



Epidemiological and hematological Investigation of *Leishmania major*

Husain F.Hassan¹, Sahla K. Abbas² ,Dunya Suad Shakoor³

^{1,2,3} Department of Biological/ College of science/ University of Kirkuk

² sahla.a@yahoo.com

Summary

In this study a total of 600 suspected cases of cutaneous leishmaniasis at refugee campus in Kirkuk were investigated. Samples were collected during the period of January – March 2015 ,pateints ages were (1-50) years old. Fifty four cases were found to be positive with infection rate 9% . *Cutaneous leishmaniasis* were more frequent in females (61.11%) than in males (38.88%) . The highest infection rate of cutaneous disease (37.07%) were found among age group (1-5) years where the lowest infection rate (1.85%) were found at age groups (31-35 and 46-50) years. Also the results showed that the infected cases with single sore(66.66%) were more frequent than with multiple sores (33.32%). Statistical analysis showed that the mean value of hemoglobin was significant decrease in the infected cases when compared to the control groups ($P<0.05$) . Furthermore , the differential count of leukocytes, neutrophil, monocytes and lymphocytes were significant increased significantly in patients with cutaneous leishmaniasis as compared to control groups. So may can consider the parameters above as a biomarker to identify the disease.

Key word: Cutaneous leishmaniasis ,blood cells, C-reactive protein

دراسة وبائية ودمية لطيفلي الليشمانيا الجلدية الكبرى

حسين فاضل حسن¹, سهلة خورشيد عباس², دنيا سعاد شكور³

^{1,2,3} قسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة كركوك

² sahla.a@yahoo.com

الملخص

تم خلال هذا البحث دراسة 600 حالة من المصابين أو المشكوك بإصابتهم بداء الليشمانيا الجلدي *Leishmania major* في مخيمات النازحين في محافظة كركوك للفترة من شهر كانون الثاني لغاية شهر آذار 2015, وتراوحت أعمارهم بين 1-50 سنة حيث بلغت الحالات الايجابية 54 حالة وبنسبة كلية بلغت 9%. تبين أن أعلى نسبة إصابة بالليشمانيا الجلدية كانت لدى الإناث 61.11% والذكور 38.88% وأظهرت الفئة العمرية 1-5 سنوات أعلى نسبة إصابة وكانت 37.07% فيما سجلت أدنى نسبة إصابة للفئة العمرية 31-35 سنة و 46-50 سنة وكانت 1.85%. كما أظهرت الدراسة الحالية أن عدد المصابين بأفة واحدة بنسبة 66.66% كانت أكثر من المصابين بأفات متعددة وبنسبة 33.32%. بينت نتائج فحص بعض المعايير الدمية وجود فروقات معنوية عند مستوى الاحتمالية >0.05 لنسبة خضاب الدم (Hb) Hemoglobin إذ لوحظ انخفاضها لدى المصابين بالليشمانيا الجلدية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة, كما لوحظ وجود فروقات معنوية في معدل العد الكلي لخلايا الدم البيض ومعدل العد المطلق لخلايا العدلة Neutrophil ووحيدة النواة Monocytes واللمفاوية Lymphocytes إذ لوحظ ارتفاعها لدى المصابين بالليشمانيا الجلدية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة. لذلك يمكن اعتبار المؤشرات أعلاه كأداة تشخيصية للمرض.

الكلمات الدالة: الليشمانيا الجلدية, الخلايا الدمية, البروتين التفاعلي سي

1- المقدمة (Introduction)

ينتشر داء الليشمانيات Leishmaniasis في ثمان وثمانين دولة من دول العالم ومنها جمهورية العراق, ويسبب هذا الداء طفيلي وحيدة الخلية من جنس الليشمانيا *Leishmania*, وينتمي لهذا الجنس نحو اثنتين وعشرين نوعا ممرضا للإنسان. ويعرف لداء الليشمانيات ثلاثة أشكال سريرية هي الليشمانيا الجلدية *Cutaneous Leishmaniasis* والليشمانيا الجلدية المخاطية *Mucocutaneous Leishmaniasis* والليشمانيا الحشوية *Visceral Leishmaniasis* [١]. عرف داء الليشمانيا الجلدي في العراق منذ عام 1911 عن طريق Wenyon ويعرف باسم حبة بغداد. وفي العشر السنوات الأخيرة حدثت زيادة ملحوظة في عدد الإصابات بهذا الداء شملت معظم محافظات العراق ومناطق لم تتعرض سابقا للإصابة [٢] مما جلب أنظار الباحثين للتركيز على دراسة المرض بصورة واسعة بالاعتماد على الإحصائيات, شوه إن المرض عبارة عن آفة جلدية تشوه وجوه الأطفال. يسبب داء الليشمانيات الجلدية في العراق نوعين من الليشمانيا هما الليشمانيا الاستوائية *Leishmania tropica* التي تسبب داء الليشمانيا الجلدي الجاف و الليشمانيا الكبيرة *Leishmania major* المسببة لداء الليشمانيا الجلدي الرطب [٣]. تعتمد مقاومة جسم المضيف لطفيلي الليشمانيا على المناعة الخلوية للخلايا للمفاوية التائية المساعدة النوع الأول بينما القابلية للعدوى تعتمد على إفرازات الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني. تميز الخلايا للمفاوية التائية الى خلايا مؤثرة من النوع الأول Th1 والنوع الثاني Th2 يعتمد بصورة رئيسية على نوع المحفز إثناء التمايز, إذ يحفز الانترلوكين IL-12 تمايز الخلايا للمفاوية التائية النوع الأول بينما الانترلوكين IL-4 يؤدي الى تمايز خلايا للمفاوية التائية المساعدة نوع الثاني Th2, وينتج IL-12 من الخلايا الشجيرية (DCs) وهي من الخلايا المقدمة للبيبتيدات المستضدية لطفيلي الليشمانيا الجلدية, بالإضافة الى الخلايا البلعمية لكنها تنتج بكميات قليلة من الخلايا البلعمية كما تقل قابلية الخلايا البلعمية المصابة بالطفيلي على إنتاج IL-12 [٤]. وارتبطت قابليتها في علاج الفئران المصابة الى تثبيط استنساخ IL-4 وإنتاج البروتين, ويتطلب إنتاجها العديد من الاشارات منها تداخل CD40⁺ - CD40⁺L بالإضافة الى التداخلات بين الخلايا للمفاوية التائية والخلايا الشجيرية اثناء الإصابة بطفيلي الليشمانيا [٥]. بالرغم من إن الانترلوكين IL-12 من الحركيات الخلوية الأساسية في تطور استجابة Th1, وهناك حركيات خلوية أخرى مثل IL-1 α , MIF migration-inhibitory factor, IFNs, IL-18, tumor necrosis factor TNF يمكن أن تساهم في مقاومة الإصابة لطفيلي الليشمانيا الجلدية [٦]. حيث

