وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى
كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

دراسة التغايرات النسجية والمناعية لمرضى اللشمانيا الجلدية في محافظة ديالى

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة–جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة ماجستير في

علوم الحياة/علم الحيوان (علم الطفيليات)

من قبل

منى حميد أحمد العزاوي

بكالوريوس علوم/ جامعة ديالى2010

بأشراف

أ. م. د. أسراء قاسم العبيدي

أستاذ مساعد كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة بغداد

جمادي الأولى 1436هـ

آذار 2015م

الفصل الاول CHAPTER ONE

1-1 المقدمة INTRODUCTION

يعد داء الشمانيا Leishmaniasis من الامراض الطفيلية المنشأ، يسببه سوطيات وحيدة الخلية flagellate Unicellular أجبارية التطفل Obligate داخل خلوية Intracellular، تعود الى جنس اللشمانيا *Leishmania*، تمر أنواع جنس اللشمانيا *Leishmania* spp. بطورين أحدهما عديم السوط Amastigote داخل الخلايا البلعمية Macrophages للمضيف الفقري (كاللبائن) والطور الاخر أمامي السوط Promastigote في القناة الهضمية للمضيف اللافقري الناقل وهو أنثى ذبابة الرمل Sand fly التي تعود الى جنس *Phlebotomus* في العالم القديم أو الى جنس *Lutzomyia* في العالم الجديد (Beaver and Jung,1985; Sarkar,2008 ; Rahi *et al.*, 2013).

يوجد ثلاثة أشكال رئيسة لداء اللشمانيا تختلف في صفاتها ونوع الطفيلي المسبب لها ونوع المضيف الناقل وتوزيعها الجغرافي ومظاهرها السريرية والمزرعية وهي تتمثل بداء اللشمانيا الأحشائي Visceral leishmaniasis (VL) أو الحمى السوداء Black fever أو الكالاآزار Kala-azar، داء اللشمانيا الجلدي Cutaneous leishmaniasis (CL) أو البثرة الشرقية Oriental sore أو حبة بغداد Baghdad boil وداء اللشمانيا الجلدي – المخاطي Mucocutaneous Leishmaniasis (MCL) أوداء اللشمانيا الامريكي American Leishmaniasis (الحديثي وعواد، 2000 ; Molan and Faraj, 2010).

يظهر داء اللشمانيا الجلدي في العالم القديم بمظهرين أحدهما داء اللشمانيا الجلدي البشري Anthroponotic Cutaneous Leishmaniasis (ACL) يسببه طفيلي *Leishmania*

tropica ويكثر انتشاره في المناطق الحضرية فيدعى بالنوع المدني Urban type والاخر داء اللشمانيا الجلدي الحيواني المصدر Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis (ZCL) يسببه طفيلي *Leishmania major* ينتشر في المناطق الريفية فيعرف محلياً بالنوع الريفيRural type (Al-Samarai and Al-Obaidi, 2009 ;WHO, 2003 ;Acha and Szyfers,1980).

تشير أحصائيات منظمة الصحة العالمية بأن أكثر من (350) مليون شخص معرض للأصابة بطفيلي اللشمانيا سنوياً (Herwaldt,1999). ويكون معدل الأنتشار الكلي في العالم بحوالي (12) مليون شخص مصاب وتسجل (2) مليون حالة جديدة سنوياً بحيث تتوزع الى (500000) حالة لداء اللشمانيا الأحشائي و(1500000) حالة لداء اللشمانيا الجلدي بنوعيه الرطب والجاف (WHO, 2010, 2007).

ينتشر داء اللشمانيا الأحشائي (الكالآزار) وداء اللشمانيا الجلدي (حبة بغداد) في العراق، إذ يتواجد داء اللشمانيا الأحشائي في المناطق الوسطى والجنوبية ولاسيما القرى الزراعية، يصيب هذا المرض الاطفال دون سن الثانية عشر من العمر في حين يصيب داء اللشمانيا الجلدي الأعمار جميعها في أنحاء القطر كافة (كاظم،2012) ويعد العراق والأقطار المجاورة له (أيران، سوريا، المملكة العربية السعودية وتركيا) من الأقطار الموبؤة بداء اللشمانيا الجلدي (Memisoglu *et al.*,2001 ;Al-Jebouri,2002 ; شعبان والنحاس، 2003 ;WHO,2007; الزغيبي واخرون، 2010).

يتم تشخيص داء اللشمانيا الجلدي أعتماداً على العلامات السريرية وطرائق التشخيص بالمسحات Smears والطريقة المزرعية Culture method إضافة إلى الأختبارات المصلية والطرائق الجزيئية الحديثة (Rahi *et al*., 2013; Paniker, 2007).

