلى أن لهرمون التستوستيرون تأثيراً عكسياً إذ يثبط من إفراز الهستامين والسيروتونين عقب التحفيز بالمواد آنفة الذكر.

أما الخلايا الحمضة فأنها تمتلك مستلمات لكل من الأستروجين والبروجستيرون (Bonini *et al.*, 1995)، وذكر (Silva *et al.*, 1997) بأن للأستروجين القدرة على حث عملية إزالة التحبب للخلايا الحمضة لدم الإنسان في الزجاج وفي الحي. كما أن لمزيج الأستروجين والبروجستيرون القدرة على حث عملية إزالة التحبب للخلايا الحمضة للإنسان وأن معاملة الخلايا الحمضة بالأستروجين يرفع من مقدرتها على الالتصاق بالخلايا البطانية للأوعية الدموية الدقيقة للأغشية المخاطية للإنسان، في حين يخفض التستوستيرون من ذلك (Hamano *et al.*, 1998). ولا تتوفر معلومات عن التأثير المباشر للأستروجين في وظائف الخلايا الشجرية، غير أن مضادات الأستروجين كالتورميفين والتاموكسيفين Tamoxifen and Toremifene تثبط من

تمايز الخلايا وحيدة النواة إلى خلايا شجيرية والمعتمد على IL-4 وعلى عامل حث مستعمرات الخلايا البلعمية (Komi Macrophage colony-stimulating factor and Lassila, 2000).

أشارت الدراسات التي أجريت من قبل (Dasilva و Screpanti *et al.*, 1987) و (1999) إلى فعالية الهرمونات الجنسية في حث نشوء الخلايا اللمفية التائية والبائية ونسوجها. أن العديد من تلك التأثيرات لا تعود إلى تأثيراتها المباشرة في تلك الخلايا بل إلى تأثيرها في الخلايا التي تتوسط المناعة المتأصلة وفي الخلايا المقدمة للمستضد (APC) وهذا بدوره يؤثر في الخلايا اللمفية. ذكر (Seiki and Sakabe 1997) أن الحمل يترافق مع انخفاض في وزن غدة التوتة لدى الإناث مع انخفاض أعداد خلايا CD^+_4 ، CD^+_8 ، كما يؤثر في نشوء الخلايا اللمفية البائية. وقد عزی (Rijhsinghani *et al.*, 1996) مثل تلك التأثيرات للأستروجين وليس للبروجستيرون. وأوضحت دراسة أجراها الباحثان Nilsson and Carlstein (1994) أن الأستروجين يزيد من قابلية الخلايا اللمفية البائية على إنتاج الأجسام المضادة ويرفع من قدرة خلايا (B) اللمفية الطحالية على إنتاج الأجسام المضادة IgM ، IgG تحت تأثير IL-2 ، في حين تنخفض قدرة هذه الخلايا في الدم على إنتاج الضد (Evagelatou and Farrant, 1994) IgG.

أن الأستروجين يخفض نشوء الخلايا اللمفية التائية وعلى الأخص CD^+_8 منها وذلك في عدد من الأنسجة ومنها الأغشية المخاطية للغدد الجنسية والأنسجة اللمفية والمعوية (Boll and Reimann, 1996)، وعلى الأخص من خلال حث الموت المبرمج Apoptosis لهذه الخلايا (Gold *et al.*, 1996). وفي الوقت ذاته ذهبت دراسات أخرى إلى القول أن للأستروجين (اعتماداً على الجرعة) أثراً في رفع مستويات وسائط الخلايا التائية المساعدة Th2 مثل IL-5 وخفض مستويات وسائط الخلايا التائية المساعدة Th1 كإل-2 (Wang *et al.*, 1993 ; Ahmed *et al.*, 1996).