تعتبر الخلايا المقدمة للمستضد جزيئات التطابق النسيجي الرئيسية major Histocompatibility Molecules MHC من الصنف الثاني (MHC class II) حاملة القطع البيبتيدية للطفيلي ويتم تمييزها بواسطة CD4⁺ T cell وتوجه الاستجابة نحو تمايز الخلايا للمفاوية التائية المساعدة Th1 من خلال إنتاجها للانترلوكين 12 المسؤول عن تمايز الخلايا للمفاوية التائية Th1 [7]. إذ تفرز الخلايا التائية المساعدة النوع الأول (Th1) حركيات خلوية لها أهمية في مقاومة الإصابة تضم الانترفيرون كما والانترلوكين 2 (IL-2) حيث ينشط INF- γ الخلايا البلعمية لتسريع تكوين (iNOS) وهو الإنزيم المحفز لتكوين اوكسيد النتريك Nitric oxide في الخلايا البلعمية مؤديا الى قتل الطفيلي داخل الخلوي . إما توجيه الاستجابة نحو تمايز Th2 تؤدي الى إصابة مزمنة وذلك من خلال إفراز الانترلوكينات IL-4 , IL-5 , IL-10 , إذ يحدد هذه الحركيات الخلوية من نشاط Th1 وبذلك تسمح للطفيلي البقاء والتكاثر [8].

ونظرا لتفاقم هذه المشكلة الصحية , فقد هدفت هذه الدراسة الى تسليط الضوء على واقع داء الليشمانيات الجلدي بين النازحين في مدينة كركوك وتشخيص الإصابات للإسراع بمعالجتها . كما تهدف الى دراسة المستويات الدمية بالإضافة الى البروتين التفاعلي-C لدى المرضى المصابين ومقارنتها مع مجاميع السيطرة .

٢-المواد وطرائق العمل (Materials and Methods)

1-2 موقع الدراسة

شملت الدراسة الساكنين في مخيم النازحين في ناحية ليلان , قضاء داقوق , محافظة كركوك حيث الغالبية العظمى منهم من النازحين من قضاء الحويجة ومحافظة صلاح الدين . وقد خصصت استمارة استبيان خاصة لتسجيل المعلومات التي شملت (الاسم , الجنس , العمر , المهنة, العلامات السريرية والفحص السريري لمجاميع السيطرة والمصابين أو المشكوك بإصابتهم).

2-2 جمع العينات

في هذه الدراسة تم انتخاب مجموعة من المصابين بالليشمانيات الجلدية وعددهم 54 خلال الزيارات الميدانية لسكان مخيم النازحين في ناحية ليلان للفترة من شهر كانون الثاني لغاية شهر آذار 2015 بالتنسيق مع دائرة صحة كركوك . وشملت العينات التي تم أخذها من مجموعة المصابين او المشكوك بإصابتهم

1- عينات الدم التي تم سحبها من الوريد

2- عينات الدم التي تم سحبها من القرحة (الآفة)

3- النسيج الذي اخذ من قمة القرحة (الآفة)

وكما تم الحصول على أمصال من 17 أشخاص أصحاء لم يتعرضوا للإصابة سابقا ويقطنون المخيم نفسه كشاهد سلبي (مجموعة السيطرة). حفظت جميع الأمصال في درجة حرارة -20 درجة مئوية الى حين الاستعمال.

3-2 التشخيص المختبري للإصابة الجلدية

تم تشخيص الإصابة والتأكد منها عن طريق مسحة مباشرة حسب طريقة [٩] حيث يتم الكشف عن الأطوار غير المسبوطة للطفيلي في الخلايا البلعمية الثابتة في نسيج الجلد . وقد أنجزت طريقة المسحة المباشرة على النحو الآتي :

1- بعد تعقيم المنطقة المحيطة بالآفة , حقن 1 مليلتر من المحلول الفسيولوجي تحت الجلد في حافة الآفة وتسحب بعد ذلك 0.5 مليلتر من السائل مرة ثانية مع قليل من الدم حقنت 0.2 مليلتر في الوسط الزرع في ظروف معقمة وحضر من القسم الأخر من السائل مسحة رقيقة تركت لتجف في درجة حرارة الغرفة ثم ثبت بالكحول المثلي لمدة دقيقة واحدة .

2- صبغة المسحة بصبغة كيمز (Giemsa stain) (3.8 غم مسحوق الكيمز, 250 مليلتر ميثانول و 250 مليلتر كليسرول) بتركيز (1%) لمدة 30 دقيقة .

3- تغسل الشرائح بماء الحنفية و ثم تترك لتجف في درجة حرارة الغرفة ومن ثم تفحص تحت المجهر وعلى قوة 100x للكشف عن وجود أجسام الليشمانيا (الاماستيجوت) وعند التأكد من وجودها تعد النتيجة ايجابية .

أن الأوساط الزرعية ثنائية الطور تحضن بدرجة 26 مئوية وتفحص بعد مرور 24 ساعة للتأكد من خلوها من التلوث وللكشف عن وجود الطفيلي , وحين يثبت خلو الأوساط الزرعية من التلوث يضاف إليها 0.5 مليلتر من محلول اللوك المعقم (Lock solution) وتنقل محتوياته الى مزرعة جديدة (Subculture) ولا تعد النتيجة سالبة إلا بعد مرور 4 أسابيع على الزرع حيث يعاد الفحص أسبوعيا .

4-2 الوسط الزراعي (NNN)

لقد استخدم الوسط الزراعي الثنائي الطور في إدامة الطفيليات المعزولة [١٠].

٥-٢ - الفحوصات الدموية

تم حساب العدد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيض وخلايا الدم الحمر ونسبة خضاب الدم والصفائح الدموية وذلك بوضع 300 مايكروليتر في الجهاز Autoanalyzer hematology والمنتجة من شركة (Swb- lab) السويدية ومن خلال الماسح الضوئي الموجود داخل الجهاز والذي يمر على العينة وقد سجلت النتائج من الشاشة الرقمية للجهاز.

٦-٢ - البروتين التفاعلي-C C-Reactive protein

يعتمد الاختبار على إجراء تفاعل سريع للتقدير المباشر وشبه الكمي للبروتين التفاعلي C , الذي تم بحدوث تلامز معلق اللاتكس المغطى بأجسام مضادة مع البروتين التفاعلي C في العينة , والذي يمثل أحد بروتينات الحالة الحادة.تم استعمال عدة الفحص المزودة من شركة (Biocon) الألمانية لإجراء هذا الفحص حيث أخذت 40 مايكروليتر من نموذج المصل ووضعت على شريحة زجاجية سوداء اللون مع قطرة من مادة الفحص وثم حركت الشريحة حركة دورانية لمدة دقيقتين وسجلت النتائج مباشرة تحت الضوء من خلال ملاحظة التلامز.

