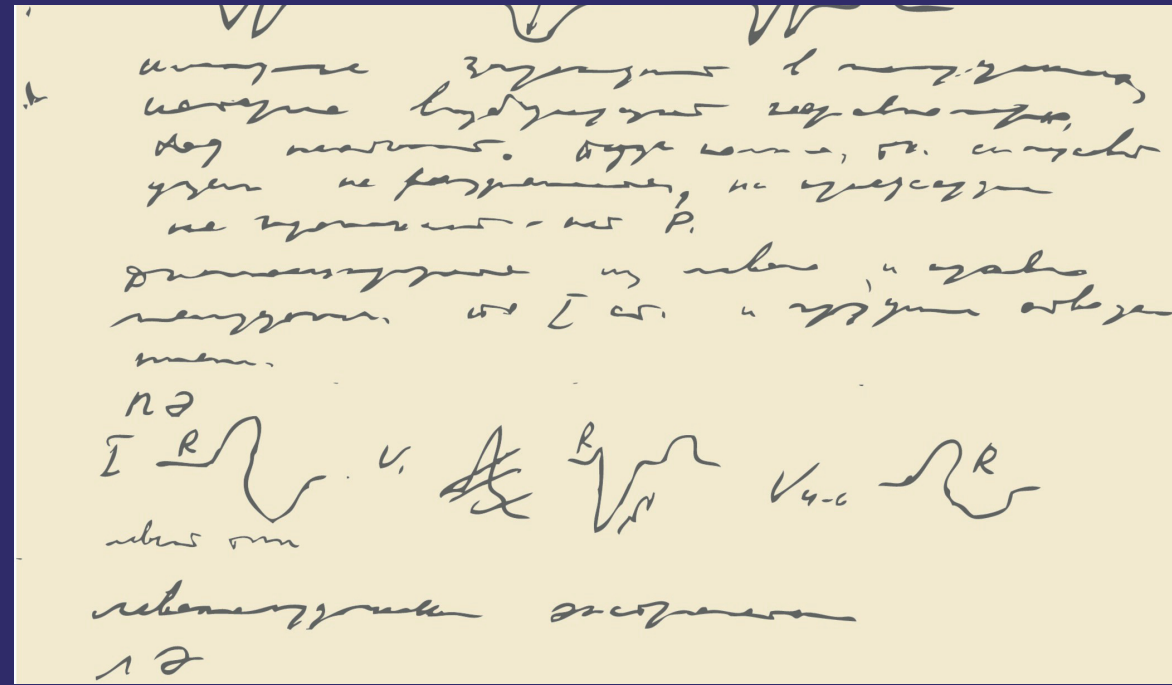


Previous studies with regard to Cutaneous Leishmaniasis have come with great information. In spite of that, we still have few gaps that need to be addressed, in which this study covers through: -A cytomorphologic study of the different manifestations seen for the amastigote form in cutaneous Leishmania. -A review of the application of the microscopic method in cutaneous leishmania diagnosis. -Neutrophils role in cutaneous leishmania. -Wither the Amastigote form is the only form found in humans infected with cutaneous leishmania. -The pathological features of cutaneous leishmania. Origin and Properties of the Mononuclear Cells (with tail) seen in the Cutaneous Leishmania smear. -An approach for cutaneous leishmania treatment. This book is prepared for those in the medical field who are interested in digging through new concepts and findings in Cutaneous Leishmaniasis. The book may a breakthrough for new ideas.



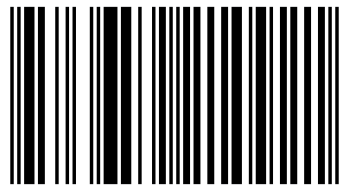
Mohammed Wael Daboul

# Cutaneous Leishmaniasis - A New Concept

A microscopic cytomorphologic approach to the disease course



Mohammed Wael Daboul - (D.D.S) Doctor in Dentistry - Damascus University 1985 - Master degree in Science /Biology - University of Bridgeport 1991. - MT(ASCP) 1992. - Laboratory Medicine Specialty Degree - Syria 1998. - An Editorial Board member(Our Dermatology On Line Journal since 2010).



978-3-659-21092-1

**Mohammed Wael Daboul**

**Cutaneous Leishmaniasis - A New Concept**

**Mohammed Wael Daboul**

**Cutaneous Leishmaniasis - A New  
Concept**

**A microscopic cytomorphologic approach to the  
disease course**

**LAP LAMBERT Academic Publishing**

## **Impressum / Imprint**

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek: The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.d-nb.de>.

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Coverbild / Cover image: [www.ingimage.com](http://www.ingimage.com)

Verlag / Publisher:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / is a trademark of

OmniScriptum GmbH & Co. KG

Heinrich-Böcking-Str. 6-8, 66121 Saarbrücken, Deutschland / Germany

Email: [info@lap-publishing.com](mailto:info@lap-publishing.com)

Herstellung: siehe letzte Seite /

Printed at: see last page

**ISBN: 978-3-659-21092-1**

Copyright © 2012 OmniScriptum GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / All rights reserved. Saarbrücken 2012

*Cutaneous Leishmaniasis.*  
*A New Concept*

A THESIS TO CONFER Ph.D DEGREE IN PARASITOLOGY

**Mohammed Wael Daboul,**  
**DDS, MSc, MT(ASCP)**  
**Laboratory medicine specialist**

اللايشمانيا الجلدية في قراءة جديدة

الدكتور محمد وائل دبول

# الإيشمانيا الجلدية في قراءة جديدة

بجث أعد لنيل الدكتوراه في علم الطفيليات

## الدكتور محمد وائل تيسير دعبول

ماجستير في علم الأحياء - مجاز في الباثولوجيا السريرية

أخصائي في التشخيص المخبري

*Mohammed Wael Daboul,*

*DDS, MSc, Biology*

*MT (ASCP)*

*Laboratory medicine specialist*

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِيْ عِلْمًا

## الفهرس

- 4 مقدمة: اللايشمانيا الجلدية في قراءة جديدة.
- 15 1- دراسة 16 حالة لايشمانيا جلدية في دمشق
- 37 2- دراسة خلوية مورفولوجية للأشكال المختلفة التي يظهر فيها الشكل اللايشماني في اللايشمانيا الجلدية.
- 49 3- الطريقة المجهرية لتشخيص اللايشمانيا الجلدية
- 59 4- دور الكريات البيضاء المفصصة المعتدلة في اللايشمانيا الجلدية
- 68 5- هل الشكل اللايشماني هو الشكل الوحيد المشاهد عند الإنسان المصاب باللايشمانيا الجلدية
- 80 6- الملامح الباثولوجية للايشمانيا الجلدية
- 97 7- الخلايا أحادية النوى ذات الذيل المشاهدة في المحضرات المجهرية للايشمانيا الجلدية اصلها وخصائصها
- 112 8- الاتجاه نحو إيجاد دواء لعلاج اللايشمانيا الجلدية
- 128 9- الرعاية الصحية الأولية وطب الأسرة من خلال النموذج المرضي للايشمانيا الجلدية
- 139 10- اكتشاف وجود الشكل الممشوق ضمن بؤر الآفات في اللايشمانيا الجلدية





## اللايشمانيا الجلدية في قراءة جديدة

**مقدمة وهدف البحث:** اللايشمانيا الجلدية هي من الوبائيات المستوطنة في منطقة البحر الأبيض المتوسط (1) و بين الحين والآخر تكتشف بؤر استيطانية جديدة لهذه الآفة في المناطق المجاورة للموطن الأصلي للآفة (2). تنجم الأذية عن طفيلي اللايشمانيا 1\* الذي تحمله فراشة الرمل الأنثى 2\* بشكله الممشوق حيث تقوم بزرقة أثناء تناولها لوجبة الدم و يندخل في الجلد و يفقد سوطه متحولا إلى الشكل اللايشماني الذي تتم بلعمته من قبل الخلايا البالعة. يتكاثر الشكل اللايشماني في الجلد في الخلايا البالعة (3) 3\* والخلايا العرطلة وخلايا لانغرهانس 4\* والخلايا البالعة ذات التبارزات (4) 5\* (Dendritic cells) حيث يعتبر هذا الشكل اللايشماني طفيليا داخل خلوي مجبر (5). تحدث الآفة أذية في الجلد تتظاهر بشكل تقرح قدر على شكل فوهة البركان (6) تنمو حتى يصل قطرها إلى حوالي 3-4 سم 6\* ثم تتراجع مع تقدم الآفة مبغية في النهاية على ندبة صغيرة تستمر مدى الحياة (7) 7\*. تظهر الأذية عند المصاب بشكل بؤرة واحدة أو بؤرتين إلا انه من الممكن مشاهدة عدة بؤر للإصابة الجلدية في مواقع مختلفة من الجلد عند نفس المريض 8\* (8). يكتسب المريض مناعة دائمة عند إصابته باللايشمانيا. وقد لوحظ عند بعض القبائل انهم يقومون عند الجائحات بأخذ العصارة اللايشمانية من موقع الأذية وزرقها في مواقع مخفية من الجلد عند شخص غير مصاب لإكسابه المناعة (9). كما بينت دراسات أخرى إمكانية انتقال العدوى باللايشمانيا بين الأشخاص المدمنين الذين يستخدمون نفس المحاقن إذا كان أحدهم مصابا بالآفة, إضافة إلى إمكانية انتقال الآفة عبر المشيمة لدى الأم المصابة إلى الجنين (10). يجري تشخيص الأذية في الجلد وذلك من خلال عدة طرق منها الطرق المناعية (11) ومنها طرق الزرع (12) ومنها الطرق المعقدة باستخدام تقنيات أل (PCR) (Polymerase chain reaction) (13) ومنها الطريقة التقليدية بالفحص المجهرى المباشر والتي تعتبر الطريقة المرجعية الأفضل و الأبسط لتحري اللايشمانيا (14) على الرغم من انه يعوزها الحساسية حيث بينت الدراسات أن حساسية هذه الطريقة في تحري الطفيلي على شكل جسيمات (LD) (Leishmania Donovanii) 9\* داخل الخلايا البالعة آفة الذكر. وهي مبدأ الطريقة المجهرية في تحري الإصابة, لا تتعدى في احسن أحوالها أل 70% (15). كما وضحت الدراسات السابقة (16) انه يحدث الاختفاء الكلي للشكل اللايشماني من المحضرات المجهرية أثناء سير العملية المرضية 10\* على الرغم من بقاء الآفة واستمرارها لعدة اشهر لاحقة حتى يحصل التندب حيث تراوحت مدة المرض وحتى حصول الشفاء ما يقارب العام. وينبغي ملاحظة أن الآفة لا تنتهي بشفاء كامل وإنما تتظاهر بتشكيل ندبة دائمة.

قسمت الدراسات المجهرية المباشرة الأذية باللايشمانيا الجلدية إلى شكلين: الشكل الأول هو شكل الآفة الرطبة حيث يلاحظ في المحضرات المجهرية وجود الخلايا البالعة الممتلئة بالأشكال اللايشمانية حصرا إضافة إلى وجود الخلايا اللمفاوية والخلايا المصورية 11\* . والشكل الثاني هو شكل الآفة الجافة حيث تبدي المحضرات المجهرية المباشرة وجود نسيج حبيبي مع وجود الخلايا المشبهة بالبشرة وعدد اقل من الخلايا اللمفاوية والمصورية وبنى مشبهة بالليفية المشعرة مع تناقص في عدد الخلايا البالعة الحاملة للطفيلي (1)12\* . هذا بصورة مختصرة هو ملخص لأهم ما جاءت به الأبحاث السابقة حول اللايشمانيا الجلدية. وعلى الرغم من إن هذه الدراسات قد أسهبت ولا تزال تقدم تفاصيل دقيقة سواء في الصفات الوراثية و البنى الجينية للزمر المختلفة للايشمانيا الجلدية (17) وعلاقة اللايشمانيا بالخلايا المناعية وطرق بدء الإصابة واستمرارها وتشكيل المناعة عند المصاب (18), إضافة إلى الدور الذي تلعبه كل من الخلايا المناعية على حدة في الآلية الامراضية وتقدم الآفة (19), بالإضافة إلى ارتباط المرض بعوامل نقص المناعة سواء المكتسبة منها كمرض الايدز أو الوراثية (20) , وكذلك التغيرات البيئية وأثرها في اتساع انتشار هذا المرض (21), والطرق المختلفة المستخدمة في احتواء العامل الممرض والسيطرة عليه ومنع انتشاره وبائيا بالإضافة إلى الوسائل العلاجية الجديدة المستخدمة في علاج المرض , فلا تزال هنالك ثغرات ينبغي الإشارة إليها يمكن أن نجملها في التساؤلات التالية :

- 1- تشير الأبحاث المقدمة في الأردن وفلسطين (2) أن هنالك بؤر جديدة استيطانية للايشمانيا الجلدية اكتشفت حديثا في تلك المناطق كما تشير الإرهافات في هذا الصدد في سوريا عن امتداد اللايشمانيا الجلدية من بورتها الأساسية وهي مدينة حلب باتجاه جنوب سوريا وعليه فان الهدف الأول من الدراسة متابعة امتداد الوباء في مدينة دمشق وتحديد موقع البؤرة الاستيطانية إن وجدت وذلك من خلال دراسة أولية ينبغي أن تتبعها دراسات أكثر عمقا وتوسعا.
- 2- إن الفحص المجهرى المباشر لتحري اللايشمانيا الجلدية على الرغم من انه يعتبر الطريقة الابسط والأرخص كلفة والأسهل تعقيدا إلا انه يعوزه الحساسية وعليه فان من الضرورة بمكان إجراء دراسات تهدف إلى تطوير هذا النوع من الاختبارات بقصد رفع حساسيته وزيادة خصوصيته بحيث يصبح هذا الاختبار هو الأجدى خصوصا في المناطق الأكثر فقرا في العالم والتي يصيبها هذا النوع من الوباء وتحتاج إلى الطريقة السهلة الرخيصة التي تمكن من الكشف السريع للإصابة دون الحاجة إلى الطرق المعقدة غالية التكاليف التي باستخدامها يحرم كثير من المصابين من كشف الإصابة لديهم مما يخفي وراء ذلك إصابات كثيرة لا يتم التبليغ عنها.
- 3- لا يزال الدور الذي تلعبه الكريات البيضاء المفصصة في الإصابة باللايشمانيا غير مستوف حقه فمعظم الدراسات كانت قد ركزت على الخلايا البالعة في الجلد بأنواعها المختلفة وهو تركيز مبرر كون هذه الخلية هي الخلية التي تعتبر الوسط الحاضن لنمو وتكاثر الطفيلي في جلد الانسان, كما

ركزت على الخلايا اللمفاوية باعتبارها الخلايا ذات التأثير المناعي والتي ترتبط بالخلايا البالعة بالية مناعية معقدة لها دور مساهم في ترقى دورة المرض واحتوائه إلا أن هذه الدراسات قد غفلت عن المفصصات ودورها الذي قد يكون بنفس الأهمية خصوصا وأنه ينبغي أن نذكر أنها هي الخط الدفاعي الأول في الالتهابات الحادة وهي التي لها الدور الأكثر أهمية في عمليات البلعمة للعوامل المرضية واحتوائها والقضاء عليها والتي لا ينافسها فيه أي من الخلايا الدفاعية الأخرى في جسم الانسان بما في ذلك الخلايا البالعة الكبيرة لذلك فإن الكشف عن بعض من هذا الدور الذي تلعبه المفصصات هو من أولويات هذا البحث.