تظهر أصابة داء اللشمانيا الجلدي على شكل بثرة في مكان لسعة ذبابة الرمل بعد مرور(2–8) أسابيع في الأجزاء المكشوفة من الجسم كالذراعين والساقين والوجه والعنق والأذن، تكون القرحة منفردة أو متعددة (Lesho *et al.*, 2005). تنحصر الإصابة في الأنسجة الجلدية وأحياناً تصيب الأغشية المخاطية، فتبدأ الإصابة بتضخم الأدمة مكونة قرحة دائرية الشكل ذات حدود مرتفعة ومرتكز منخفض حمراء اللون وإرتشاح خلوي وتحلل لأنسجة الجلد وبعد فترة من الزمن تصبح قرحة ذات قشور وقيحاً ذات رائحة كريهة، وقد تصاب القرحة بالبكتريا والفطريات فتزداد الأعراض سوءاً تتمثل بإرتفاع درجة الحرارة Fever وقشعريرة Chill أيضاً (الحديثي وعواد، 2000).

تتحفز الإستجابة المناعية الخلوية Cellular immunity (CI) والمناعة الخلطية Humoral immunity (HI) مباشرة عندما يحدث الخمج بطفيلي اللشمانيا في الانسان (Assafa *et al*., 2004).وتعد الأستجابة المناعية الخلوية الخط الدفاع الأول الرئيس ضد طفيلي اللشمانيا، فتبدأ الخلايا التائية المساعدة CD4+ T helper (Th) مباشرة بالإنقسام الى نوعين بحسب الوظيفة التي تؤديها، الخلايا التائية المساعدة النوع الاول (Th-1) التي تفرز الحركيات الخلوية Cytokines والتي لها أهمية في مقاومة الاصابة بتحفيز أنتاج الأنترفيرون كاما (INF-γ) Interferon gamma الذي يعمل بدورهِ على تنشيط الخلايا البلعمية على تكوين أنزيم iNOS2 الذي يحفز على تكوين أوكسيد النتريك NO القاتل للطفيلي. أما الخلايا التائية المساعدة من النوع الثاني (Th-2) تعمل على أفراز تشكيلة أخرى من الحركيات الخلوية Cytokines هي الأنترلوكين–4، الأنترلوكين–5 والأنترلوكين–10 وجميعها تشترك في تثبيط فعالية الخلايا البلعمية (Zajac and Coboy, 2011 ; Mathews *et al.*, 2000). فضلاً عن

الدور المباشر لخلايا القتل الطبيعي Natural Killer Cells (NKs) في أنتاجها للحركي الخلوي أنترفيرون كاما (Laskay *et al*., 1993). بينما تعمل الأستجابة المناعية الخلطية على تكوين الأضداد (الأجسام المضادة النوعية) ضد الطفيلي ويكون دورها ضعيف ضد اللشمانيا الجلدية التي تسببها *Leishmania tropica* و *Leishmania major* (Ashfrod and Bates,1998). فقد لوحظ بأن للأضداد دوراً بسيطاً في تحديد سير الإصابة بداء اللشمانيا الجلدي (Roberts, 2006 ;Awasthi *et al*., 2004).

شهد العراق خلال السنوات العشر الأخيرة إنتشاراً واسعاً لمرض اللشمانيا بنوعيهِ الجلدي والأحشائي حسب إحصائيات وزارة الصحة العراقية للأعوام ما بين (2003 –2014) واسهمت عوامل كثيرة في هذا الأنتشار منها عمليات نزوح السكان الى أماكن أخرى والتي حدثت في قطرنا العزيز فضلاً عن تغيير ديموغرافية بعض المناطق من خلال قطع الأشجار وتحويلها الى أراضي سكنية وغيرها من العوامل (WHO,2014).

ونظراً لأهمية داء اللشمانيا الجلدية Cutaneous Leishmaniasis وما يسببه من تأثيرات مرضية كثيرة، فقد تم أختيار محافظة ديالى لأجراء الدراسة الحالية للوقوف على واقع الحال ودراسة المرض في هذه المحافظة لذا فقد إستهدفت الدراسة الحالية ما يأتي:-

1- تحديد نسبة الإصابة بداء اللشمانيا الجلدية وعلاقتهُ بالفئات العمرية والجنس والوظيفة للمرضى المصابين.

2- محاولة لعزل طفيلي اللشمانيا الجلدية من قرح المرضى المصابين وتشخيص الإصابة بالإعتماد على طرائق التشخيص المختلفة التي شملت السريرية Clinically منها وأجراء المسحات

Smears والطرائق المزرعية Culture methods وطرائق التشخيص النسجية Histological methods ومقارنة كفاءتها.

3- دراسة التأثيرات المرضية النسجية Histopathological effects التي تحدثها الإصابة بهذا المرض في جلد الأنسان المصاب وعلى مستوى المجهر الضوئي.

4- التحري عن أهم التغيرات المناعية المصاحبة للإصابة لدى المرضى والمعالجين موضعياً بعقار البنتوستام Pentostame والغير المصابين (السيطرة) وذلك من خلال قياس مستويات بعض الحركيات الخلوية التي شملت IFN-γ, TNF-α, IL-12, IL-17A يضاف إليها دراسة أثر جاذبات الخلايا Chemokines ودورها في الإصابة متمثلة بدراسة MCP-1.