٧-٢ - التحليلات الإحصائية Statistical Analyses

استعمل في هذه الدراسة اختبار t-test واختبار مربع كاي Chi Square باستعمال البرنامج الإحصائي المعروف ببرنامج الحزم الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) Statistical Package for Social Sciences , وقد وصفت البيانات الرقمية بصيغة المعدل \pm الخطأ القياسي واستخدم أقل فرق معنوي Least – Significant Differences (LSD) على مستوى احتمالية 0.05 و 0.01 وذلك لتقييم الفروق بين المجاميع المختلفة

٣- النتائج Results

1-3 الدراسة الوبائية

بدأت الدراسة في أوائل كانون الثاني عام 2015 حيث فحصت 600 عينة من المشكوك بهم سريريا في مخيمات النازحين في محافظة كركوك . وأظهرت النتائج الجدول 1-3 إن عدد الحالات الايجابية

بالخمج الجلدي كانت 54 وبنسبة كلية بلغت 9%. وكما يلاحظ في الجدول 1-3 إن أكثر حالات الخمج الجلدي كانت في النازحين من محافظة صلاح الدين إذ بلغت 29 حالة ايجابية وبنسبة 53.7% تلاها في النازحين من محافظة ديالى بواقع 12 حالة ايجابية وبنسبة 22.22% ثم في النازحين من قضاء بيجي بواقع 5 حالة ايجابية وبنسبة 9.25% ومحافظة الموصل بواقع 4 حالة ايجابية وبنسبة 7.40% ومحافظة الانبار بواقع 3 حالة ايجابية وبنسبة 5.55% وقضاء الحويجة بواقع 1 حالة ايجابية وبنسبة 1.85%. ومن خلال التحليل الإحصائي أظهرت النتائج وجود فروقات معنوية عند مستوى احتمال 0.05 حسب اختبار T-test بين النازحين من المحافظات حيث سجلت في محافظة صلاح الدين أعلى الإصابات تلاها محافظة ديالى ولم تكن هناك فروقات معنوية بين النازحين من قضائي بيجي و الحويجة ومحافظة الموصل ومحافظة الانبار .

الجدول رقم (1-3): نسبة الإصابة بداء الليشمانيات الجلدية بين النازحين القاطنين في مخيمات محافظة كركوك

النسبة المئوية للإصابة %	عدد المصابين بالليشمانيات الجلدية	النسبة المئوية لعدد المفحوصين	عدد المفحوصين	المحافظات والاقضية
53.70	29	21.66	130	محافظة صلاح الدين
22.22	12	20	120	محافظة ديالى
9.25	5	15.83	95	قضاء بيجي
7.40	4	15	90	محافظة الموصل
5.55	3	14.16	85	محافظة الأنبار
1.85	1	13.3	80	قضاء الحويجة
9%	54	-----	600	المجموع

كما أظهرت النتائج وجود فروقات معنوية عند مستوى احتمال 0.05 حسب اختبار T-test للاخماج الجلدية ما بين أجناس النازحين من المحافظات حيث سجلت 33 حالة ايجابية في الإناث وبنسبة 61.11% بينما سجلت 21 حالة ايجابية في الذكور وبنسبة 38.88% من مجموع الاخماج الكلية كما موضح في الجدول (2-3) .

الجدول (2-3): نسبة إصابة الذكور والإناث بداء الليشماتيا الجلدية بين النازحين القاطنين في مخيمات محافظة كركوك

النسبة المئوية للإصابة	عدد المصابين	عدد المفحوصين	الجنس	عدد الحالات الايجابية	العدد الكلي للمشمولين بالدراسة
38.88	21	265	ذكر	54	600
61.11	33	335	الأنثى		

يبين الجدول (3-3) العلاقة بين عدد الحالات الايجابية بالخمج الجلدي بحسب الفئات العمرية حيث سجلت الفئة العمرية 1- 5 سنوات أعلى نسبة إصابة وكانت 37.07 % بواقع 8 حالة ايجابية في الذكور بنسبة 14.81% و 12 حالة ايجابية في الإناث بنسبة 22.22% بينما كانت اقل نسبة مئوية في الفئة العمرية 31-35 سنة و 46-50 سنة إذ بلغت 1.85% بواقع حالة واحدة ايجابية في الذكور بنسبة 1.85 % . ومن التحليل الإحصائي تبين وجود فروقات معنوية بمستوى احتمال 5% بين تكرار نسب الخمج وبين الفئات العمرية المختلفة .

الجدول (3-3): نسبة الإصابة بالليشماتيا الجلدية حسب الجنس والفئة العمرية بين النازحين القاطنين في مخيمات محافظة كركوك

النسبة المئوية	المجموع	% للإصابة	الإناث	% للإصابة	الذكور	الفئة العمرية
37.07	20	22.22	12	14.81	8	5-1
14.81	8	9.25	5	5.55	3	10-6
25.92	14	12.96	7	12.96	7	15-11
7.40	4	5.55	3	1.85	1	20-16
3.70	2	3.70	2	—	—	25-21
3.70	2	1.85	1	1.85	1	30-26
1.85	1	1.85	1	—	—	35-31
3.70	2	1.85	1	1.85	1	40-36

–	–	–	–	–	–	45-41
1.85	1	1.85	1	–	–	50-46
9	54	61.08	33	38.87	21	المجموع

يوضح الجدول (3-4) النسب المئوية لعدد الآفات الجلدية التي سجلت خلال فترة الدراسة وبلغ عدد الحالات الايجابية من الذين أصيبوا بأفة واحدة للفرد 36 حالة وبنسبة 66.66% في حين سجلت 18 حالة ايجابية من الذين أصيبوا بالآفات المتعددة (أفتان أو أكثر) وبنسبة 33.32% . ومن خلال التحليل الإحصائي تبين وجود علاقة معنوية بين الخمج وعدد الآفات إذ إن عدد الاخماج بأفة واحدة كانت قيمتها عالية بلغ عددها 36 واقلها الخمج بأربع آفات بلغ عددها 2 حالة ايجابية.