4- هنالك إجماع في الدراسات السابقة المتعلقة باللايشمانيا الجلدية حول الأمور العلمية التالية:

أ- إن الشكل المشقوق هو وليس الشكل اللايشماني الذي يتسبب بالإصابة وهو الذي ينقل العدوى ويحدث المرض وهو يعيش أصلا في الثوي الحامل والناقل للمرض وهو فراشة الرمل حيث يتم هذا الجانب من دورة حياته فيها بعد أن تقوم بالاستحصال على الشكل اللايشماني من دم الكائن المخزن للطفيلي ومن ثم يتحول هذا الشكل اللايشماني في فراشة الرمل تدريجيا إلى الشكل المشقوق.

ب- إن الشكل المشقوق متى دخل إلى الجلد الأدمي فإنه تتم بلعمته من قبل الخلايا البالعة الكبيرة حيث يزول السوط ويتحول إلى الشكل اللايشماني الذي يتكاثر داخل هذه الخلايا البالعة ليملأها.

ت- يعتبر الشكل اللايشماني طفيليا داخل خلوي مجبر لا يمكنه الحياة أو الاستمرار خارج الخلايا البالعة وعليه فالمفترض هو عدم إمكانية رؤيته خارج الخلايا البالعة إلا نادرا وبأعداد قليلة وذلك عند تمزق جدار الخلايا البالعة وتسربه منها عقب تكاثره فيها وملئ هيو لاها. لكن ما أن يخرج هذا الشكل إلى الوسط خارج الخلوي فإن خلية بالعة أخرى تقوم بتلقفه وبلعمته لتابعة دورة حياته فيها كما تشير إليه الدراسات.

ث- في تلك الأثناء تأتي فراشة الرمل لتتغذى على الدم الملوث من موقع الأذية في الجلد فتقوم بتلقف الشكل اللايشماني للطفيلي لإتمام دورة حياته فيها.

فإذا كان الشكل المشقوق وليس الشكل اللايشماني هو الذي يتسبب في الإصابة وهو لا يتواجد في جلد الإنسان المصاب فكيف إذن يمكننا أن نفسر انتقال العدوى بطريقة الحقن من إنسان إلى إنسان آخر سواء لتوليد المناعة كما هو الحال في أفراد القبائل الذين آتينا على ذكرهم أو لدى المصابين باللايشمانيا الذين يشتركون في تداول الإبر أثناء تعاطي المخدرات أو لدى الجنين عبر المشيمة من الأم علما بان الشكل المشقوق غير موجود في جسم الإنسان. كما وان هذا

الموضوع يثير تساؤلا أكثر أهمية حول جدوى دور فراشة الرمل في إتمام الدورة الحياتية للطفيلي بتحويله إلى الشكل الممشوق في أمعائها.

وإذا لم يكن الشكل الممشوق هو الذي يتسبب بالإصابة ونقل العدوى فهذا يعني أن الشكل اللايشماني هو الذي يقوم بدور نقل العدوى في الحالات السابقة وعليه يمكن إثارة التساؤل حول هذا الشكل اللايشماني هل هو شكل داخل خلوي مجبر كما أشارت إليه الدراسات السابقة بمعنى انه ينبغي أن ينتقل داخل خليته البالغة وبصحبته إلى الموقع الجديد ليحدث المرض أم انه يمكنه البقاء حيا في الأوساط خارج الخلوية في ظروف خاصة.

ج- تشير الدراسات أيضا إلى انه في إحدى مراحل تقدم المرض يختفي الشكل اللايشماني كليا من الساحات المجهرية دون أن تقدم تفسيراً واضحاً لاختفائه والتساؤل المثار في مثل هذه الحالة هو كيف يختفي العامل الممرض من موقع الآفة ويبقى المرض مستمرا لعدة اشهر بعد اختفاء العامل المسبب.

ح- وتشير الدراسات في مجموعها إلى إن المرض باللايشمانيا الجلدية ينتهي بتشكيل ندبة كاملة دون حدوث الشفاء الكامل للجلد وهذا أيضا بدوره يثير تساؤلا هو لماذا لا يحصل الشفاء الكامل مع انتهاء المرض واختفاء العوامل الممرضة من الأشكال اللايشمانية.

5- لقد بينت الدراسات النسيجية وجود شكلين من أشكال البنية المجهرية للمرض: الشكل الأول هو شكل الآفة الرطبة حيث يلاحظ في المحضرات المجهرية وجود الخلايا البالغة الممتلئة بالأشكال اللايشمانية حصرا إضافة إلى وجود الخلايا للمفاوية والخلايا المصورية. والشكل الثاني هو شكل الآفة الجافة حيث تبدي المحضرات المجهرية المباشرة وجود نسيج حبيبي مع وجود الخلايا المشبهة بالبشرة وعدد اقل من الخلايا للمفاوية والمصورية وبنى مشبهة بالليفية المشعرة مع تناقص في عدد الخلايا البالغة الحاملة للطفيلي. فهل تكفي هذه الإشارات لتشرح لنا الملامح الباثولوجية للايشمانيا الجلدية عبر المراحل المختلفة للمرض حتى تماثل المريض للشفاء.

6- كما بينت الدراسات النسيجية أهمية الدور الذي تلعبه الخلايا للمفاوية والمصورية دون أن تقدم دراسة وصفية مجهرية متكاملة للسلاطات من الخلايا للمفاوية التي يمكن أن ترى مجهريا بالفحوص المباشرة تلعب دورا مهما في سير العملية المرضية للايشمانيا.

إن الهدف من هذا البحث هو تقديم جانب من الإجابة على هذه التساؤلات في مجملها وذلك من خلال العناوين العريضة التالية للدراسات التي تستعرض هذه المواضيع بعمق وتوسع:

- 1- دراسة ست عشرة حالة لايشمانيا جلدية في دمشق.
- 2- دراسة خلوية مورفولوجية للأشكال المختلفة التي يظهر فيها الشكل اللايشماني في اللايشمانيا الجلدية.

- 3- الطريقة المجهرية لتشخيص اللايشمانيا الجلدية.
- 4- دور الكريات البيضاء المعتدلة في اللايشمانيا الجلدية.
- 5- هل الشكل اللايشماني (The amastigote form) هو الشكل الوحيد المشاهد لدى الانسان المصاب باللايشمانيا الجلدية.
- 6- الملامح الباثولوجية للايشمانيا الجلدية.
- 7- الخلايا أحادية النواة ذات الذيل المشاهدة في المحضرات المجهرية للايشمانيا الجلدية اصلها وخصائصها.
- 8- الاتجاه نحو إيجاد دواء لعلاج اللايشمانيا الجلدية.

### **References:**

- 1-Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: An overview. *J Postgrad Med.* 2003;9:50–54.
- 2- Laila Nimri<sup>1</sup>, Radwan Soubani<sup>2</sup> and Marina Gramiccia<sup>3</sup>. Leishmania species and zymodemes isolated from endemic areas of cutaneous leishmaniasis in Jordan. *Kinetoplastid Biology and Disease* 2002, 1:7
- 3- Vidyashankar C, Agrawal R. *Leishmaniasis*. E-Medicine Specialties. Available at: [www.emedicine.com/ped/topic1292.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1292.htm). Last Updated: February 27, 2006.
- 4- Marliane Batista Campos<sup>1</sup>, Adelson Alcimar Almeida de Souza<sup>1</sup>, Ralph Lainson<sup>1</sup>, Cláudia Maria De Castro Gomes<sup>2</sup>, Carlos Eduardo Pereira Corbett<sup>2</sup> and Fernando Tobias Silveira<sup>1,3,4</sup>. In vitro infectivity of species of *Leishmania (Viannia)* responsible for American cutaneous leishmaniasis. *Parasitology Research.* (2008) 103, pages 771-776
- 5- P. Esterre, J.P. Dedet, C. Frenay, M. Chevallier, and J.A. Grimaud. Cell populations in the lesion of human cutaneous leishmaniasis: a light microscopical, immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Archiv A Pathol Anat* (1992) 421:239-247

6- Jean Lee, Harvard Medical School, Dra. Marta Garcia Palomo, Department of Dermatology, San Carlos Hospital, Dr. Mario Tristón, Director, IHCAI Foundation. Leishmaniasis in Costa Rica- A Pilot Study. IHCAI. International Health Central American Institute Foundations.

7- Derya Gumurdulu<sup>1</sup>, Melek Ergin<sup>1</sup>, Ilhan Tuncer<sup>1</sup>, Soner Uzun<sup>2</sup>, Hamdi Memisoglu<sup>2</sup>. Histopathological and clinical evaluation of the cutaneous leishmaniasis in Southern Anatolia, Turkey. Aegean Pathology Journal **1**, 57–61, 2004

8- Khawer Saleem, Bushra Ayaz\* and Altaf Shaikh. HISTOLOGICAL GRADING PATTERNS IN PATIENTS OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS. JCPSP 2007, Vol. 17 (11): 650-653

9- Mohammed Wael Daboul, DDS, MSc, MT(ASCP). Is the Amastigote Form of *Leishmania* the Only Form Found in Humans Infected With Cutaneous Leishmaniasis? LABMEDICINE \_ Volume 39 Number 1 \_ January 2008.

10- Sarman Singh. New developments in diagnosis of leishmaniasis. Indian J Med Res 123, March 2006, pp 311-330

11- Fadile Yildiz Zeyrek,\* Metin Korkmaz, and Yusuf Özbel. Serodiagnosis of Anthroponotic Cutaneous Leishmaniasis (ACL) Caused by *Leishmania tropica* in Sanliurfa Province, Turkey, Where ACL Is Highly Endemic. Clin Vaccine Immunol. 2007 November; 14(11): 1409–1415.

12- M. Maroli, M. Gramiccia, L. Gradoni. Natural infection of phlebotomus perfiliewi with leishmania infantum in a cutaneous leishmaniasis focus of the Abruzzi region, Italy. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Volume 81, Issue 4, July-August 1987, Pages 596-598

13- T.G.V. Silveira, M.V.C. Lonardoni<sup>c</sup>, I.P. Barbosa-Tessmann, L.M. Marcuss, V.M. Marcussi. Leishmania (Viannia) braziliensis: New primers for identification using polymerase chain reaction. Experimental Parasitology. December 2008, Pages 300-305 Volume 120, Issue 4.

14- Graeme P. Maguire <sup>a</sup>; Ivan Bastian <sup>b</sup>; Sobhana Arianayagam <sup>c</sup>; Anthony Bryceson <sup>d</sup>; Bart J. Currie <sup>e</sup> · New World cutaneous leishmaniasis imported into Australia. *Pathology*, Volume 30, Issue 1 February 1998, Pages 73-76.

15- Evaluation of Al-Hamami IA, Hassan SA, Hassen AS5- Sharquie KE, , diagnosis of cutaneous leishmaniasis by direct smear, culture and histopathology. *Saudi Med J*. 2002 Aug;23(8):925-8

16- Hepburn N. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:363-370.

17- Antonio Toledo, Joaquina Martín-Sánchez, Bernard Pesson, Cesarea Sanchiz-Marín, Francisco Morillas-Márquez. Genetic Variability within the species *Leishmania infantum* by RAPD. A lack of correlation with zymodeme structure. *Molecular and Biochemical Parasitology*, Volume 119, Issue 2, February 2002, Pages 257-264.

18- Heather Jebbari,<sup>1</sup> Andrew J. Stagg,<sup>1</sup> Robert N. Davidson,<sup>2</sup> and Stella C. Knight. *Leishmania major* Promastigotes Inhibit Dendritic Cell Motility In Vitro. *Infection and Immunity*, February 2002, p. 1023-1026, Vol. 70, No. 2.

19- Mohammad Hossein Alimohammadian<sup>1)</sup>, Haiedeh Darabi<sup>1)</sup>, Shirin Malekzadeh<sup>1)</sup>, Hamid Mahmoodzadeh-Niknam<sup>1)</sup>, Soheila Ajdary<sup>1)</sup>, Ali Khamesipour<sup>2)</sup>, Ahmad Bahonar<sup>3)</sup> and Alireza Mofarrah<sup>3)</sup>. Exposure to *Leishmania major* Modulates the Proportion of CD4<sup>+</sup> T Cells without Affecting Cellular Immune Responses. *MICROBIOLOGY and IMMUNOLOGY*. Vol. 51 (2007) , No. 10 pp.1003-1011

20- Torsten Naucke, Bettina Menne, Elisabeth Lindgren. Climate Variability And Visceral Leishmaniasis In Europe. 17 Jan 2008. Source: WHO/TDR, *Full text source: Scientific Working Group, Report on Leishmaniasis, 2–4 February 2004, Geneva, Switzerland.*



21- Caryn Bern,<sup>1\*</sup> James H. Maguire,<sup>2</sup> and Jorge Alvar<sup>3</sup>. Complexities of Assessing the Disease Burden Attributable to Leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis. 2008 October; 2(10): e313.

---

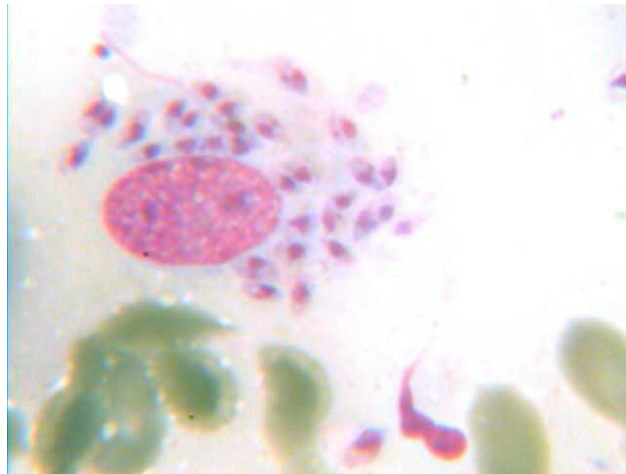
الصور التالية هي صور المقدمة للبحث: الاليشمانيا الجلدية في قراءة جديدة



الصورة (1)



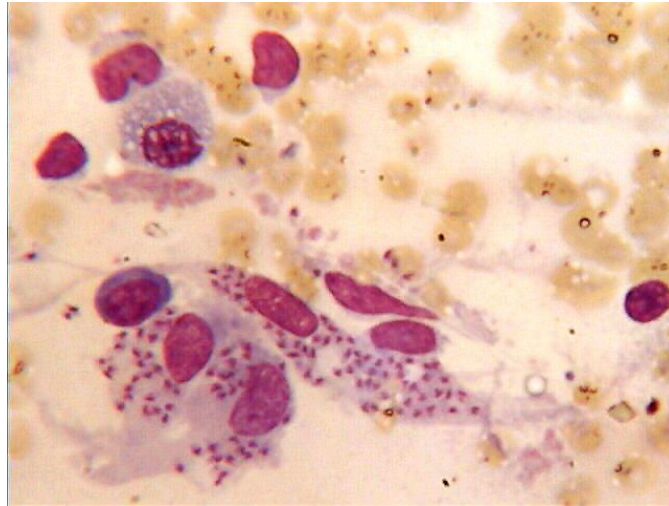
الصورة (2)



الصورة (3)



الصورة (4)



الصورة (5)