كما أن للأستروجين تأثيرات في خلايا الجهاز المناعي، فأن هناك من الدراسات التي وصفت تأثيرات البروجستيرون في فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية NK والخلايا البلعمية والخلايا الحمضة والخلايا اللمفية. وأشار (Mandler *et al.*, 1993) إلى أن الهرمون يُزيل قطبية أغشية خلايا القاتلة الطبيعية N.K وإن لهذه الخلايا مستلمات خاصة بالهرمون

ومُقترحة أن العامل الغالق المُحث بالبروجستيرون Blocking Progesterone-Induced Factor (PIBF) يُعدّل من فعالية خلايا N.K (Szekeres *et al.*, 1995)، وأن أثر هذا البروتين يثبط على الأخص فعاليتها السُمية (Szekeres *et al.*, 1997)، وأن آلية التثبيط تحصل من خلال عملية إزالة التحبب لتلك الخلايا. يبدو أن البروجستيرون يعمل بنفسه ومن خلال PIBF أيضاً على تثبيط ظهور البرفورين Perforin في الخلايا الحالة خلويّاً Cytolytic (Laskarin *et al.*, 1999). وهذا ما يضيف آلية مُقترحة أخرى للتثبيط المحث بالبروجستيرون لفعالية خلايا NK. من الدراسات المثيرة حديثاً والتي عُتبت بالخلايا القاتلة الطبيعية في الرحم خلال فترة الحمل قد أوضحت أن هذه الخلايا وبوجود البروجستيرون تُظهر كلاً TNF- α وإنزيم inducible Nitric Oxide (iNOS) Synthase في الجسم الحي (Hunt *et al.*, 1997) مقترحة إن الهرمونات المرافقة للحمل تنظم من إفراز الوسائط قبل الالتهابية Pre-inflammatory mediators من قبل خلايا NK. أما تأثيرات الهرمون على الخلايا البلعمية فقد إتضح أن المعاملة بالبروجستيرون يرفع من إستنساخ الرنا المرسل m-RNA ومن مستويات بروتين التثبيط Inhibitory protein (IkB) الموجود في العصارة الخلوية Cytosol مما يشير إلى أن هذا الهرمون يُبدي تأثيراته على إنتاج العامل المنخر للورم TNF- α وعلى نشاط الخلية البلعمية من خلال تثبيط عامل الاستنساخ (NF κ B) Transcription factor الموجود في العصارة الخلوية للخلايا المناعية من خلال IkB (Miller and Hunt, 1998). أما الباحث (Muzio *et al.*, 2000) فقد لاحظ أنّ هرمون البروجستيرون لم يكن عاملاً مثبطاً لنشاط الخلية البلعمية حيث أن IkB أو ما يسمى بروتين العصارة الخلوية Cytosolic protein يقوم بتثبيط NF κ B واحتجازه في الساييتوبلازم بعد تحرر الأخير بفعل الميكروبات ونتاجاتها من خلال تكوين معقد (NF κ B-IkB)، لكن سرعان ما يقوم إنزيم Ik-kinase المتواجد في الساييتوبلازم بفسفرة Phosphorylation بروتين التثبيط IkB مؤدياً إلى انفصاله من المعقد (NF κ B-IkB) ومحرراً NF κ B ليسمح بدخوله إلى داخل النواة ومنشطاً الجينات المتدخلة في آلية دفاع المضيف ضد الخمج. تبين أن البروجستيرون يثبط من إنتاج أوكسيد النتروجين Nitrogen oxide (NO) من قبل الخلايا البلعمية للجرذان ومن تلك المشتقة من نقي العظم لهذه

الحيوانات، كما تنخفض فعالية إنزيم لوسيفيراز Luciferase في تلك الخلايا عند معاملة بالـ $IFN-\gamma$ بوجود البروجسترون (Miller *et al.*, 1996). ولن تشر البحوث إلى أي دور للهرمون على الخلايا البدينة وعلى خلايا البلعمة الشجرية. أما أثر الهرمون في الخلايا الحمضة فأنها تمتلك مستلمات للهرمون وأن له القدرة على حث عملية إزالة التحبب للخلايا الحمضة للإنسان (Humano *et al.*, 1998). أما بشأن أثر الهرمون في الخلايا اللمفية فهناك إتفاق عام على أن لهرمون البروجسترون دوراً مضاداً للالتهاب مثبتاً للاستجابة المتعلقة بـ Th1 ، في حين يحث من استجابة Th2. وأنه يكبح تطور خلايا T في غدة التوتة (Tibbetts *et al.*, 1999). يمكن للهرمون أيضاً أن يحث تكشف CD_{30} (أحد واسمات خلايا Th1) وكذلك يحث إنتاج IL-5 ، IL-4 من قبل نسل من خلايا Th (Piccinni *et al.*, 1995).