الجدول (3-4) : عدد الآفات الجلدية ونسبها المئوية بين النازحين القاطنين في مخيمات محافظة كركوك

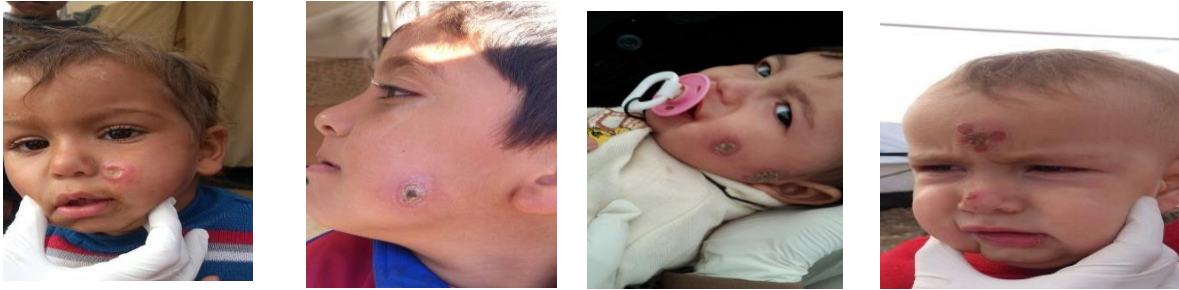
النسبة المئوية للإصابة%	عدد الإصابة	عدد الآفات
66.66	36	أفة واحدة
22.22	12	أفتان
7.40	4	ثلاث آفات
3.70	2	أربع آفات
9	54	المجموع

يوضح الجدول (3-5) توزيع الاخماج الجلدية حسب موقعها بين الأطفال والبالغين وكانت نسبة الإصابة بين الأطفال 77.77% اكبر مما هو موجود في البالغين 22.22% حيث شكلت اخماج الوجه في الأطفال نسبة 44.44% في حين شكلت اخماج الإطراف العليا في الأطفال والبالغين نسبة 18.51% و 16.66% على التوالي . ومن خلال التحليل الإحصائي تبين وجود فروقات معنوية على مستوى احتمال 5% بين أعداد الإصابة بالآفات وموقعها على الجسم وكانت بالدرجة الأولى بالوجه وتلتها الإطراف العليا واقلها بالإطراف السفلى .

الجدول (3-5) : توزيع الآفات الجلدية بحسب موقعها في الأطفال والبالغين بين النازحين القاطنين في مخيمات محافظة كركوك

موقع الإصابة	عدد الإصابة في الأطفال	% للإصابة	عدد الإصابة في البالغين	% للإصابة	المجموع	% للإصابة
الوجه	24	44.44	–	–	24	44.44
الإطراف العليا	10	18.51	9	16.66	19	35.18
الإطراف السفلى	8	14.81	3	5.55	11	20.37
المجموع	42	77.77	12	22.22	54	9

هذا وقد تراوح قطر الآفات من 5 إلى 6 مليمترات وكما تراوح عمر الآفات من 15 يوما إلى 18 شهرا وكانت هذه الآفات موجودة على الأماكن المكشوفة من الجسم والتي تعرضت غالبا للدغ الحشرة الفاصدة *Phlebotomus* الشكل (1-3) و الشكل (2-3) والشكل (3-3) وقد تراوح الشكل ألسريري للآفة بين أدملي ودملي المتقشر وفي بعض الحالات بالمقرح المتقشر.



الشكل رقم (1-3): أطفال مصابون بحبة بغداد في مخيمات النازحين القاطنين في محافظة كركوك وتظهر الآفة على الوجه والجبين والأنف



الشكل رقم (3-2): حالات حبة بغداد بين النازحين القاطنين في محافظة كركوك وتظهر آفة واحدة أو آفتين أو أكثر على الاطراف العليا



الشكل (3-3): آفة حبة بغداد تغطيها قشرة واضحة في منطقة الإصابة على اليد والقدم والرقبة في المرضى النازحين القاطنين في محافظة كركوك

32-الدراسة الدموية

أظهرت النتائج كما موضح في الجدول (3-6) وجود انخفاض في معدل كريات الدم الحمر RBC لدى المخمجين بالليشمانيا الجلدية إذ بلغ معدلها 4.35 ± 0.042 بالمقارنة بمعدلها في الأشخاص غير المخمجين 4.84 ± 0.042 لكنها لم ترقى الى مستوى المعنوية (الاحتمالية < 0.05). بينما سجلت الدراسة فروقات معنوية (الاحتمالية > 0.05) في معدل مستوى خضاب الدم إذ بلغ مستوى الهيموكلوبين في الأشخاص المخمجين بالليشمانيا الجلدية 12.3 ± 0.44 غم / ديسيلتر بالمقارنة بمعدلها مع الأشخاص غير المخمجين 13.1 ± 0.44 غم / ديسيلتر بالإضافة الى وجود ارتفاع في معدل عدد الصفائح الدموية لدى الأشخاص المخمجين بالليشمانيا الجلدية إذ بلغ 292.16 ± 30.79 خلية/ ملم³. دم مقارنة مع الاشخاص غير المخمجين 226.6 ± 22.48 خلية / ملم³. دم ولم تصل الى مستوى المعنوية. تبين من خلال العد الكلي لخلايا الدم البيض وجود ارتفاع معنوي (الاحتمالية > 0.01) في معدل عدد خلايا الدم البيض إذ بلغ 8793.3 ± 824.6 خلية / ملم³. دم في المخمجين بالليشمانيا الجلدية مقارنة بمعدلها في الأشخاص غير المخمجين 5521 ± 633.7 خلية / ملم³. دم , كذلك

أظهرت النتائج وجود زيادة معنوية (الاحتمالية >0.01) في معدل عدد الخلايا العدلة في المخمجين بالليشمانيا الجلدية إذ بلغ معدلها 420 ± 4593.09 خلية / مل³. دم مقارنة بمعدلها مع المجاميع غير المخمجين $320,7 \pm 2812.9$ خلية / مل³. دم. كذلك أظهرت النتائج ارتفاع معنوي (الاحتمالية >0.01) في معدل عدد الخلايا وحيدة النواة في المخمجين بالليشمانيا الجلدية إذ بلغ معدلها 757.6 ± 123.03 خلية / مل³. دم مقارنة بمعدلها في الأشخاص غير المخمجين 379 ± 99.5 خلية / مل³. دم .

كما طالت التأثير والزيادة المعنوية معدل الخلايا اللمفية للمخمجين بالليشمانيا الجلدية إذ بلغ معدلها 351.6 ± 2868.9 خلية / مل³. دم مقارنة بمعدلها في الأشخاص غير المخمجين 1826.03 ± 141 خلية / مل³. دم (الاحتمالية >0.01)

الجدول (3-6) : تأثير الخمج بالليشمانيا الجلدية على معدل المعايير الدمية في النازحين القاطنين في مخيمات محافظة كركوك بالمقارنة مع مجاميع السيطرة.