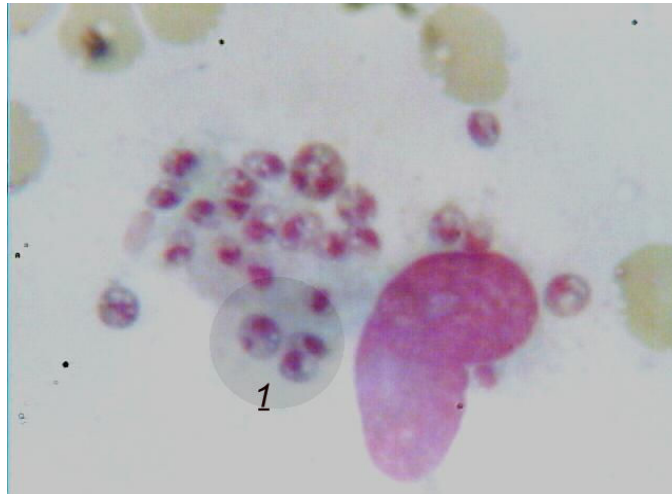
الصورة (6)



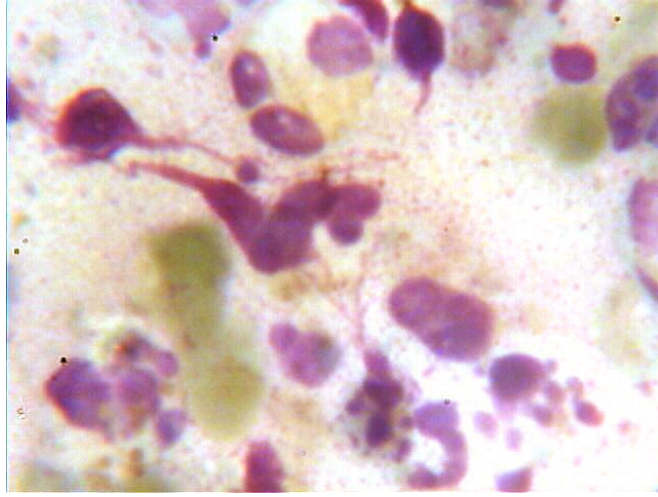
الصورة (7)



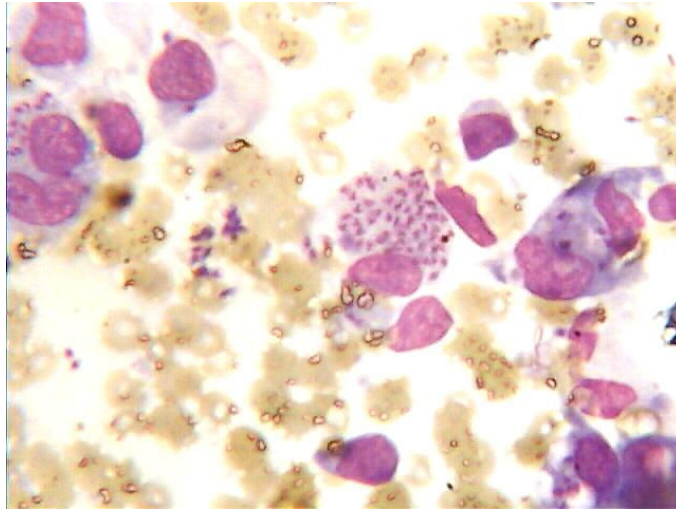
الصورة (8)



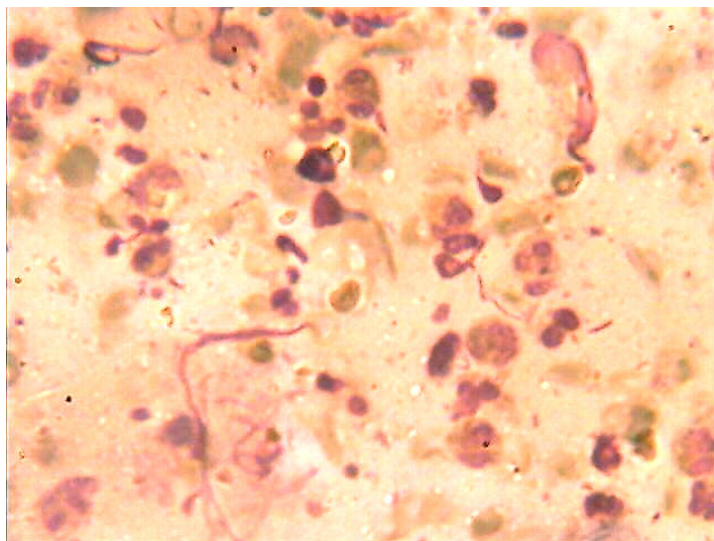
الصورة (9)



الصورة (10)



الصورة (11)



الصورة (12)

## 1- دراسة 16 حالة لايثمانيا جلدية فى دمشق

### خلاصة البحث:

كان الهدف من هذا البحث هو متابعة انتشار وباء اللايثمانيا الجلدية في سوريا وتحري وجود بؤر لها في دمشق, وقد ثبت انتقال الآفة إلى مدينة دمشق وضواحيها وهي الآن مستمرة بالتقدم باتجاه المناطق الجنوبية من سوريا وهناك تزايد واضح في عدد الإصابات باللايثمانيا الجلدية المكتشفة في مدينة دمشق.

أثناء التحري عن الطفيلي الممرض بالطرق المجهرية باستخدام تلوين رايت, لوحظ أن 50% من الحالات الوصفية للايثمانيا والتي تم تشخيصها سريريا بأنها لايثمانيا جلدية, لم تتمكن الطرق المجهرية من إثبات وجود جسيمات LD ( الشكل اللايثماني داخل الخلايا البالعة الكبيرة) وهي مبدأ الطريقة المجهرية المعتمدة عالميا والتي تستند إليها الأبحاث كمبدأ لتحري وتشخيص الآفة) أو حتى خارجها في الأوساط بين الخلوية مما يعني أن 50% من الإصابات الحقيقية باللايثمانيا الجلدية يتم تشخيصها استنادا إلى مبدأ الطريقة المذكورة مجهريا بأنها سلبية ( Falls negative). فضلا عن ذلك: فان معظم الأبحاث باستنادها إلى كون الطفيلي في جسم الإنسان هو من الشكل داخل الخلوي المجرى وعدم إقرارها إمكانية وجود الشكل المشوق عند الإنسان في موقع الآفة واقتصار وجوده بهذا الشكل على فراشة الرمل ( Sand fly) يجعل شرح الآلية المرضية وتقدم الحالة المرضية في مراحلها المختلفة أمرا غامضا ومرتبكا حيث تكون الحالة المرضية في ترق مستمر ولا اثر لوجود العامل المسبب. إضافة إلى ذلك, فان معظم لأبحاث لم تقدم تفسيراً واضحاً عن استمرارية حالة الارتكاس الجلدي الالتهابي لعدة أشهر بعد اختفاء الشكل اللايثماني والخلايا البالعة التي تحمله من موقع الآفة, وكذلك عدم وجود تفسير دقيق لتشكل الندبة الدائمة على الرغم من الشفاء الكامل للآفة عند المصابين بهذا الطفيلي.

كل ذلك حدا بنا للاستنتاج بوجود وجود العامل الممرض أو أحد مكتنفاته في موقع الأذية في البؤرة الالتهابية ربما بشكل آخر مغاير للشكل اللايثماني المفترض وبشكل وظيفي يتوافق مع الحياة خارج الخلية البالعة. وبالعودة إلى كافة المحضرات المجهرية التي تمت معاينتها ومن خلال ألف صورة مجهرية التقطت وبإعادة دراستها بشكل دقيق تمت ملاحظة وجود متعضيات في 75% من المحضرات المدروسة حيث تواجدت في المسافات بين الخلوية وهي لا تشبه أياً من الخلايا الدموية المعروفة, أبعادها تتراوح بين 3 ميكرون في بعض المحضرات خصوصا التي كان يترافق وجودها فيها مع وجود الشكل اللايثماني ولها شكل لهب الشمعة مع بداية تشكل سوط قصير, وأشكال أخرى كان يصل طول الجسم فحسب فيها إلى 8 ميكرون وذلك عقب نموها مع وجود سوط واضح وبقاء شكل الجسم أما بشكل مغزلي أو اكتسابه الشكل الكروي أو المغزلي المتمادي مع السوط. عند مقارنة هذه الأشكال بصور مأخوذة من مصادر أبحاث مصورة للايثمانيا مأخوذة بالمجهر الماسح الإلكتروني والمجهر الإلكتروني والمجهر العادي, بدا التطابق الشكلي واضحاً تماماً (

يمكن العودة إلى صور المحضرات المرفقة لرؤية المتعضيات ومقارنتها بالأشكال المرجعية). ومع إتمام البحث واصلت عينة بذل من المنطقة تحت الفكية لتحري عضية كوخ فيها, وبعد التلوين بطريقة (Ziehl Neelsen stain) لم تشاهد عصيات كوخ وإنما بدا في المحضر تشابه واضح بين مكتنفا ته وبين الأشكال التي لوحظت في محضرات اللايشمانيا بتلوين رايت . ولدى متابعة القصة المرضية تبين أن المريضة تقطن في حي المهاجرين كما أن شكل الآفة يشابه من الناحية السريرية شكل اللايشمانيا الجلدية ولقد تم إرفاق الصور المأخوذة للمحضرات المجهرية بكلتي التلوينين تلوين رايت وتلين تسيل نلسن.

يتضح من كل ما ذكر ومن الوثائق المصورة المرفقة أن المتعضيات الخاصة باللايشمانيا الجلدية تتواجد بكافة أشكالها أي الشكل الممشوق والشكل اللايشماني في موقع الأذية في جسم الإنسان مما يتطلب إعادة النظر فيما كتب سابقا حول الدورة الحياتية للطفيلي وبالتالي إعادة لتفسير الإلية المرضية التي يحدث من خلالها المرض في الجلد وكذلك تطور الحالة المرضية مع ضرورة تأكيد ودعم ما تم الوصول إليه من نتائج بأبحاث أخرى مساندة.

### مقدمة:

انه من المعلوم أن منطقة البحر الأبيض المتوسط هي إحدى المناطق الموبوءة باللايشمانيا الجلدية. فمدينة حلب تعتبر تاريخيا موقعا وبانيا للمرض. وللآفة الجلدية اللايشمانية في هذه المنطقة أسماء متعددة مثل (لدغة حلب) و (حبة الشرق) و (حبة السنة) (8). وحتى منتصف الثمانينات من القرن الماضي, كانت معظم الإصابات في سوريا تقتصر على مدينة حلب والضواحي المجاورة. ومنذ ذلك التاريخ بدأت تظهر حالات إصابة جديدة في سوريا في الجهة الجنوبية من مدينة حلب. وفي مطلع الألفية الجديدة, بدأنا نرى حالات لللايشمانيا في مدينة دمشق وما حولها. وقد وصل إلى مختبرنا منذ عام 2004 وحتى تاريخ هذا البحث 16 حالة تم تشخيصها سريريا كلايشمانيا جلدية وأرسلت من قبل الأخصائيين في الأمراض الجلدية لتشخيصها مجهريا.

### اللايشمانيا الجلدية مراجعة ما كتب:

إن أكثر من سبعين بلدا في العالم تعتبر موبوءة باللايشمانيا الجلدية. وتقدر الإصابة السنوية بأكثر من مليوني حالة. يمكن تقسيم اللايشمانيا الجلدية إلى لايشمانيا العالم القديم ولايشمانيا العالم الجديد. فلايشمانيا العالم القديم والتي تعرف أيضا بحبة حلب وبغداد ودلهي وكذلك حزازة لاهور وقندهار أو حبة الشرق أو ما يسمى (بزر بسكرا) تتواجد في مناطق واسعة من آسيا , أفريقيا وأوربا وفي معظم الشرق الأوسط وخصوصا في وادي الأردن وصحراء سيناء وفي إيران , العراق, وشرقي المملكة العربية السعودية (1). وفي البؤر الاستيطانية حيث يعتبر الانسان المستودع الوحيد الحامل للطفيلي ( البؤرة البشرية). فان انتقال الوباء يرتبط بهجرة البشر من الأرياف إلى الضواحي الفقيرة للمدن, أما في حالة البؤر الموبوءة التي تقطنها الحيوانات وتعتبر الثدييات مستودعا للطفيلي, فان انتشار الوباء يرتبط بالتغيرات الطارئة على العوامل البيئية, إضافة إلى هجرة الناس

الذين لا يحملون مناعة إلى المناطق الريفية (3). تحدث معظم الإصابات بين الحيوانات البرية مثل القوارض والكلاب في منطقة الحزام المحيط بالمدن وهي تتزايد بمقدار مرتفع في الأرياف ومناطق الغابات. وعلى الرغم من أن الإنسان عادة ما يصبح مضيفاً للطفيلي بالمصادفة، فإن الإصابة بالمرض هي شائعة في المناطق الموبوءة حيث نجد أن أكثر من 9% من أفراد المجتمع لديهم نتائج إيجابية لاختبار اللايشماني الجلدي. وهذا يدل على تعرض سابق بدون أعراض للإصابة باللايشماني (4). تحدث أكثر من 90% من حالات اللايشماني الجلدية في أفغانستان، الجزائر، إيران، العراق، السعودية، سوريا، البرازيل والبيرو. وهي تحدث حصراً في جيوب خاصة وليس المقصود بالجيوب الجيوب المكانية فحسب وإنما أيضاً الجيوب الزمانية. فعلى سبيل المثال تعرض 40,000 نسمة في دلهي خلال أوائل الأربعينات من القرن الماضي للإصابة ومع هذا فلا تشاهد أية إصابات إلا نادراً في تلك المدينة هذه الأيام. إن التوزيع الجغرافي لللايشماني الجلدية يرتبط أساساً بفراشة الرمل \*1 ( Phlebotomus SP ) والتي تقطن في الأماكن المظلمة الرطبة وهي نسبياً ضعيفة الطيران حيث لا يتجاوز مدى طيرانها عن موقع تكاثرها الخمسين متراً. ولكنها بخلاف البعوض فهي تطير بصمت إضافة إلى أن صغر حجمها (2-3 ملم) يسمح لها بسهولة من تجاوز مصائد البعوض. وهي أكثر ما تكون فاعلية في المساء وأثناء الليل. يتواجد الطفيلي في شكلين: الشكل اللايشماني ( Amastigote form ) والشكل المشقوق ( Promastigote form ). فأما الشكل اللايشماني \*2 فهو يكون لدى البشر في حين أن الشكل المشقوق \*3 يحصل في فراشة الرمل ( Sand Fly ) وفي أوساط الزرع الخاصة.

الشكل اللايشماني: وهو ذو شكل كروي، بأبعاد تقارب 2.5-5 ميكرون وهو محصور في حويصل مبلعم للطفيلي داخل الخلية البالغة. وهو يملك نواة أساسية وجسيم حركي، إضافة إلى أن هيولاه تحتوي فجوات فيها جسيمات حالة. والغشاء الخارجي يحوي مركبات عديدة السكار دون أن يكون هناك أي غلاف على سطحها. الشكل المشقوق: يعتبر الشكل المشقوق مشابهاً للشكل اللايشماني من حيث البنية بخلاف وجود سوط أساسي. يحتوي الغشاء الخارجي على جزيئات اتحادية مثل الغليكوبروتين ومستقبلات المانوز التي تم تحريها أيضاً. وهي تعتبر ذات أهمية أثناء عملية بلعمة المشقوق بواسطة البالعات الكبيرة. تقوم الأضداد عند المضيف بالاتحاد مع المشقوق وتسهل عملية أخذه ودخوله إلى الخلية البالغة التي تملك مستقبلات ( FC ) على سطحها.

ليس هنالك أي اختلافات شكلية بين مختلف أنواع الطفيلي. وعندما تتم رؤية الشكل اللايشماني للطفيلي تحت المجهر في اللطاخة الدموية داخل الخلية البالغة فإنه يطلق عليه اسم جسيم ( LD ) ( Leishman- Donovan bodies ) وعلى أية حال فإنه في كل أنواع اللايشمانيات فإن تواجد الشكل اللايشماني داخل الخلية البالغة أحادية النواة يبقى العلامة المؤشرة للإصابة بالمرض، على الرغم من صعوبة تحريه في حالات أو أوقات معينة (4).



الفراشة الأنثى فقط هي التي تقوم بنقل العدوى بالطفيلي بعد أن تصاب هي نفسها بطفيلي اللايشمانيا أثناء امتصاصها للدم الملوث من المضيف البشري أو احد الثدييات. وخلال الفترة من 4-25 يوما تستمر عملية نمو الطفيلي داخل فراشة الرمل حيث تتعرض لتحول أساسي نحو الشكل الممشوق. يتم تكاثر عدد كبير من الأشكال الممشوقة بواسطة الانقسام المنصف. يبدأ التضاعف في المعى الأوسط لفراشة الرمل ومن ثم تقوم السوطيات بالانتقال إلى البلعوم وتجويف الخد للفراشة. يشاهد انتان بلعومي شديد بين اليوم السابع والتاسع من تناول الفراشة لوجبة الدم الملوثة. وان أية لدغة من قبل الفراشة خلال تلك المدة سوف تفضي إلى الإصابة بالمرض (2). بعد اللدغة تتخرب بعض السوطيات الداخلة إلى جهاز الدوران في حين أن بعضها الآخر يدخل خلايا الجهاز الشبكي البطاني حيث هنا تتحول من جديد إلى الشكل اللايشماني. ويتضاعف الشكل اللايشماني أيضا بطريقة الانقسام المنصف ويستمر التضاعف إلى أن تمتلئ الخلية المضيفة بالطفيليات المتكاثرة وتتمزق محررة الأشكال اللايشمانية إلى الدوران. وهناك تغزو اللايشمانيات المتحررة البالعات الأخرى غير المصابة مكررة نفس الحلقة. إلا أن بعضا من الأشكال اللايشمانية يتم امتصاصها من قبل فراشة الرمل خلال التهامها للدم متمة بالتالي دورة حياتها. إن حصول العدوى اللاحقة داخل المضيف لخلاياه بواسطة الشكل اللايشماني يتعلق بعوامل ترتبط بالطفيلي والمضيف ولم يتم فهمها إلا بشكل محدود. تبقى الإصابة بالطفيلي الجلدي مثل اللايشمانيا الرئيسية (L. Major) قريبة من موقع اللدغة مسببة إصابة جلدية. وان أي انتشار لهذه الإصابات الطفيلية الجلدية عادة ما يكون متأخرا و فقط يمتد للجلد المجاور (مسببا آفات مرافقة تابعة). إلا أن هذه التمايزات الشكلية ليس ضروريا أن تكون نهائية، فهناك تقارير عن حالات إصابات باللايشمانيا المدارية تسببت في إصابات حشوية.

مجهريا: في المراحل المبكرة للإصابة الجلدية ترتشح طبقات الجلد بشكل أساسي بالبالعات الكبيرة المليئة بالأشكال اللايشمانية (amastigote forms) وهناك مقدار ضئيل نسبيا من الخلايا اللمفاوية والمصورية. ومع تطور الآفة، تظهر أعداد أكبر من اللمفاويات والخلايا المصورية وتصبح طبقات الجلد السطحية أكثر تودما. وتصبح الطبقة المغشية من البشرة أكثر تقرنا ومن ثم تتفكك مشكلة قرحة مغطاة بخثرات من بقايا المواد القرنية والنتحات الجافة والخلايا الميتة ومزيج من العضويات الحية والميتة. وخلال الشهر التالي يحصل تراجع تدريجي في عدد الأشكال اللايشمانية والبالعات تاركة المكان للارتشاحات الحبيبية المتكونة من اللمفاويات والخلايا المشبهة بالبشرة متعددة النوى العرطلة. وفي هذه المرحلة فمن الصعوبة أو الاستحالة تحري العضويات الممرضة بالطاخة الملونة بطريقة غيمزا أو باستخدام تلوين الهيماتوكسيلين والايوزين. إن معظم المرضى المصابين بالآفة غالبا ما يعانون من بؤرة أو بؤرتين للإصابة وعادة ما تكون بؤرة الإصابة في مكان التعرض للذغ ويتراوح حجمها بين 0.5-3 سم في الأبعاد.

تصنيفيا: تصنف اللايشمانيا الجلدية إلى لايشمانيا العالم القديم ولايشمانيا العلم الجديد. وتنجم اللايشمانيا الجلدية في العالم القديم عن عدة فصائل من الطفيليات منها فصيلة ( اللايشمانيا الرئيسية) (Leishmania

(Major) واللايشمانيا المدارية (L. Tropica) واللايشمانيا المولدة (L. Infantum). إن تطور الحالة المرضية السريرية لكل من هذه الفصائل متشابه, حيث تبدأ علامات الإصابة بظهور بثرة محمرة إما مباشرة بعد اللدغة أو غالبا بعد أسبوعين وحتى أربعة أسابيع من لدغة فراشة الرمل. تبدأ هذه البثرة بزيادة اتساعها ببطئ ولمدة عدة أسابيع معطية لونا بنفسجيا داكنا. وفي النهاية تتفشر الآفة من الوسط, وعند زوال الطبقة القشرية تظهر قرحة قليلة العمق ذات حواف مشرشرة وبارزة دون أية أعراض للألم. وبعد حوالي شهرين يتوقف التوسع المحيطي للآفة وتأخذ في الشفاء التدريجي تاركة في النهاية ندبة دائمة.

تشير الدراسات الحديثة التي أجريت في الأردن وشمال فلسطين (5) إلى اكتشاف بؤر جديدة للوباء مما يدل على توسع انتشار اللايشمانيا الجلدية في المنطقة. وبالإضافة إلى ذلك: فقد تم تسجيل أربعة أصناف خمائية جديدة في المنطقة لحالات لايشمانيا غير موصوفة سابقا.

### هدف الدراسة:

1- إن اكتشاف بؤر جديدة للإصابة في المناطق المجاورة لسوريا يتطلب المتابعة لرصد انتقال وانتشار اللايشمانيا داخل القطر.

2- تجمع معظم الدراسات المتعلقة باللايشمانيا الجلدية على أن هنالك شكلين أساسيين للطفيلي: الشكل داخل الخلوي اللايشماني والشكل المشقوق. فالشكل اللايشماني هو الذي يشاهد داخل الخلية البالعة الكبيرة في اللطاخة المأخوذة من موقع الآفة, أما الشكل المشقوق فيتواجد في الحشرة الحاملة (Sand Fly).

بناء على ذلك يمكن افتراض عدم إمكانية رؤية الأشكال المشوقة في اللطاخات المجهرية المأخوذة من موقع الآفة في الجلد البشري وذلك لان الطفيلي متى دخل الجلد الأدمي تحول إلى الشكل اللايشماني وتم ابتلاعه من البالعات. يستنتى من ذلك اخذ اللطاخة عقب اللدغة مباشرة وهو أمر غير ممكن من الناحية التطبيقية. لذلك تقتصر الدراسات المجهرية للطاخات المأخوذة من موقع الآفة والملونة بطرق التلوين المختلفة ( غيمزا, رايت , هيماتوكسيلين ايوزين) على تحري الأشكال اللايشمانية (Amastigotes) داخل الخلايا البالعة. والدراسة هذه تهدف إلى تبيان صحة هذه الفرضية والتأكد من إمكانية رؤية الشكل المشقوق ذو السوط في اللطاخات المجهرية المأخوذة من موقع الآفة لدى المصابين المحالين إلى المختبر.

### المواد وطرق العمل:

العينات: تم اخذ العينات من المرضى ال16 المحالين إلى المختبر على شكل لطاخات جلدية من موقع الآفة المفترضة بحيث تم اخذ شريحتين من موقع كل آفة وفي حال وجود أكثر من بؤرتين للإصابة عند نفس المريض, انتقيت البؤرتان الأكثر توذما وأخذت شريحتان من كل بؤرة. وقد استحصلت اللطاخات كما يلي:

1- في البؤر المتوذمة ذات النتحة : تم مسح الموقع المختار بالمصل الفيزيولوجي ثم جرى اعتصار حواف البؤرة المصابة بعمل شق سطحي خفيف بالمشرب حتى يتسنى خروج العصارة ومن ثم تم مدها على شكل رقاقة فوق الشريحة الزجاجية وتثبيتها بالميتانول ومن ثم تلويها باستخدام تلوين رايت وفقا للطريقة التقليدية للتلوين.

2- وفي البؤر الجافة غير المتوذمة : تم اقتطاع القشرات الجلدية أما باستخدام المشرب بلطف أو باستخدام فرشاة الأسنان ومن مواقع مختلفة للأفة ومدها بشكل رقاقة على الشريحة ومتابعة ما تم في البند الأول السابق.

3- تم اخذ عدة صور مجهرية لكل حالة وصنفت على النحو التالي: الحالة الأولى = 1P, الصورة الأولى 1P1 الصورة الثانية = 1P2, الحالة الثانية 2P, الصورة الأولى الحالة الثانية = 2P1 وهكذا إلى الحالة 16P. تمت مقارنة الأشكال المجهرية للطفيلي بصور مرجعية مرقمة بالأرقام التسلسلية.

### نتائج الدراسة:

يبين الجدول (1) المصدر الجغرافي للعينات الست عشرة المستحصلة من دمشق والضواحي المجاورة.

الموقع	المزة	قدسيا وادي بردى	المعضمية و صحنايا	داريا	المخيم السيدة زينب	ميدان	قدم	مساكن برزة	حوران
عدد الإصابات	2	4	2	2	2	1	1	1	1

يبين الجدول (2) تصنيف العينات وفقا لعدد البؤر الجلدية الملاحظة سريريا عند كل مريض:

عدد البؤر الجلدية (الإصابات)	1	2	3	4	9
عدد الحالات	6	5	2	2	1

يبين الجدول (3) توزع الشكل اللايشماني (Amastigote) في الشرائح المجهرية للمرضى داخل أو خارج البالعات:

الشكل اللايشماني (Amastigote)	وحيد في اللطاخة دون وجود الأشكال الممشوقة	في داخل البالعات فقط	في خارج البالعات فقط	في اللطاخة داخل وخارج البالعات
عدد الحالات	16/4	16/0	16/1	16/8
النسبة المئوية %	25	0	6.25	50

يبين الجدول (4) الأشكال الشبيهة بالمشوقة (Promastigote) المكتشفة في الشرائح المجهرية للمرضى:

الأشكال الشبيهة بالمشوقة (Promastigote)	وحيدا في اللطاخة	موجودا في اللطاخة	مترافقا بالشكل اللايشماني (Amastigote)
عدد الحالات	16/0	16/7	16/2
النسبة المئوية %	0	43.75	12.5

يبين الجدول (5) الأشكال الشبيهة بالمشوقة ذات السياط (Trypomastigote) المكتشفة في الشرائح المجهرية للمرضى:

الأشكال الشبيهة بالمشوقة	موجودة في اللطاخة	مترافقة بالشكل اللايشماني	مترافقة بالأشكال الشبيهة بالمشوقة	وحيدة في اللطاخة دون الأشكال
--------------------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------------	------------------------------

الأخرى المذكورة	Promastigote	Amastigote		Trypomastigote
16/3	16/7	16/4	16/12	مقدار التواجد
18.75	43.75	25	75	النسبة المئوية

يبين الجدول (6) النسب المئوية للأشكال اللايشمانية في اللطاخة:

الأشكال الشبيهة بالممشوقة (Promastigote)	الشكل اللايشماني Amastigote	الأشكال الشبيهة بالممشوقة Trypomastigote	الأشكال المختلفة للطفيلي
43.75	50	75	النسبة المئوية

### المناقشة:

من خلال الجدول (1) يتبين لنا أن الإصابة باللايشمانيا الجلدية قد انتشرت في معظم الإحياء الغربية والجنوبية من مدينة دمشق وقد سجلت أكثر الحالات في منطقة قدسيا ووادي بردى , ربما بسبب الرطوبة العالية مما يمنح فراشة الرمل ( Sand Fly ) ظروفًا مناسبة أكثر للتكاثر وإحداث الأذى. كما أنه ينبغي أن نذكر بالتغيرات المناخية التي طرأت خلال السنوات العشر الأخيرة على العالم حيث أخذت درجات الحرارة بالارتفاع (Global warming) واثرت ذلك في نقص هطول الأمطار في مدينة دمشق وتراجع جريان الماء في نهر بردى وانعكس ذلك على زيادة نمو وتكاثر حشرة فراشة الرمل في منطقة دمشق.

إضافة إلى ذلك , فإن هناك إصابة واحدة جاءت من سهل حوران وهو يقع في جنوب سوريا وهذا يعني أن الإصابة باللايشمانيا مستمرة بالامتداد باتجاه الجنوب , أو ربما أن هنالك بؤر أخرى في المنطقة الجنوبية من

سوريا متصلة بالبؤر المكتشفة في اربد أو شمال فلسطين كما جاء في التقرير (5) . لقد اقتصر البحث هنا على الاختبار السريري واستخدام اللطاخة الملونة في تحري وتشخيص المرض ومن المهم بمكان والضروري اللجوء إلى الطرق المخبرية الأخرى وذلك من اجل تحديد الزمر الطفيلية التي تنتمي إليها هذه الأنواع من اللايشمانيا المكتشفة وهذا يتطلب دراسات أخرى في هذا المضمار لم يتسع هذا البحث لادائها. ومن خلال الجدول (2) يمكننا أن نلاحظ أن معظم الاذيات الجلدية كانت عبارة عن بؤرة جلدية واحدة أو بورتين , وقد كان لافتا وجود حالة إصابة واحدة لطفل بعمر السنتين في تسعة مواضع مختلفة من الجسم في كلتا اليدين واحد الكتفين وفي الرقبة والوجه وظهر القدم وكانت بعض الإصابات تبدو جافة والأخرى رطبة ملتهبة مما يدل على أن بعضها كان اقدم من الأخرى وهو على وشك الشفاء. أما الجداول (3,4,5,6) فقد تم إرفاق الصور الموثقة للمحضرات المجهرية التي تثبت وجود هذه الاشكال الجديدة المكتشفة.

يوضح الجدول (3) النسبة المئوية للحالات التي تم فيها تحري الأشكال اللايشمانية في المحضرات المجهرية الملونة حيث كانت 50% من الحالات المختبرة ايجابية للأشكال اللايشمانية (Amastigote form) وغالبا ما كانت تظهر مترافقة داخل وخارج الخلايا البالعة في الوسط بين الخلوي في نفس العينة. وقد ترافقت الحالات السابقة في 25% منها مع رؤية الأشكال الشبيهة بالمشوقة ( Trypomastigotes or Promastigotes ) في نفس العينة.