الفحوصات	مجاميع الدراسة	المعدل	الخطأ القياسي	p-value
معدل كريات الدم الحمر (خلية / مل ³ . دم)	مجموعة السيطرة	4.84	0.042	p>0.05
	مجموعة المصابين	4.35	0.042	
تركيز خضاب الدم (غم/ديسلتر)	مجموعة السيطرة	13.1	0.44	P<0.05
	مجموعة المصابين	12.3	0.44	
معدل الصفائح الدموية (خلية / مل ³ . دم)	مجموعة السيطرة	226.6	22.48	P>0.05
	مجموعة المصابين	292.16	30.79	
العدد الكلي لخلايا الدم البيض (خلية/مل ³ . دم)	مجموعة السيطرة	5521	633.7	P<0.01
	مجموعة المصابين	8793.3	824.6	
العد المطلق لخلايا العدلة (خلية/مل ³ . دم)	مجموعة السيطرة	2812.9	320.7	P<0.01

	420	4593.09	مجموعة المصابين	
P<0.01	99.5	379	مجموعة السيطرة	العد المطلق لخلايا وحيدة النواة (خلية/ملم ³ .دم)
	123.03	757.6	مجموعة المصابين	
P<0.01	141	1826.03	مجموعة السيطرة	معدلات الخلايا اللمفية (خلية/ملم ³ .دم)
	351.6	2868.9	مجموعة المصابين	

4 البروتين التفاعلي - C C-Reactive protein

أظهرت النتائج وجود حالات موجبة لفحص البروتين التفاعلي C في المرضى المزمجين بالليشمانيا الجلدية إذ بلغت نسبتها 11.1 % بينما لم تظهر أية حالة موجبة في المجاميع غير المزمجة وأظهر التحليل الإحصائي عدم وجود فروق معنوية كما في الجدول (3-7).

الجدول (3-7): معدل البروتين التفاعلي C في المزمجين بالليشمانيا الجلدية

الحالات الموجبة للبروتين التفاعلي C (mg/L)		العدد	مجاميع الدراسة
النسبة المئوية	العدد		
11.11	6	54	المصابين
0	0	17	السيطرة

4- المناقشة Discussion

1-4 الدراسة الوبائية

يعد داء الليشمانيات من الأمراض التي تنتشر في البلاد الحارة والمعتدلة من العالم ومن هذه البلاد السعودية والعراق وسورية ويقدر عدد المصابين بداء الليشمانيات نحو 12 مليون شخص على مستوى العالم إضافة الى إصابة نحو مليوني إصابة جديدة كل عام , وتتراوح الإصابات من إصابات جلدية خفيفة أو معتدلة الى إصابات قد تؤدي إلى الوفاة [11]. وفي العراق يتوطن داء الليشمانيات الجلدي بشكل رئيسي في المنطقة الجنوبية لكن لوحظ انتشاره في ديالى وكركوك وصلاح الدين وبغداد - الكرخ وواسط وميسان وبابل وكربلاء والنجف [11] و[2] فيما يسجل في المناطق الشمالية 2000 حالة سنويا [2] حيث بات منتشرا في كل البيئات الجبلية والرسوبية وشبه الجافة . وفي العشر سنوات الأخيرة حدثت زيادة ملحوظة في عدد الإصابات بداء الليشمانيات الجلدي شملت معظم محافظات العراق ومناطق لم تكن موبوءة سابقا بسبب حركة الناس عبر الحدود المفتوحة وما يرافقها من انخفاض في المراقبة بالإضافة إلى تزايد عدد الإصابات في البلدان التي تحيط بالعراق مثل تركيا وإيران والأردن والسعودية وسوريا [2] [11] [12]. وقد يعزى أيضاً السبب في الزيادة في عدد الحالات المصابة الى الهجرة السكانية والتوسيع العمراني والزراعي التي تؤمن نشاطا جيدا للحشرة الناقلة والتي توجد منها 15 نوعا في العراق المتهمه بنقل الطفيليات المسببة لداء الليشمانيات الجلدي , كما إن غياب اللقاح ضد المرض ووجود نقص في العلاج الطبي بسبب الكلفة ووجود خلل في مكافحة الحشرة الناقلة كلها عوامل تؤدي بالتالي الى تزايد عدد الحالات المصابة [11] . أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن أعلى نسبة إصابة بداء الليشمانيات الجلدي في مخيمات النازحين في محافظة كركوك كانت من محافظة صلاح الدين إذ بلغت 53.70% كون محافظة صلاح الدين من الأماكن الموبوءة المسجلة سابقا [13] والتي تتوفر فيها كل عوامل الانتشار لداء الليشمانيات الجلدي من مناطق ريفية زراعية تحيط بها أراضي رملية توفر بيئة مثالية للحشرة الناقلة للمرض.

وأظهرت نتائج الدراسة الحالية بزيادة نسبة إصابة الإناث بداء الليشمانيات الجلدي مقارنة بالذكور بكون داء الليشمانيات يصيب كلا الجنسين على حد سواء وقد يرجع السبب الى البيئة الاجتماعية والسلوكية للأفراد فضلا عن التماس القريب مع المضائف الخازنة للمرض داخل الدور السكنية للمصابين والذي له دور مهم في وبائية المرض.

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود فروق معنوية في النسب المئوية للإصابة بداء الليشمانيا الجلدي حسب الفئات العمرية المختلفة حيث سجلت أعلى نسبة إصابة (37.07%) للفئة العمرية 1-5 سنة وهذا يتفق مع ما توصل إليه [١٣] وقد يعزى السبب في ذلك الى زيادة نشاط وحركة الأطفال في هذا العمر مما يزيد من احتكاكهم مع المحيط الخارجي فضلا عن عدم اكتمال نمو وتطور الجهاز المناعي لديهم , كما إن التعرض المتكرر للطيفي للفئات العمرية 5-10 سنة قد يحفز الجهاز المناعي لديهم ويصبح أكثر تطورا مما يؤدي الى انخفاض نسبة الإصابة بالداء بينهم , كما سجلت اقل نسبة إصابة للفئة العمرية 31 سنة وأكثر ولم تسجل أية إصابات في الفئة العمرية 51 سنة وأكثر.

كما بينت النتائج إن عدد المصابين بأفة واحدة كان أكثر من المصابين بأفات متعددة وقد شكل هذا الارتفاع فرقا معنويا مع الأخذ بنظر الاعتبار إن الإصابة في الوجه كانت متعددة نتيجة تعرض الوجه للسعات متعددة ومتكررة لذبابة الرمل مما يؤدي الى حدوث أكثر من آفة في الوجه وكذلك الحال بالنسبة للإطراف .

وأظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود فرق معنوي بين الإصابة بداء الليشمانيا الجلدي وموقع الآفة (القرحة) في الجسم إذ بلغت أعلى نسبة إصابة في الوجه عند الأطفال 44.44% بينما لم تسجل أية نسبة في البالغين وكانت اقل نسبة إصابة في الأطراف السفلى في الأطفال إذ بلغ 14.81% بينما في البالغين بلغت نسبة الإصابة 5.55% وهذا يتفق مع ما توصل إليه [٢] [١٣] وقد يعزى السبب في ذلك إلى إن الوجه والأطراف العليا قد تكون مكشوفة أكثر من باقي مناطق الجسم وتكون عرضة أكثر للسعة ذبابة الرمل المصابة من باقي أجزاء الجسم الأخرى , وقد يعود ذلك أيضاً إلى الاختلاف في السلوك والحركة أثناء النوم عند الأطفال مقارنة بالبالغين , وأشارت [١٤] إلى إن تردد القرحة على الرأس يتناقص بتقدم العمر ويعزى السبب في ذلك إلى كون الإفرازات الدهنية Sebum (تحتوي على الأحماض الدهنية القاتلة للبكتريا والطفيليات) لوجه البالغين يلعب دورا طاردا يبعد وينفر الحشرة الناقلة للمرض عند اقترابه من الوجه على العكس من الأطفال الذين يفتقرون إلى هذه الإفرازات . كما يؤدي السلوك الإنساني دورا مهما في التأثير على سلوك ذبابة الرمل إذ تجنح إلى اخذ وجبات الدم من وقت الغروب إلى الشروق ومن الأماكن المكشوفة من الجسم , كما يؤدي تغير البيئة وسفر المصابين دون متابعة العلاج مع توفر العامل الناقل إلى حدوث مناطق جديدة لاستيطان هذا الداء الجلدي ولذلك ينصح بعد تشخيص الآفة بإتباع البرنامج العلاجي .

2-4 الدراسة الدموية

بين الفحص المختبري انخفاضاً في مستوى خضاب الدم في المرضى المصابين بالليشمانيا الجلدية مقارنة مع مجموعة السيطرة وبذلك تتفق نتائجنا مع نتائج [١٥] وقد يعزى السبب في ذلك إلى عملية استهلاك فيتامينات مثل فيتامين C , B6 , B12 وحامض فوليك من قبل الطفيليات أثناء تضاعفها وان هذه الفيتامينات تدخل في تركيب كريات الدم الحمر.

بينت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً في كريات الدم الحمر لدى المصابين بالليشمانيا الجلدية مقارنة مع مجموعة السيطرة ويتفق هذه مع ما توصل اليه [٣] ويعزى السبب في انخفاض عدد كريات الدم الحمر إلى تكس كريات الدم الحمر والتي تعود على الأغلب للزيادة في فرص مهاجمتها والتهاجمها من قبل الخلايا البلعمية في الأنسجة, وربما يرجع السبب أيضاً الى احتمال قصر في عمر الخلايا فضلاً عن زيادة هشاشة خلايا الدم الحمر مع تقدم الخمج .

هناك أدلة كثيرة توضح إن الصفائح الدموية تلعب دوراً مهماً في دفاعات الجسم ضد مختلف المسببات المرضية منها المناعة ضد الطفيليات حيث بينت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع طفيف لم ترقى إلى مستوى المعنوية في معدل الصفائح الدموية لدى المرضى المصابين بالليشمانيا الجلدية مقارنة مع مجموعة السيطرة, فقد يعود الدور المناعي لها الى المستقبلات التي تحملها والحببيات المخزونة والتي تحوي على أنواع مختلفة وكثيرة من مواد الفعالة مناعياً [١٦] كما ان العوامل التي تزيد في الإصابات الطفيلية مثل IgE / IgG ومكونات المتمم والبروتين التفاعلي C والساييتوكينات المفززة من الخلايا اللمفية ربما يؤدي الى تحفيز النشاط السمي للصفائح مؤدياً إلى إفراز العديد من الوسائط الالتهابية مثل عامل الصفائح 4 (Platelet Factor 4) والتي تعتبر من العوامل الجاذبة الكيميائية للخلايا العدلة والوحيدة fibroblast [١٧]. وبذلك تتفق نتائجنا مع ما توصل إليه [١٨] الذي استنتج إن الالتهابات الطفيلية تؤدي إلى تنشيط الصفائح الدموية مع زيادة في عدد الصفائح وان تقييم تركيز (PF4) استخدم كمؤشر لنشاط الصفائح الدموية, بالإضافة إلى دورها في الالتهاب وإصلاح الأنسجة.

سعت الدراسة الحالية لتسليط الضوء على العدد الكلي والمطلق لخلايا الدم البيض, فقد أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في معدل عدد خلايا الدم البيض لدى المصابين بالليشمانيا الجلدية مقارنة بمجموعة السيطرة وقد تعود السبب في هذه الزيادة الى تنشيط الجهاز المناعي الدفاعي الخلوي بسبب دخول مستضدات الطفيلي للجسم مؤدياً الى انتاج عدد من الخلايا لا سيما الخلايا البلعمية الكبيرة

والتي تعد معيارا دفاعيا مهما في الإصابات الطفيلية داخل الخلية وكذلك الخلايا اللمفية والتي تكمن أهميتها في الاستجابة المناعية النوعية وان ارتفاع المعنوي لعدد الكلي لخلايا الدم البيض ربما يعود الى امتلاك الطفيلي للمحددات المستضدية مثل Glycoprotein 63 (GP 63) والتي يمكن ان تحفز الجهاز المناعي للمضيف [19] وعند استعراض العد المطلق لخلايا الدم البيض تبين ارتفاعاً معنوياً في عدد الخلايا العدة في المصابين بالليشمانيا الجلدية مقارنة بمجموعة السيطرة , وقد يعزى السبب الى كون هذه الخلايا من أولى العناصر الدفاعية اللانوعية التي تهجر الى منطقة الإصابة خارج مجرى الدم للقيام بوظيفتها بالتهام وقتل المسبب المرضي [20]. بعد ذلك تقوم الخلايا العدة المتبلعمة لطفيلي الليشمانيا بإفراز بعض الحركيات الخلية الجاذبة مثل IL-8 المهمة في جذب عدلات أخرى الى منطقة الإصابة ولربما يتسبب ذلك حصول زيادة في أعداد هذه الخلايا في الدم المحيطي ومن ثم هجرتها الى موقع الإصابة لتقوم بوظيفتها وتبين ان الحركيات الخلية الجاذبة مثل (macrophage MIP-1 (inflammatory protein-1 و KC (keratins cells في الفئران والمشابهة في وظيفتها للحركي الخلو IL-8 تنتج بسرعة في الجلد بعد الإصابة بطفيلي الليشمانيا من نوع *L. major* [22]. كما أظهرت الدراسات إن طور البروماستيجوت لطفيلي الليشمانيا يستطيع استحثاث هجرة العدلات من خلال تحريره عامل جذب للليشمانيا (LCF) Leishmania Chemotactic Factor ذات الفعالية القوية لجذب الخلايا العدة فقط وليس الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا أحادية النواة والخلايا القاتلة الطبيعية [22]. كما يقوم الخلايا العدة المصابة بتجنيد الخلايا أحادية النواة / الخلايا البلعمية الكبيرة monocytes / macrophages من خلال تحفيزه الحركيات الخلية الجاذبة للخلايا البلعمية مثل MIP-1 α و MIP-1 β . لذلك بعد يومين أو ثلاثة أيام تدخل الخلايا البلعمية الكبيرة الى منطقة الإصابة ويقوم بهضم الخلايا العدة المصابة من خلال تميزه فوسفاتيديل سيرين Phosphatidyl serine على سطح الخلايا العدة التي حصل لها الموت المبرمج. بالإضافة الى ذلك تقوم الخلايا العدة قبل البدء بالموت المبرمج بإفراز بعض الساييتوكينات والتي تؤدي الى تنشيط وتمايز الخلايا للمفاوية التائية [23].