أما الجدول (4) والصور المرفقة فهي تبين وجود متعضيات خارج خلوية ذات سياط في داخلها تظهر نواة واضحة . تمت مقارنة هذه المتعضيات بهدف مطابقتها بصور مرجعية مأخوذة للشكل المشوق Promastigote بواسطة المجهر الماسح الاليكتروني والمجهر الضوئي. وتم التأكد بالمقارنة الشكلية أن هذه المتعضيات المشاهدة هي نفسها الشكل المشوق (Promastigote) . كانت نسبة إيجابية هذه الأشكال المشوقة في محضرات الحالات المدروسة هي 43.75% من الحالات وقد ترافقت مع الشكل اللايشماني Amastigote بنسبة 25% من الحالات ( التي تواجد فيه الشكل اللايشماني في المحضر). وترافقت أيضا مع وجود شكل آخر مشوق هو شبيه Trypomastigote بنسبة 100% (6) .

يوضح الجدول (5) والصور المرفقة وجود أشكال من المتعضيات تشبه شكل المتعضي المشوق ( Trypomastigote) الذي يظهر في الدم خارج الخلايا (6) , وعند مقارنة هذه الاشكال مع صور الاوالي ( Porozoa) الخاصة باللايشمانيا المرجعية المأخوذة بالمجهر الضوئي أو بالمجهر الاليكتروني الماسح كان هنالك تطابق شكلي واضح . لقد تم تحري هذه الاشكال في المحضرات المجهرية المدروسة في 75% من الحالات المرسله إلى المختبر للدراسة كما هو مبين في الجدول (5) . وهذا يتفوق على عدد مرات رؤية الشكل اللايشماني ( Amastigote) بنسبة 25% من الحالات, أي أن حساسية تحري الشكل المشوق هي أعلى ب 25% عما هو الحال عليه عند تحري الشكل اللايشماني فقط ( LD bodies).

وبالعودة إلى الدراسات التي أتينا على ذكرها في هذا البحث ( 1,2,3,4,5,6,7,8) وغيرها من الأبحاث فهي تجمع جميعها: على وجود شكلين للطفيلي الشكل المشوق الذي يتواجد في الحشرة الحاملة والشكل اللايشماني المتواجد في الفقاريات المضيفة وان الشكل اللايشماني هو الذي تتم رؤيته مجهريا في اللطاخة الدموية داخل الخلايا البالعة ويطلق عليه اسم جسيمات ( LD )

من الواضح من خلال ما تم تقديمه ومن خلال الصور المرفقة ( إضافة إلى 1000 صورة أخرى من المحضرات الست عشرة ) إن النتائج المستحصل عليها تقدم رؤية تخالف ما جاء في الأبحاث المقدمة, حيث تظهر الصور المرفقة في اللايشماني الجلدية توزع الشكل اللايشماني ( Amastigote ) ليس فقط داخل الخلايا البالعة وإنما في الأوساط بين الخلوية وبأعداد ملحوظة. وعلى هذا الأساس فان الشكل اللايشماني خلافا لما ذكرته الأبحاث المرفقة من كونه متطفلا داخل خلوي مجبر هو في الواقع يستطيع البقاء في الوسط خارج الخلوي. فهو يتكاثر في الخلايا البالعة بعد بلعته من قبلها وحينما تمتلئ هيولاها بهذه الأشكال اللايشمانية المتكاثرة يتمزق غشاؤها الخلوي وتقوم بطرح هذه الأشكال اللايشمانية المتحررة إلى الوسط بين الخلوي.

إن الأبحاث والدراسات السابقة لا تقدم شرحا واضحا حول الآلية الامراضية التي يجب أن يحدث فيها المرض, فكما جاء في (4) ( إن حصول العدوى والأذية اللاحقة من قبل الشكل اللايشماني لخلايا المضيف تتعلق بعوامل ترتبط بالطفيلي والمضيف حيث لم يتم فهمها إلا بشكل محدود) وبالعودة إلى ما جاء في (1) " فبالمرحل المبكرة للإصابة الجلدية ترتشح طبقات الجلد بشكل أساسي بالبعات الكبيرة المليئة بالأشكال اللايشمانية Amastigotes مع وجود مقدار ضئيل نسبيا من الخلايا للمفاوية والمصورية, تم تظهر أعداد أكبر من للمفاويات والخلايا المصورية وخلال الشهر التالي, يحصل تراجع تدريجي في عدد الأشكال اللايشمانية Amastigotes والبعات تاركة الارتشاحات الحبيبية المتكونة من للمفاويات والخلايا المشبهة بالبشرة والخلايا متعددة النوى العرطلة. و خلال هذه المرحلة فمن الصعوبة أو الاستحالة تحري العضويات الممرضة باللطاخة الملونة بطريقة غيمزا أو باستخدام تلوين الهيماتوكسيلين والايوزين."

إن الدراسة المجهرية لا توضح أين اختفت هذه العضويات الممرضة في اللطاخة, وعليه فهي لا يمكنها أن تقدم تفسيراً عن سبب والية استمرار الحالة المرضية وتفاقمها في طبقات الجلد في موقع الآفة خلال الأشهر القادمة من المرض باعتبار أن العامل الممرض وهو الاشكال اللايشمانية قد اختفت. فليس منطقيا أن تختفي هذه الاشكال اللايشمانية والخلايا البالعة من موقع الأذية ثم تستمر الحالة المرضية لعدة اشهر لاحقة. إن المبرر المنطقي والعلمي لهذه الحالة هو وجوب وجود العامل الممرض في موقع الآفة. وكون الدراسات أنفة الذكر قد لاحظت اختفاء العامل الممرض وهو الشكل اللايشماني ( Amastigote ) فقد عللت بذلك اختفاء العامل الممرض كليا من موقع الآفة حيث استندت هذه الدراسات في نفيها لوجود العامل الممرض إلى

اختفاء جسيمات (LD) داخل الخلايا البالعة وهي الطريقة المجهرية التقليدية المتبعة لتشخيص وجود العامل المرض أو نفيه.

إن التواجد الملاحظ للشكل اللايشماني بعد تحرره من الخلايا البالعة إلى الأوساط بين الخلوية بهذه الأعداد الكبيرة يدل على انه قادر على البقاء لفترة لا باس بها في الوسط خارج الخلوي وان كان هذا الوسط ليس بنفس ملاءمة الوسط داخل الخلايا البالعة. ومن ثم فان اختفاء الشكل اللايشماني والخلايا البالعة الحاملة له من المحضرات المجهرية مع وجود الحالة المرضية مستمرة يحدونا إلى الافتراض بان هنالك تغيرات شكلية ووظيفية قد طرأت على هذه الاشكال اللايشمانية المتحررة في الأوساط خارج الخلوية لتناسب بقاءه في الوسط الجديد, وان هذا التحول الشكلي هو عودة ظهور الشكل المشقوق ذو السوط (Promastigote أو Trypomastigote). توضح الصور المرفقة وجود الشكل المشقوق في الوسط بين الخلوي بحجوم وأطوال مختلفة تتناسب مع مراحل نموه حيث تبدو الاشكال الصغيرة منه بشكل (لهب الشمعة) وبطول كامل لا يتجاوز 3 ميكرون في حين أن صوراً أخرى تظهر نموا مطردا للطيفي المشقوق حيث يصل طول الجسم عنده إلى 7 ميكرون.

هنالك أيضا ظاهرة مهمة لم تفسر بشكل واضح وهي حدوث الارتكاس الالتهابي المستمر في الآفة دون حدوث شفاء على الرغم من غياب العامل المرض المفترض وهو الشكل اللايشماني (Amastigote) من موقع الآفة. وتفسير ذلك هو وجوب وجود العامل المرض أو أحد مكوناته المتعضية التي يولدها في موقع البؤرة الالتهابية والذي يقوم بتحريض هذا الارتكاس الالتهابي ذو القوام الاليفي. وان ما يؤكد هذا الفرض أن معظم الحالات المدروسة كانت خالية مجهريا من الانتانات الجرثومية والفطرية الثانوية وقد مضى على الإصابة عدة اشهر. وهذا ينفي وجود الانتانات الثانوية ويفسره وجود عامل ذاتي ممرض يرتبط باللايشماني ويتسبب في حدوث هذا الارتكاس الاليفي. يمكن تشبيه الحالة نسيجيا , خصوصا مع ترافق الحالة بوجود الخلايا المصورية والليمفاوية , بالارتكاس المناعي الذي يبديه الجسم ضد الطعوم المفوظة (غير المقبولة). وبالعودة إلى الدراسة المجهرية والصور المرفقة , فان هذه المشقوقات لا تكفي بتوليد السوط و إنما يستمر هذا السوط بالنمو والتضخم حتى يأخذ شكلا يشبه الليف الذي تولده الخلايا المصورة لليف . وهذا ما يبرر في الإصابات المتقدمة بعد اختفاء الأشكال اللايشمانية والبالعات صعوبة تمييز الطفيلي في موقع الآفة. ومن خلال المتابعة المجهرية للعديد من المحضرات المأخوذة من الآفات المتأخرة, فان الصور المرفقة تؤكد أن ما اشتبه على انه خلايا مصورة لليف وخلايا ليفية, ما هي في واقع الأمر إلا الشكل المتقدم من المشقوقات (Promastigotes أو Trypomastigotes) بعد أن استمر في توليد الليف ليعطي هذا القوام. يبرر هذا القول ردة الفعل المناعية والتي يبديها الجلد في موقع الارتكاس الالتهابي الاليفي اتجاه الألياف الغريبة المولدة من قبل الطفيلي. ولعل بقاء هذه الألياف في المراحل النهائية من شفاء الآفة هو الذي يفسر الشفاء غير الكامل للجلد من موقع الآفة والمترافق مع تشكل ندبة تبقى مدى الحياة. إن اكتشاف وجود الشكل المشقوق لللايشماني



لدى الإنسان في الوسط بين الخلوي يجعل من الإنسان مضيفا للطفيلي يستطيع أن يتم فيه كامل دورته الحياتية, ويبقى دور الحشرة الحاملة ( Sand Fly ) هو نقل العدوى وتكاثر الشكل المشوق, كما إن وجود الشكل المشوق لدى الإنسان يبرر إمكانية العدوى الذاتية خصوصا عندما يكون هنالك عدة بؤر للإصابة في مواقع مختلفة من الجسم كما هو الحال لدى الطفل الذي يحمل تسع بؤر للإصابة في نواح مختلفة من جسمه وعلى درجات متفاوتة من التقدم, فمن الصعب تبرير الإصابات بافتراض انه قد تم لدغه من قبل الحشرة عدة مرات لان بؤر الإصابة دلت على مراحل مختلفة لتطور الآفة وهذا يعني أن الإصابات قد حدثت في أوقات مختلفة. إن تبرير وجود البؤر المختلفة هو بسبب التخريش الذي قام به الطفل لموقع الآفة الأول والحك لموقع آخر من الجلد وتخريشه, حيث أن وجود الشكل المشوق في الجلد يتيح المجال لزرعته في الموقع الجديد. إن هذه الآلية تشبه ما جاءت به أدبيات اللايشمانيا من قيام بعض القبائل عند تفشي الوباء بأخذ عينات من المصابين وزرقها عند من لم يتعرضوا للإصابة في مواقع من الجلد مخفية بحيث لا تسبب التشويه من الناحية التجميلية وذلك بغية إكساب هؤلاء الأشخاص مناعة دائمة.

### خلاصة:

تعتبر اللايشمانيا الجلدية مرضا وبائيا في منطقة البحر الأبيض المتوسط. وان الدراسات التي تمت مؤخرا في الأردن وشمال فلسطين(5) تدل على وجود مواقع بؤر جديدة تم الإعلام عنها للمرة الأولى مما يدل على انتشار هذا المرض في المنطقة. إن متابعتنا لانتشار المرض في سوريا قد قادنا إلى اكتشاف بؤر جديدة للمرض في مدينة دمشق. ومن خلال إجراء الاختبارات المجهرية ل 16 حالة محولة للاستقصاء, فقد تمكنا من الوصول إلى اكتشافات مهمة جدا. فخلافا للكتابات السابقة والتي تتفق جميعها على حقيقة كون الشكل المشوق اللايشماني يكون متواجدا فقط في الحشرة الحاملة ( فراشة الرمل), فقد تمكنا من العثور على هذا الشكل المشوق ( Promastigote or trypomastigote like parasite ) في الأنسجة المأخوذة من موقع الآفة في جلد الإنسان. ولم يقتصر الأمر على ما سبق بل وجدنا أن هذا الطفيلي ذو السوط وفي مرحلة لاحقة من المرض, يقوم بتوليد بنى تشبه الليف, وهذا ما يبرر الطبيعة الليفية للتفاعل الانتهابي في موقع الأذية.

### ختاما:

لقد ثبت أن مدينة دمشق قد أصبحت بؤرة جديدة وموطنا جديدا للايشمانيا الجلدية وان الآفة قد انتقلت من الشمال باتجاه الجنوب في سوريا وهي تتابع زحفها من كلتا الجهتين, الشمال والجنوب حيث في الأردن وشمال فلسطين, قد ثبت وجود بؤر استيطانية جديدة للايشمانيا وهذا يعني ضرورة المتابعة الوبائية للآفة وإجراء الأبحاث الجديدة لتحديد نوعية الزمر الطفيلية المكتشفة. إن هذه الدراسة المقدمة والتي أثبتت وجود الشكل المشوق في النسيج بين الخلوي للإنسان تتطلب أيضا أبحاثا أخرى لتأكيدنا ومن ثم إعادة فهم الدورة الحياتية لهذا الطفيلي وفقا للمعطيات العلمية الجديدة التي ستقدمها نتائج الأبحاث اللاحقة.

## **References:**

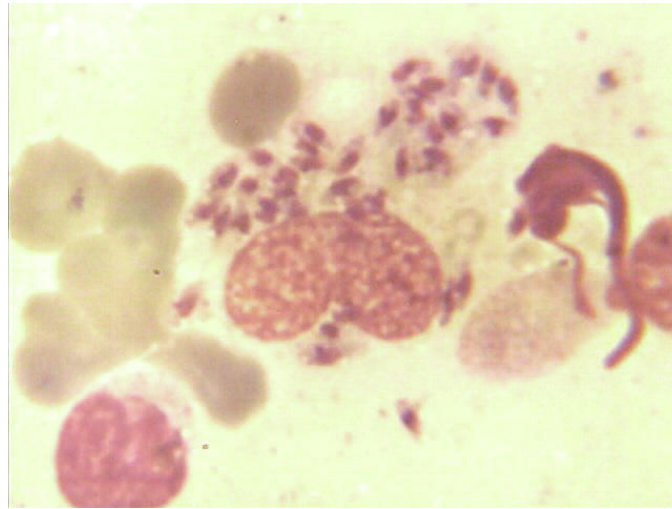
- 1-Hepburn N. Cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol. 2000;25:363-3705-  
Leishmaniasis Last Updated: February 27, 2006
- 2- Conjivaram Vidyashankar ,MD. Et-al. Leishmaniasis. E-Medicine Specialties.  
Last Updated: February 27, 2006.
- 3—From Epidemiological Bulletin, Vol. 23 No. 3, September 2002—Case  
Definition  
Cutaneous Leishmaniasis
- 4- Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: an overview.  
Lincoln County Hospital Lincoln LN2 5QY United Kingdom.
- 5-Marina Gramiccia , et-al. leishmaniasis in Jordan Leishmania species and  
zymodemes isolated from endemic areas of cutaneous.- Kinetoplastid Biology and  
Disease 2002, 1:7 doi:10.1186/1475-9292-1-7 Published 20 November 2002
- 6- Ruth Leventhal , Russell F. Cheadle, Medical parasitology , Edetion  
Library of congress cataloging-in-publication Data 1989
- 7-: Sharquie KE, et-al. -Evaluation of diagnosis of cutaneous leishmaniasis by  
direct smear, culture and histopathology Saudi Med J. 2002 Aug;23(8):925-8.
- 8- Fawzy Hassany Medical Parasitology second addition (Syria) 1993-1994

صور البحث دراسة 16 حالة لايشمانيا جلدية فى دمشق

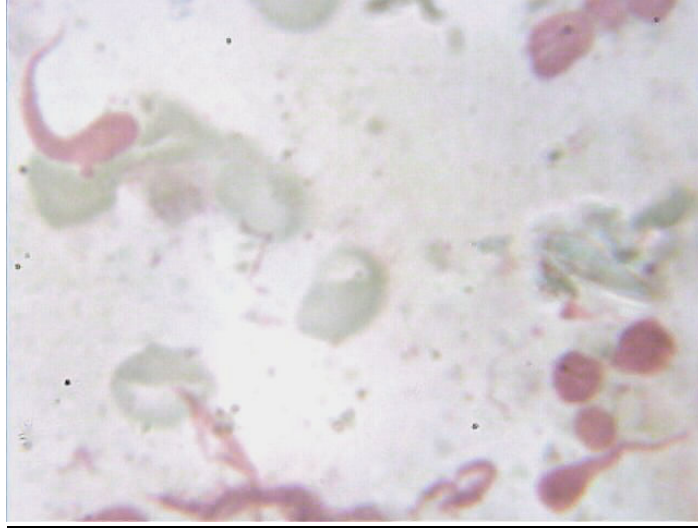
A study of 16 cases of cutaneous Leishmania in Damascus



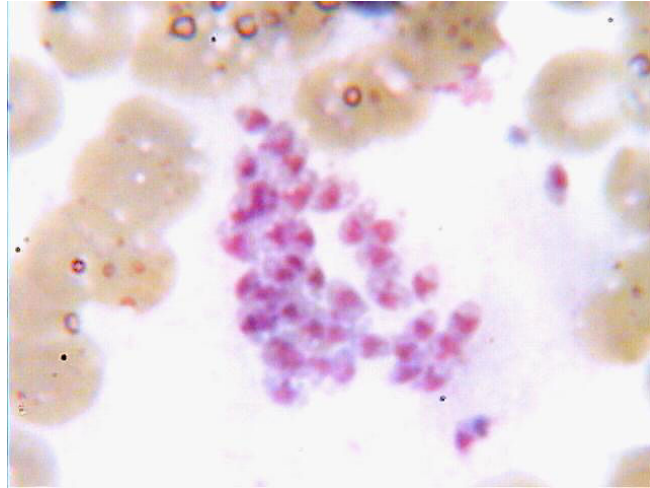
\*1 فراشة الرمل ( Sand Fly )



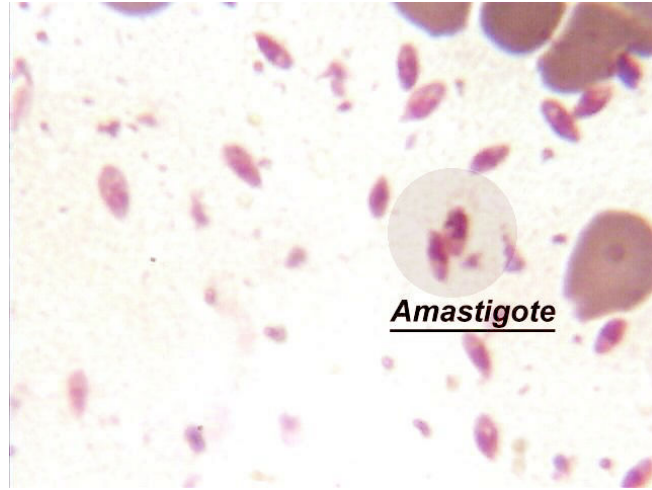
\*2 الاشكال اللايشمانية داخل الخلوية ( LD bodies Amastigotes )



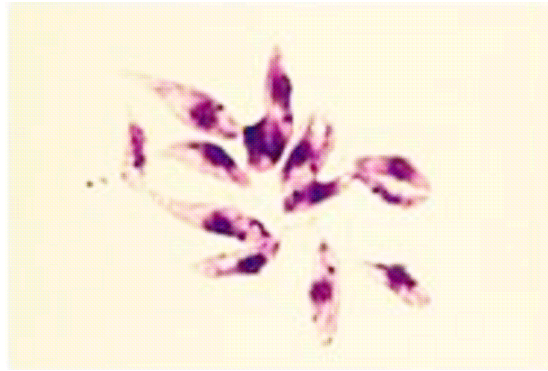
\*3 الاشكال الممشوقة (Promastigotes)



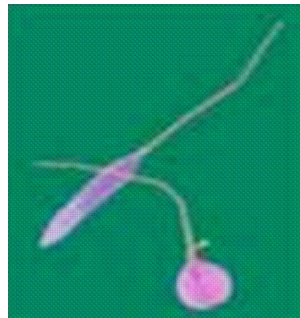
أشكال لايشمانية خارج خلوية (Extra cellular amastigotes)



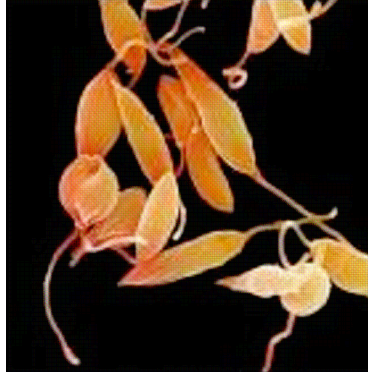
أشكال لايشمانية خارج خلوية (Extra cellular amastigotes)



صورة 1 مرجعية للشكل الممشوق مأخوذة بالمجهر الضوئي



صورة (2) مرجعية مأخوذة للشكل الممشوق بالمجهر الماسح الاليكتروني



صورة (3) مرجعية مأخوذة للشكل الممشوق بالمجهر الماسح الإلكتروني



صورة (4) مرجعية مأخوذة للشكل الممشوق بالمجهر الماسح الإلكتروني



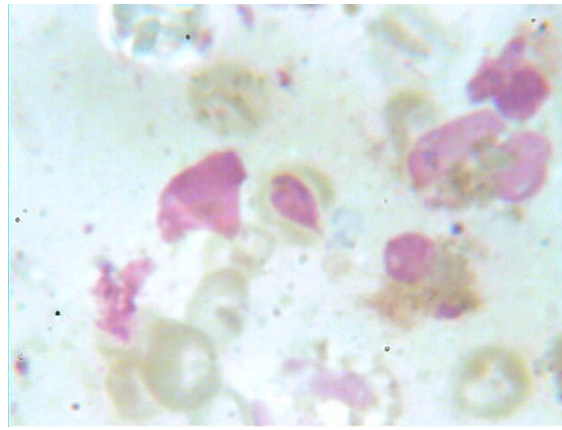
صورة (5) مرجعية مأخوذة للشكل الممشوق بالمجهر الضوئي

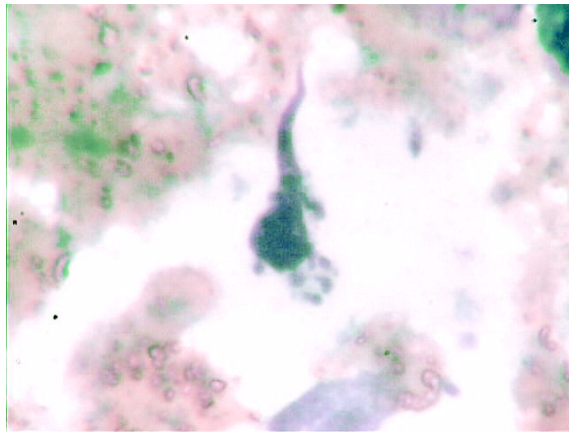
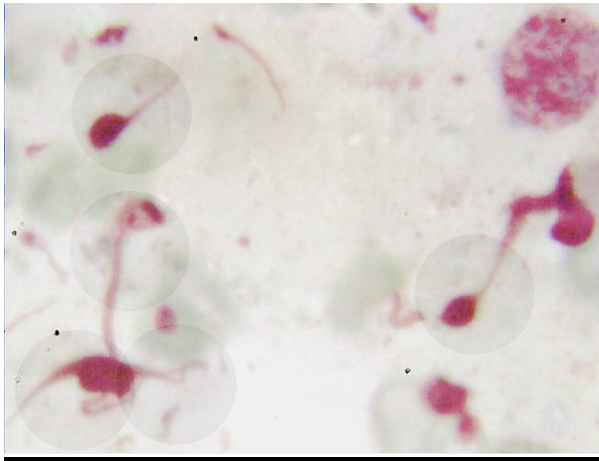
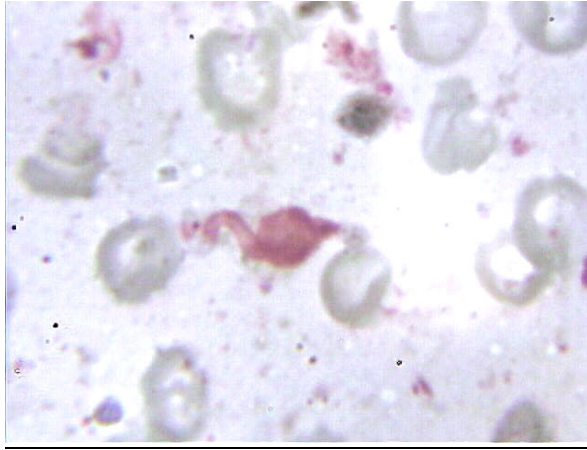
الصور التالية هي لأشكال متنوعة من الممشوقات التي تم التقاط صور مجهرية لها من المحضرات في

### الدراسة السابقة Promastigotes and Trypomastigotes



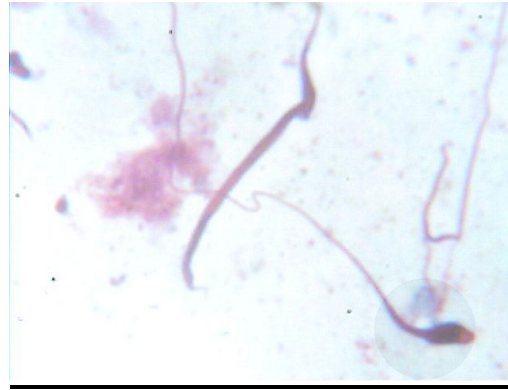
انظر إلى مدى التشابه بين هذه الأشكال والممشوقات في الصور المرجعية



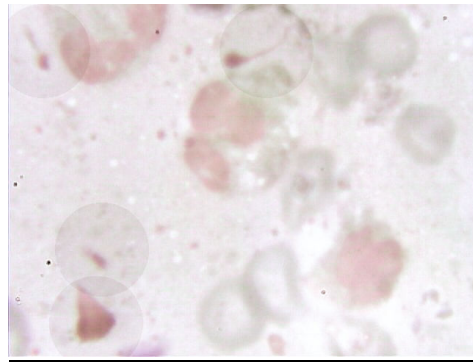
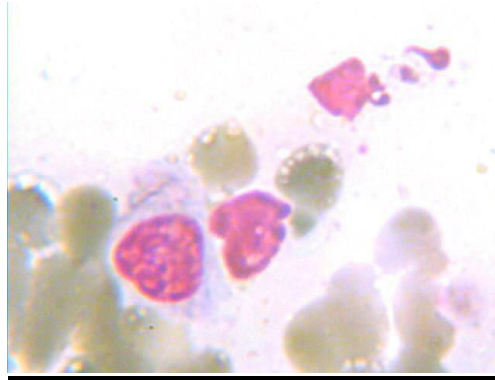




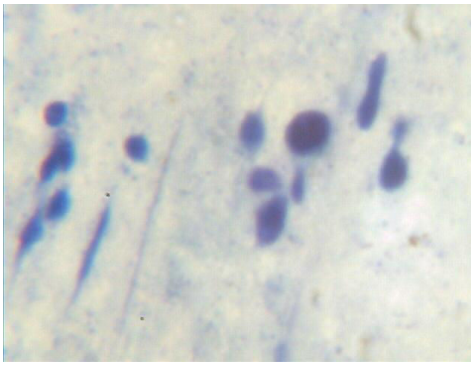
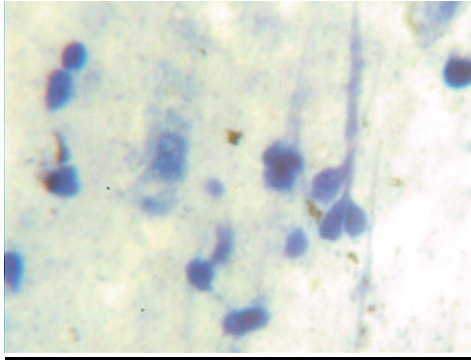
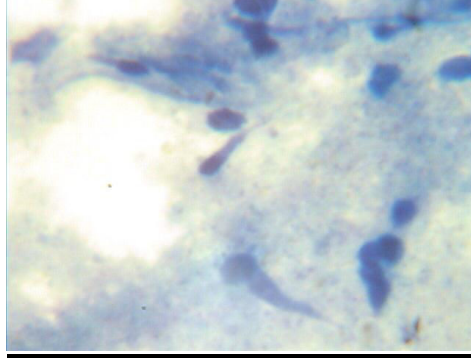
الصور التالية تظهر تحول الأشكال المشوكة إلى ممشوقات تقوم بتوليد الليف:



تبدلي المحضرات التالية التحول من شكل لهب الشمعة إلى الشكل الممشوق المتكامل



تبدي المحضرات التالية الاشكال المختلفة للايشمانيا بعد تلوينها بتلوين ( Ziehl Neelsen stain )



## 2-دراسة خلوية مورفولوجية للأشكال المختلفة التي يظهر فيها الشكل اللايشماني في اللايشمانيات الجلدية.

### خلاصة البحث (Abstract):

مقدمة وهدف البحث: على الرغم من أن الخصوصية للطريقة المجهرية في تحديد جسيمات (LD) (لايشمان دونوفان) داخل الخلايا البالعة كانت عالية جدا, فان الحساسية (30%) تبقى محدودة. تهدف الدراسة إلى العمل على رفع حساسية الطريقة المجهرية وذلك إضافة إلى تحري جسيمات (LD) داخل الخلية البالعة, من خلال استقصاء تواجد الشكل اللايشماني في ملامحه المجهرية المختلفة داخل الخلية البالعة وفي الأوساط خارج الخلوية للمواقع المصابة.

طريقة العمل: تمت دراسة 37 حالة مشخصة سريريا باللايشمانيات الجلدية بواسطة الطريقة المجهرية بعد تلوين المحضرات المأخوذة من موقع الأذية المفترض بملون رايت وقد قسمت الدراسة إلى جزئين: الجزء الأول: وهو تحديد الصور المجهرية المختلفة للأشكال اللايشمانيات وفيما بعد تصنيف هذه الأشكال اللايشمانيات وفقا لتلك العلامات الشكلية المجهرية في تصنيف خاص. و الجزء الثاني: دراسة وإحصاء ظهور الصور المختلفة للأشكال اللايشمانيات في كل حالة سواء في داخل الخلية أو في الوسط خارج الخلوي وإجراء المقارنة بين هذه الأشكال.