كما جاءت نتائجنا متفقة مع الموسوي [15] الذي أكد حصول ارتفاع معنوي في عدد الخلايا أحادية النواة لدى المصابين بالليشمانيا الجلدية مقارنة مع مجموعة السيطرة , وأشارت بعض الدراسات الى إن ارتفاع نسبة تكوين كريات الدم وحيدة النواة تعد من العلامات المميزة المرافقة للإصابات بالليشمانيا الجلدية . والجدير بالملاحظة أن تنشيط الخلايا البلعمية يعتبر من الآليات الدفاعية الرئيسية

السيطرة على طفيلي الليشمانيا من خلال إنتاجها للمتأضات الاوكسجينية مثل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 , super oxide anion (O_2^-) وأوكسيد النترريك nitric oxide , ولا بد من الإشارة الى إن إصابة الأنسجة بالمسببات المرضية تؤدي إلى إن تقوم الخلايا أحادية النواة بالهجرة من الدم المحيطي الى أنسجة الجسم المصابة لتستقر في تلك الأنسجة ويطلق عليها عندئذ الخلايا البلعمية الكبيرة والتي تمتلك قدرة التهامية عالية للمسببات المرضية التي تغزو الجسم . تترشح الخلايا البلعمية الكبيرة الى موقع الإصابة لتصبح هناك قادرة على إنتاج عامل تحفيز المستعمرة للخلايا العدلة البلعمية Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) أو عامل تحفيز المستعمرة للخلايا البلعمية Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) وبذلك تبين الدور المهم للخلايا النخاعية Myeloid cells في مقاومة أو استعداد الإصابة بالليشمانيا[٢٤].

أما بالنسبة للخلايا اللمفية فقد بينت نتائج الدراسة الحالية إلى ارتفاع معنوي في عدد الخلايا اللمفية لدى المصابين بالليشمانيا الجلدية مقارنة مع مجموعة السيطرة وتتفق هذه مع ما توصل إليه الموسوي [١٥] الذي بين أن الإصابة بالليشمانيا تؤدي الى زيادة في عدد اللمفاويات. وتلعب الخلايا اللمفاوية التائية دورا رئيسيا في توليد الاستجابة المتخصصة وبناء الذاكرة في إصابات الطفيليات الداخل الخلية [١٩] ويتم تحفيز الخلايا الأنفة الذكر من قبل المحدد المستضدي البييتيدي glycoprotein (gp63) لطفيلي الليشمانيا الجلدية وبالتالي تنتج $INF-\gamma$ المهمة في استحثاث INOS وإنتاج أوكسيد النترريك . وتشير الأبحاث إلى الدور المهم للخلايا اللمفية في الدفاع ضد إصابات الليشمانيا وتحديدها وان التأثير الوقائي يكون عن طريق إنتاج الحركيات الخلوية البادئة للالتهاب Proinflammatory أو ضد الالتهاب Anti-inflammatory أو الموازنة بينهما , ذلك إن الخلايا اللمفية يمكن إن يتمايز الى Th1 أو Th2 وهذا التمايز يعتمد بصورة رئيسية على نوع المحفز البادئ أثناء التمايز , الحركي الخلوي IL-4 شوهدت أنها تحفز Th2 مؤدية الى تطور المرض بينما الحركي الخلوي IL-12 يحفز تمايز Th1 , وتمتلك الخلايا اللمفية القدرة على أنتاج الحركي الخلوي IL-17A و $INF-\gamma$ اللذين يقومان بدور مهم ضد المسببات المرضية الداخل الخلية [٢٥].

وأظهرت الدراسة الحالية عدم وجود فروقات معنوية في المستوى المصلي للبروتين التفاعلي C حيث بينت النتائج أن الحالات الموجبة للبروتين التفاعلي C في المصابين بالليشمانيا الجلدية بلغت 11.11 % مقارنة بمجموعة السيطرة 0.0% , ويعد البروتين التفاعلي C من بروتينات الطور الحاد الرئيسية Acute phase

proteins ويصنع في خلايا الكبد وينظم بواسطة الحركيات الخلوية مثل (IL-6 , IL-1 و TNF- α) ويزداد تركيزه كاستجابة مبكرة لأي نوع من أنواع الإصابات الطفيلية والبكتيرية و لالتهابات وتلف الأنسجة بكونها نوعا من أنواع المناعة الذاتية (Innate immunity) والتي تؤدي دورا دفاعيا مهما في الجسم منها زيادة حركة وفعالية الخلايا البلعمية وتسهل عملية البلعمة فضلا عن أنه يشابه الكلوبولينات المناعية في قابليتها على البدء بالعديد من الفعاليات المناعية كالاستساغة Opsonization والترسيب Precipitation والتلازن Agglutination وغيرها وأشار العديد من الباحثين إلى الزيادة العالية في تركيزه خلال 4-48 ساعة من بدء الإصابات المختلفة , الشيء الذي جعله من أكثر بروتينات الطور الحاد أهمية في التشخيصات الأولية لأنواع الالتهابات المختلفة [٢٦]. رغم أن البروتين التفاعلي C لم يكن له دور بارز في المصابين بالليشمانيا الجلدية في الدراسة الحالية , إلا أن نتائج الدراسة الحالية تتفق مع دراسة [٢٧] حيث لم يكن هناك اختلافات واضحة في دور البروتين التفاعلي C وأوكسيد النترريك لدى المصابين بالليشمانيا مقارنة بمجموعة المصابين والمعالجين بأدوية معينة , وأشار أيضا [٢٧] الى أن البروتين التفاعلي يكون عنصرا مهما خلال غالبية الإصابات وهذا لارتباطه مع Nitric Oxide (NO) واقترح أن (NO) وحدها أو مرافقة مع البروتين التفاعلي C وكيموكينات أخرى تشارك في الاستجابات الوقائية أو المسببة لداء الليشمانيا الجلدي. نستنتج من نتائج الدراسة الحالية تغير في المتغيرات الدمية والتي يمكن اعتبارها كأداة تشخيصية للمصابين بالليشمانيا الجلدية.