النتائج: تتواجد النماذج البيضوية والنماذج المغزلية للأشكال اللايشمانيات بنفس النسبة (43% من الحالات المحالة). في حين أن النماذج المستديرة من الأشكال اللايشمانيات توجد فقط في 5% من العينات المحالة إضافة إلى أن النسبة المئوية لظهور الأشكال اللايشمانيات هو 49% من الحالات الـ 37 المرسله. تبدي 49% من العينات المحالة تواجد الشكل الناعم المنتشر للكروماتين داخل الأشكال اللايشمانيات, ويظهر في 49% من الحالات الكروماتين المتكثف ذو التوضع القطبي. وهناك شكل ثالث يبدي تكثف كروماتيني فقط مع غياب كامل للهيولى هو "شكل لهب الشمعة". وبالإجمال, فان ظهور الشكل اللايشماني في أية واحدة من المظاهر التي آتينا على ذكرها هنا كان بنسبة 49% في العينات المحالة. يشاهد تواجد الشكل اللايشماني داخل البالعات في العينات المرسله في 41% من الحالات كما أن 46% من العينات المحالة تحوي الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي. وفي 38% من الحالات المحالة, ظهر الشكل اللايشماني متواجدا في نفس العينة في كلا الوسطين داخل وخارج الخلية. في حين أن ظهور الشكل اللايشماني في العينات المحالة بالمجمل كان بنسبة 49% من الحالات.

وبالنتيجة: لقد أضافت دراستنا ما معدله 20% من الحساسية وزيادة في الخصوصية للطريقة المجهرية مما يجعلها اكثر منافسة

للطرق الأخرى في استقصاء اللايشمانيات وهذا يجعلها بحق الطريقة الأمثل في تشخيص اللايشمانيات.

## مقدمة:

لقد قمنا بمتابعة الطريقة المجهرية لتشخيص اللايشمانيا الجلدية في مستشفيات وزارة الصحة السعودية ولاحقا في سوريا. وعلى الرغم من أن الخصوصية لهذه الطريقة في تحديد جسيمات (LD) (لايشمان دونوفان) داخل الخلايا البالغة المصابة من الآفات الجلدية كانت عالية جدا، فإن الحساسية (30%) (1) تبقى محدودة. تهدف الدراسة إلى إضافة نبض أعلى للطريقة المجهرية وذلك ليس فقط من خلال تحديد جسيمات (LD) داخل الخلية البالغة، وإنما من خلال تحري تواجد الشكل اللايشماني في ملامحه المجهرية المختلفة داخل الخلية البالغة وفي الأوساط خارج الخلية للمواقع المصابة.

## مراجعة لما كتب:

إن مرض اللايشمانيا هو عبارة عن انتان ينجم عن طفيلي أحادي الخلية يتبع لفصيلة اللايشمانيات. إن أغلبية الإصابات الانتانية باللايشمانيا هي من النوع الجلدي. وهناك أنواع أخرى للإصابة تتضمن كلا من اللايشمانيا المخاطية الجلدية واللايشمانيا الحشوية(2). لقد تم إبلاغ تقارير عن الإصابة في اللايشمانيا في كل قارة باستثناء قارة استراليا. ويعتبر المرض وباءا في المناطق الاستوائية والمجاورة لها كما هو الحال في وسط وجنوب أمريكا، جنوب أوربا، آسيا، الشرق الأوسط وإفريقيا. يقدر عدد المحتمل تعرضهم للإصابة بمعدل 10% من سكان العالم أو ما يقرب من 350 مليون إنسان. وهناك مليوني حالة إصابة يبلغ عنها سنويا في العالم بأكمله. بالإضافة إلى ما سبق، فإن نسبة حدوث الإصابة باللايشمانيا قد ارتفعت عالميا في السنوات الأخيرة، ويعتقد أن لذلك علاقة بوباء نقص المناعة المكتسب (الايدز)، ارتفاع حرارة الأرض، ولعوامل أخرى بيئية(3).

هناك شكلين للطفيلي: الشكل الممشوق وهو الشكل المتواجد في الحشرة الناقلة، والشكل اللايشماني وهو الشكل المشاهد في المضيف من الفقاريات.

إن الأشكال اللايشمانيية هي أشكال كروية، تقيس فقط 2.5-5 ميكرون في أبعادها وهي تتواجد داخل الحويصلات البالغة للطفيلي في البالعات الكبيرة. وعندما يتم رؤية هذه الأشكال اللايشمانيية داخل الخلية البالغة في اللطاخة الملونة، فإنه يطلق عليها اسم جسيمات (LD) (Leishman-Donovan bodies). (لايشمان دونوفان).

وبالحديث عن اللايشمانيا الجلدية، ففي لطاخة الدم المحيطية فإن الأشكال اللايشمانيية تشاهد داخل الخلايا أحادية النوى البالغة و المعتدلات المتجولة. وقد وضحت الدراسة النسيجية للأفة وجود التهاب معتبر في الأدمة مكون من خلايا لمفاوية وناسجة مع وجود تجمعات من الأشكال اللايشمانيية داخل الخلايا الناسجة (وهي الخلية البالغة في الجلد).

إن التشخيص الدقيق للايشمانيا الجلدية يعتمد على عزل العضوية المسببة للأذية بواسطة اللطاخة والزرع أو بواسطة تحريها بالمقاطع النسيجية(1).

نظرا لنقص حساسية مثل هذه الطرق التقليدية (4,5), فإن بعض الباحثين قد تبنوا تقنيات مختلفة من أجل تعزيز كشف جسيمات LD بواسطة الطريقة التقليدية المجهرية, وكمثال على ذلك: أ- تقنية اللطاخة الكثيفة: وذلك من خلال إنتاج حافة تحتوي فقط على الكريات البيضاء عند عمل اللطاخة المحيطة. ب- من خلال تثفيل الدم الحاوي على السيترات ومن ثم اخذ الراسب الذي يتم مده كلطاخة ومن ثم تجفيفه وتلوينه (6). وبالعودة إلى الأدبيات السابقة, فإن كل الدراسات تفترض وجود الشكل اللايشماني في الفراغ داخل الخوي في البالعات, على حين أن مبادرتنا لطريقة اللطاخة تفترض وجود الشكل اللايشماني ليس فقط في داخل الخلية البالعة وإنما في الوسط خارج الخوي أيضا.

### الطرق والمواد:

أرسلت 37 حالة شخصت سريريا كإصابة باللايشمانيا الجلدية من قبل استشاريي الجلدية إلى المختبر من أجل تأكيد التشخيص. تم ترقيم كافة الحالات المستحصلة وأخذت شريحتان من كل مريض من موقع الأذية. تم جمع العينات على النحو التالي:

اللطاخة المأخوذة بعد القطع: يتم مسح المنطقة بالمصل الفيزيولوجي ومن ثم بالكحول 70%. يتم عصر الحواف للأفة بين الإبهام والسبابة ويعمل قطع سطحي بعمق 1 ملم عبر الجلد إلى الأدمة بواسطة المشروط ومن ثم يتم كشط الحواف لعمل لطاخات على الشريحة وتجعل اللطاخات رقيقة ما أمكن, ويتم تجفيفها ومن ثم تثبت بالميتانول, وتلون بتلوين رايت.

طريقة كشط الجلد: يتم الحصول على 2-3 كشاطات من مواقع مختلفة للأفة حيث يتم كشط الجلد على طول الشفة المتموتة بواسطة المشروط ومن ثم الحصول على أكبر كمية من النسيج ممكنة وبعدها تصنع لطاخة رقيقة على الشريحة وتجفف وتثبت بالميتانول وتلون بملون رايت.

تم اخذ صور مجهرية للعامل المسبب للأذية (الشكل اللايشماني) لكل حالة من أجل التوثيق والتأكيد. قسمت الدراسة إلى جزئين:

الجزء الأول: وهو تحديد الأشكال المجهرية المختلفة للأشكال اللايشمانية وذلك من خلال ملاحظتهم في البداية ومن ثم وصف الاختلافات الشكلية المجهرية لهذه الأشكال اللايشمانية في جميع الحالات المدروسة وفيما بعد تصنيف هذه الأشكال اللايشمانية وفقا لتلك العلامات الشكلية المجهرية المشتركة بينهم في تصنيف خاص يظهر لاحقا في جدولين تم إعدادهما لهذا الهدف اخذين بعين الاعتبار الخصائص التالية:

أ- الشكل المجهري للشكل اللايشماني كبنية متكاملة (مستدير, بيضوي أو مغزلي) حيث تظهر الأشكال المستديرة مكورة في حين أن الإشكال البيضوية تكون اعرض من الوسط من الإشكال المغزلية التي تكون مستدقة أكثر وعادة ما تحتوي على كروماتين أكثر كثافة.

ب- شكل الكروماتين في الشكل اللايشماني وكثافته وتموضعه .

الجزء الثاني: دراسة وإحصاء ظهور الصور المختلفة للأشكال اللايشمانية في كل حالة سواء في داخل الخلية أو في الوسط خارج الخلوي وإجراء المقارنة بين هذه الأشكال.

### النتائج:

بيدي الجدول الأول عدد الحالات لظهور صور الأشكال اللايشمانية المختلفة في جميع الحالات المحالة وفقا للتصنيفات المجهرية الشكلية التالية ( مستدير, بيضوي, مغزلي).

تواجد الشكل اللايشماني	الشكل	الشكل	الشكل	تواجد الشكل اللايشماني
بأي من الصور الثلاثة	المستدير	المغزلي	البيضوي	عدد الحالات
37/18	37/2	37/16	37/16	النسبة المئوية %
%49	%5	%43	%43	

يظهر لنا من الجدول الأول أن النماذج البيضوية والنماذج المغزلية للأشكال اللايشمانية هي الأكثر تواجدا في عيناتنا وهذه الأشكال تتواجد بنفس النسبة (43% من الحالات المحالة) (الصور 1 و4 و5). في حين أن النماذج المستديرة من الأشكال اللايشمانية تكون اقل تواجدا (الصور 2,6) حيث توجد فقط في 5% من العينات المحالة إضافة إلى أن مجموع تواجد الأشكال اللايشمانية كان في 18 (49%) من الحالات الـ 37 المرسله.

يوضح الجدول الثاني مقدار تواجد الأشكال اللايشمانية في كل العينات المحالة وفقا لإحدى الخصائص المتعلقة بالكروماتين (ا- الكروماتين ناعم ومنتشر. ب- الكروماتين كثيف ومستقطب. ج- كروماتين كثيف مع زوال الهيولى. " شكل لهب الشمعة").

تواجد الشكل اللايشماني	الكروماتين ناعم ومنتشر	الكروماتين كثيف ومستقطب	الكروماتين كثيف مع غياب الهيولى شكل لهب الشمعة	أي نوع من النماذج المختلفة
عدد الحالات	37/18	37/18	37/15	37/18
النسبة المئوية	%49	%49	%40	%49

من خلال الجدول الثاني نجد أن الكروماتين في حد ذاته هو مظهر ينبغي أن يؤخذ بعين الاعتبار عند النظر إلى المظهر المجهرى للشكل اللايشماني. تبدي 49% من العينات المحالة تواجد الشكل الناعم المنتشر للكروماتين داخل الأشكال اللايشمانية ( انظر إلى الصور 3,4,5), كما تبدي 49% من العينات الأشكال

اللايشمانية مترافقة مع الكروماتين المتكثف ذو التوضع القطبي حيث تبقى الهيولى في القطب الآخر (انظر إلى نفس الصور). وهناك شكل ثالث بيدي تكثفا كروماتينيا فقط مع غياب كامل للهيولى (الصور 3,4). دعونا هذا الشكل باسم "شكل لهب الشمعة". وبالعموم, فان ظهور الشكل اللايشماني في أية واحدة من المظاهر التي أتينا على ذكرها هنا كان بنسبة 49% في العينات المحالة. بيدي الجدول الثالث تواجد الشكل اللايشماني في الخلايا البالعة أو في الوسط خارج الخلوي:

الشكل اللايشماني	داخل الخلوي (جسيمات LD)	الشكل اللايشماني خارج الخلوي	تواجد الشكل اللايشماني في كلا الواسطين إما داخل أو خارج الخلوي	تواجد الشكل اللايشماني في كلا الواسطين في نفس العينة
عدد الحالات	37/15	37/17	37/18	37/14
النسبة المئوية%	41%	46%	49%	38%

كما هو مبين في الجدول أعلاه, يشاهد تواجد الشكل اللايشماني داخل البالعات في العينات المرسله في 41% من الحالات (الصور 1,6). وفي 46% من العينات المحالة يوجد الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي (الصور 2,3,4,5). وفي 38% من الحالات المحالة, ظهر الشكل اللايشماني متواجدا في نفس العينة في كلا الواسطين داخل وخارج الخلية. في حين أن ظهور الشكل اللايشماني في العينات المحالة بالمجمل كان بنسبة 49% من الحالات.

### المناقشة:

لقد أتى معظم من قاموا باستقصاء اللايشمانيا على ذكر الطريقة المجهرية لتحري اللايشمانيا في دراساتهم. وقد اعتمدوا على استقصاء وجود جسيمات LD داخل الخلايا البالعة كدليل على الإصابة بالمرض. وفي حقيقة الأمر, وبالعودة إلى الجدول الثالث فقد وجدنا أن الشكل اللايشماني يتواجد في الأوساط خارج الخلية بنسبة 46% من العينات المحالة وهذا بطبيعة الحال يزيد عن 41% من الحالات التي وجدنا فيه جسيمات LD داخل الخلايا البالعة. من خلال ذلك فمن الواضح أن هؤلاء الباحثين أعلاه قد فوتوا عددا لا بأس به من الحالات حين اعتبرت على أنها سلبية كاذبة. تثبت الصور المرفقة (2,3,4,5) تواجد الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي. من السهل استقصاء وجود الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي من قبل الفنيين دون الحاجة إلى جهد كبير و أجهزة معقدة لتحريه. إن تحري الشكل اللايشماني في الأوساط خارج الخلية سوف لن يزيد فقط من درجة حساسية الطريقة المجهرية وإنما سوف يزيد من خصوصيتها أيضا. فمن خلال



التأكيد على الحالات الـ 38% التي اكتشف فيها تواجد الشكل اللايشماني في الوسط داخل وخارج الخلوي في نفس الوقت, فان هذا يرفع من الخصوصية. (عد إلى الجدول الثالث).

لقد أضاف بحثنا من خلال استقصاء الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي ما يقدر بزيادة 5% على حساسية الاختبار المجهرية ونسبة إضافية أكبر على خصوصية الاختبار.

بالعودة إلى الجدول الأول والصور (1,2,3,4,5,6) المرفقة, فمن الواضح أن هنالك ثلاثة هيئات مختلفة للشكل اللايشماني, الهيئة المستديرة, الهيئة البيضوية والهيئة المغزلية. وعندما يتم استقصاء الشكل اللايشماني في داخل الخلايا البالعة أو في الأوساط خارج الخلوية, علينا أن نأخذ بعين الاعتبار تواجد أي من هذه الهيئات للأشكال اللايشمانية. توضح القيم في الجدول الأول أن كلا من الشكلين البيضوي والمغزلي يتواجدان بمقدار أكثر في كل من الوسط داخل الخلوي والوسط خارج الخلوي وبنسبة 43%. ونادرا ما يشاهد الشكل الدائري بنسبة (5%) داخل او خارج الخلية البالعة ( انظر الصورة 2). وان القدرة على تمييز والاستدلال على تلك الأشكال المختلفة سوف يضيف قيمة ذات شأن لكل من حساسية وخصوصية الاختبار المجهرية.