References

المصادر:

[1]Assafa,D., Kibru,E., Nagesh,S., Gebreselassie,S., Deribe,F. and Ali, S, (2006). Medical Parasitology. 2nd, Ethiopia Public Health Training Initiative,USA.

[2]جعفر, ازهار موسى؛ الكبيسي, علي حسين والعمار, مهدي حسن. (2015). دراسة جزيئية ومناعية لطفي الليشمانيا الجلدية *Cutaneous leishmania* في محافظة كربلاء. مجلة جامعة كربلاء العلمية, 13 : 34-47.

[3] كاظم, جابر عودة. (2012). دراسة وبائية تشخيصية لداء الليشمانيا مع تحديد أنماط الطفيل المسبب بواسطة تقنية PCR وتميز الأنواع الناقلة من الذبابة الرمل في محافظة ديالى, أطروحة دكتورا, جامعة تكريت.

[4]Carrera, L., Gazzinelli, R . T., Badolato, R., Hieny, S., Muller, W., Kuhn, R. and Sacks, D. L. (1996).LeishmaniaPromastigotes Selectively Inhibit Interleukin 12 Induction in Bone Marrow-derived Macrophages from Susceptible and Resistant Mice. J. Exp. Med., 183: 515-526.

[5]Sharma , U . and Singh , S . (2009) . Immunobiologyofleishmaniasis . Indian . J . Exper . Biol . , 47 : 412 – 423 .

[6] Scott, T. (2003). Development and regulation of cell- mediated immunity in experimental leishmaniasis . Immunol. Res., 27: 489-498.

[7] Wang, Z. E., Reiner, S. L., Zheng, S., Dalton, D. K. and Locksley, R. M. (1994). CD4⁺ Effector Cells Default to the Th2 Pathway in Interferon- γ deficient Mice Infected with *Leishmania major* . J. Exp. Med., 179 : 1367-1371.

[8] Mutiso , J . M . ; Macharia , J . C . ; Gicheru , M . M . and Ozwara , H . (2013) . Immunology of leishmaniasis . J . Sci . Parasitol . , 14 (2) : 51 – 61 .

[9] Colle, J. , Fraser, A., Marmion, P. and Simmans, A. (1996). MackiaMacartnre Practical Medical Microbiology 14th Ed Churchill Living Stone New York ., pp 978.

[10] Chang, K . and Bary, R.S. (1985). Human parasitic Diseases . Leishmania. Elsevier New York. 1, 93-110.

[11] الجبوري , عبدالله صالح احمد. (2015) دراسة بعض العوامل الوبائية والتشخيصية لداء الليشمانيا في محافظة كركوك , رسالة ماجستير , كلية العلوم , جامعة كركوك .

[12] World Health organization (WHO). (2008). Leishmaniasis : *Cutaneous Leishmaniasis Reports " Consultative Meeting On Cutaneous Leishmaniasis"*. Who Headquarters, From 30 April To 2 May 2007 WHO/HTM/NTD/ Innovative And Intensified Disease Management Leishmaniasis Control Programme, Geneva.

[13] دحام , أمال كامل والالوسي , توفيق ابراهيم. (2011). مسح وبائي لداء الليشمانيا الجلدية في محافظة صلاح الدين . مجلة ديالى للعلوم الزراعية , 3 : 610-601.

[14] موكر , مهدي محسن هنادي . (2006). الليشمانيا الجلدية في محافظة البصرة دراسة وبائية ومناعية وعلاجية , رسالة ماجستير , كلية العلوم , جامعة البصرة .

[15] الموسوي , نبيل عبد الجبار عبد الكاظم. (2015). التحري عن داء الليشمانيا الجلدية *Cutaneous leishmaniasis* ومعرفة دور بروتين الصدمة الحرارية HSP70 في الاستجابة المناعية في محافظة ذي قار , رسالة ماجستير , كلية العلوم , جامعة ذي قار .

[16] Weyrich, A. S. and Zimmerman, G. A. (2004). Platelets : signaling cells in the immune continuum . Trends. Immunol. 25: 489-495.



- [17] Matowicka-Karna ,J. , Kemona ,H., Dymicka- Piekarska, V. and Butkiwicz, A. (2006).Activation of blood platelets in echinococcosis- CD62P and CD63 expression . Parasitol. Res., 98: 214-217.
- [18] El-Awady, A.A., Zaki, M.M., Kamal, M., Nabil, A., Abdallah, E. and El-Nabawy, W.(2012). Plasma Concentration Of Platelet Factor 4: As An Evidence Of Platelet Activition In Parasitic Infactions . Res. J. Parasitilo., 7(1): 25-31.
- [19] Awasthi, A., Mathur, R. K. and Saha, b. (2004). Immune response to Leishmania infection . Indian J. Med. Res., 119: 238- 258.
- [20] Denney, C. F., Eckmann, L., and Reed, S. L.(1999). Chemokine secretion of human cells in response to *Toxoplasma gondii* infection – Infect. Immunol. , 67: 1594- 1552.
- [21] Muller, K., Van Zandbergen, G., Hansen, B., Laufs , H., Jahnke, N., Solbach, W.andLaskay, T. (2001) . Chemokines, natural killer cells and granulocytes in the early course of Leishmania major infection in mice. Med. Microbiol. Immunol., 190 : 73-76.
- [22] Van Zandbergen, G., Hermann ,N., Laufs, H., Solbach, W.andLaskay, T. (2002).Leishmaniapromastigotes release a granulocyte chemotactic factor and induce interleukin-8 release but inhibit gamma interferon-inducible protein 10 production by neutrophil granulocytes. Infect. Immun ., 70 : 4177-4184.
- [23] Scapini, P., Lapinet-Vera ,J. A., Gasperini, S., Calzetti, F., Bazzoni, F.andCassatella, M. A. (2000). The neutrophil as a cellular source of chemokines. Immunol. Rev ., 177 : 195-203.



[24] Colotta, F., Re, F., Polentarutti, N., Sozzani, S. and Mantovani, A. (1992). Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* , 80 : 2012-2020.

[25] Mcaleer, J., Liu, B., Li, Z. N. S., Dai,J., Martin, O. and Vella, A. T. J. (2010). Potent intestinal Th17 priming through peripheral lipopolysaccharide – based immunization. *J. Leuko. Biol.*, 88(1): 21–31 .

[26] World Health Organization (WHO). (2014). C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva* , (WHO/NMH/NHD/EPG/14.7; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133708/1/WHO_NMH_NHD_EPG_14.7_eng.pdf?ua=1

[27] Nemati, S., Nahrevanian, H., Haniloo, A.,andFarahmand, M. (2013). Investigation on Nitric Oxide and C- Reactive Protein Involvement in Anti-Leishmanial Effects of Artemisinin and Glucantim on *Cutaneous Leishmaniasis*. *Advanced Studies in Biology*, 5: 27 - 36.