ومن خلال الاستناد إلى شكل الكروماتين داخل الشكل اللايشماني (الجدول الثاني) والصور (3,4,5) قمنا بتصنيف أشكال الكروماتين إلى النماذج التي تم ذكرها في الجدول. توضح الصور (3,4,5) انتشار الكروماتين الرفيع الناعم في الجزء المركزي داخل الشكل اللايشماني, إلا انه عندما يصبح الكروماتين أكثر كثافة فانه يختار توضعاً قظيباً. تواجد كلا الشكلين بنفس النسبة وهي نسبة (49%) من الحالات. وهنالك حالة مهمة أخرى ظهرت وهي وجود الكروماتين وحيداً مع اختفاء الهيولى. هذه الظاهرة محدودة فقط في الأوساط خارج الخلوية حيث لم ترى في الأوساط داخل الخلوية في البالعات. دعيت هذه الأشكال (أشكال لهب الشمعة) كمسمى عام (الصور 3,4).

يبدو أن لهذا الشكل الكروماتيني علاقة بالدورة الحياتية للشكل اللايشماني. إلا أن ظهور الشكل اللايشماني في الأوساط خارج الخلوية بنسبة 46% وهي أكثر من 41% والتي هي نسبة تواجد الأشكال اللايشمانية داخل الخلية ( انظر الجدول الثالث) هو تواجد يدل على أن اللايشماني في الإنسان ليست فقط طفيلي داخل خلوي مجبر (1) خلافاً لما جاءت به الدراسات السابقة.

عند تطبيق طريقة جديدة في العمل المخبري فان بعض أهم القواعد هي:

أولاً: ينبغي أن تكون قابلة للتطبيق بسهولة من قبل الفنيين العاملين في الاختصاص.

ثانياً: ينبغي للطريقة أن تكون رخيصة من حيث تكلفتها (7).

إن ما أضفناه إلى الطريقة المجهرية قد استوفى كلتا القاعدتين بالشكل الأفضل.

وإننا نوصي بإضافة الاعتبارات التالية إلى الطريقة المجهرية في تحري اللايشماني وان يتم تطبيقها:

\*ابحث عن الشكل اللايشماني ليس فقط في الوسط داخل الخلوي وإنما في الوسط خارج الخلوي أيضاً.

\*قم بالتعرف إلى الصور المجهرية للأشكال اللايشمانية المختلفة وابتحث عنها في داخل الخلية وفي خارجها.

\*عرف نفسك بتوزع الكروماتين داخل الشكل اللايشماني كما وتعرف إلى شكل ( لهب الشمعة).  
من خلال هذه التوصيات فان دراستنا قد أضافت ما معدله 20% من الحساسية وزيادة في الخصوصية  
للطريقة المجهرية مما يجعلها اكثر منافسة للطرق الأخرى في استقصاء اللايشماني مما يجعلها بحق  
الطريقة الأمثل في تشخيص اللايشماني.

### **وبالخلاصة:**

لقد وضحت الدراسات السابقة الخاصة بمرض اللايشماني عموما و باللايشماني الجلدية على وجه الخصوص  
أن القدرة على تحري الشكل الطفيلي بواسطة اللطاخة المجهرية محدودة بنسبة لا تتجاوز 30% من حالات  
الإصابة المؤكدة. تتحرى الطريقة المجهرية وجود جسيمات ( LD ) وهي جسيمات ( لايشمان دونوفان)  
داخل الخلية البالعة المصابة. إن طريقتنا في تبيان المظاهر المختلفة للشكل اللايشماني وتحديد موضعه في كل  
من الوسط داخل الخلوي والوسط خارج الخلوي للجلد المصاب قد أضاف لحساسية الاختبار للطريقة  
المجهرية التقليدية ما يقرب من 20%. هذا إضافة إلى الزيادة التي طرأت على الخصوصية. وهذا جعل  
القدرة التشخيصية للايشماني الجلدية ترتفع إلى نسبة 50% من حالات الإصابة التي تم تشخيصها سريريا.  
مما يؤهل طريقة اللطاخة المجهرية لتكون طريقة ذات قدرة تنافسية افضل مقارنة بالطرق الأخرى.

### **Images:**

Image (1): See the intra cellular amastigotes within the macrophage with (1) the oval shape appearance. (X 1000).

Image (2): See the extra cellular amastigote in the round shape (X 1000).

Image (3): See the three different shapes of the amastigotes according to the chromatin features:

(1) The chromatin is centrally localized smooth and spreading in an oval shape amastigote. (2) The chromatin is condensed, polarized in spindle shape amastigote. (3) The candle flame condensed chromatin with the cytoplasm loss. (X 1000)

Image (4): See the extra cellular amastigotes according to their A- shapes: (1) Oval shape. (2) Spindle shape. B- Chromatin features: (1) Smooth uncondensed and spreading. (2) Condensed and polarized. (3) Candle flame shape. (X1000)

Image (5): See the extra cellular amastigotes according to their A- shapes: (1) Oval shape. (2) Spindle shape. B- Chromatin features: (1) Smooth uncondensed and spreading. (2) Condensed and polarized. (X1000).

Image (6): See the round shape intra cellular amastigote (1) (X 1000).

Image (7): See the extra cellular amastigote (X 400)

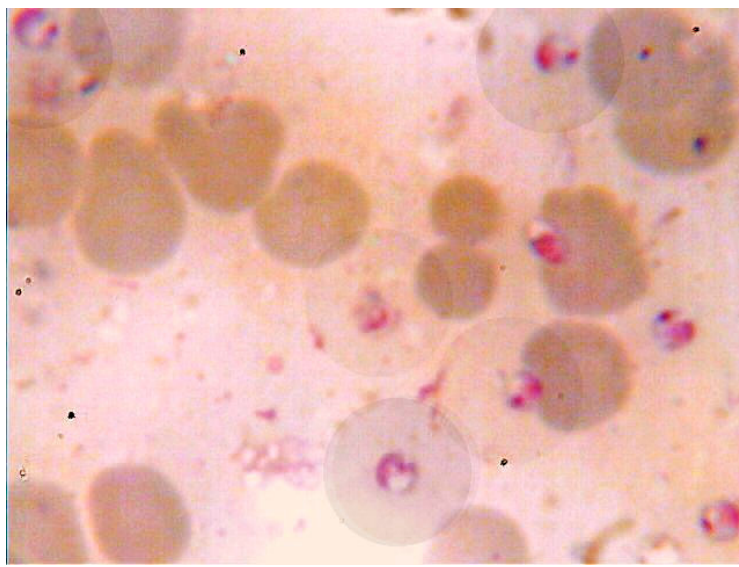
## **References:**

- 1- *Sharquie KE, Hassen AS, Hassan SA, Al-Hamami IA. Evaluation of diagnosis of cutaneous leishmaniasis by direct smear, culture and histopathology. Saudi Med J. 2002 Aug;23(8):925-8.*
- 2- Mirzabeigi M, Farook U, Baraiak S, Dowdy L, et-al. Reactivation of dormant cutaneous Leishmania infection in a kidney transplant patient. *J Cutan Pathol.* 2006 Oct;33(10):701-4.
- 3- Caryn Bern, James H. Maguire, Jorge Alvar. Complexities of Assessing the Disease Burden Attributable to Leishmaniasis. *PloS Negl Trop Dis.* 2008 October, 2(10):e313.
- 4- Faber WR, Oskam L, Van Gool T Kroon NC, Knecht-Junk, et-al. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jul;49(1):70-4.
- 5- Esther Bensoussan, Abdelmajeed Nasereddin, Flory Jonas, Lionel F. Schnur, Charles L. Jaffe. Comparison of PCR Assays for Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2006 April; 44(4): 1435–1439
- 6- Author: Conjivaram Vidyashankar, MD, Coauthor(s): Ruchir Agrawal, MD, Editors: Gary J Noel, MD, Et-al. Leishmaniasis. *E-Medicine Specialties.* Last Updated: February 27, 2006.
- 7- Michael L. Bishop, Janet L. Duben-Von Laufen, Edward P. Fody. *Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations.* 1<sup>st</sup> ed. J. B. Lippincott Company; 1985. P. 71-75

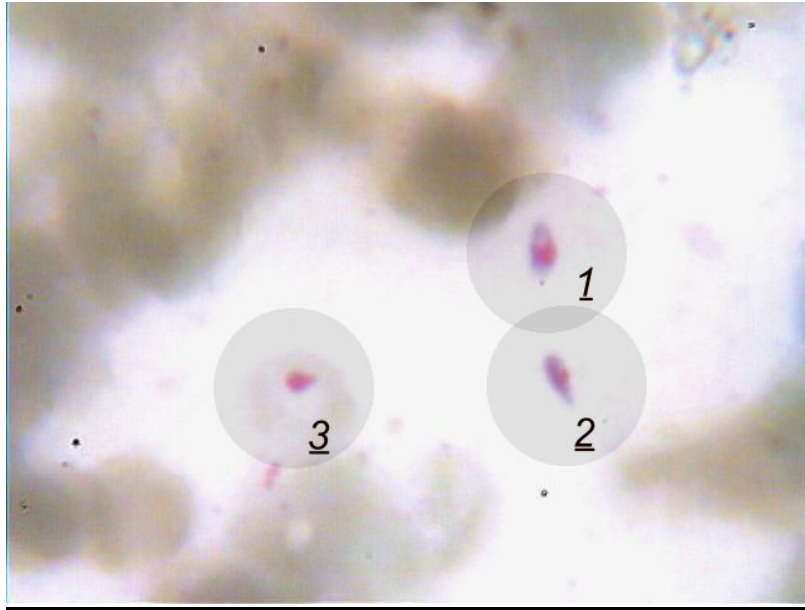
الصور المجهرية للبحث: دراسة خلوية مورفولوجية للأشكال المختلفة التي يظهر فيها الشكل اللايشماني في اللايشمانيا الجلدية.



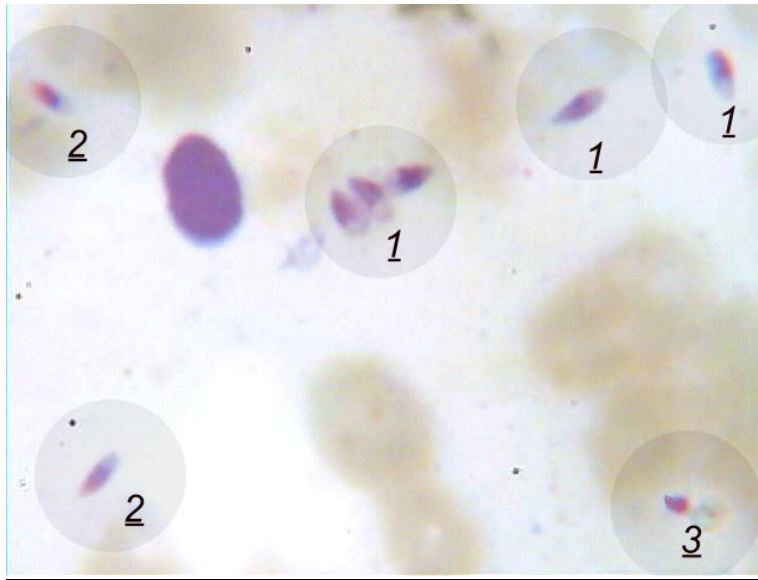
الصورة (1)



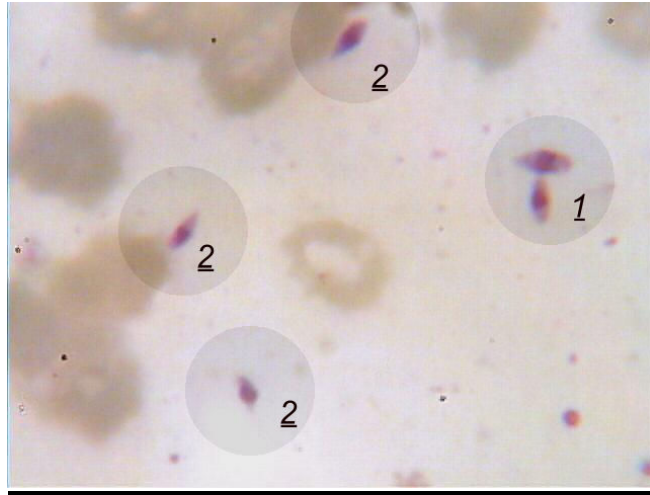
الصورة (2)



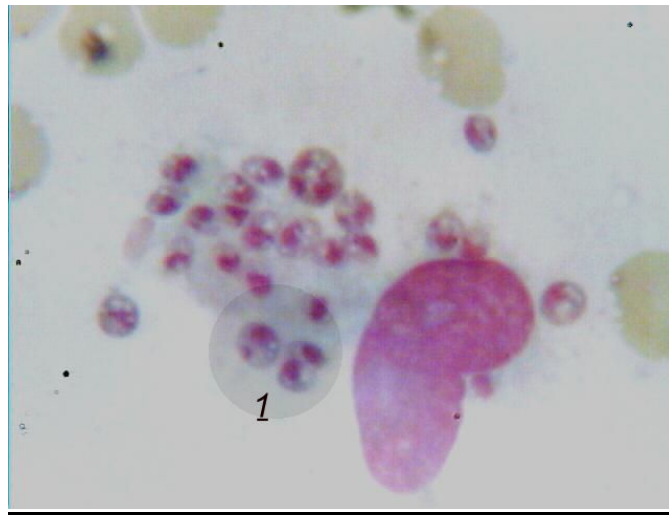
الصورة (3)



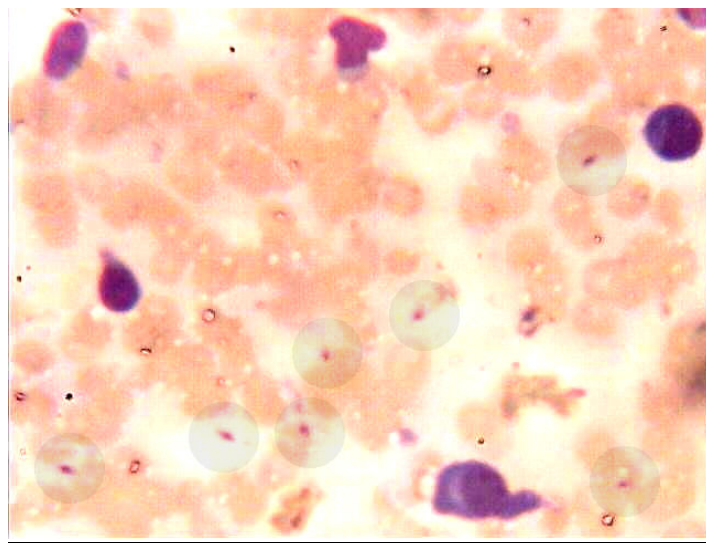
الصورة (4)



الصورة (5)



الصورة (6)



الصورة (7)

### 3- الطريقة المجهرية لتشخيص اللايشمانيا الجلدية

#### خلاصة البحث:

مقدمة وأهداف البحث: إن اللايشمانيا الجلدية تنتشر بشكل سريع في الشرق الأوسط وهناك بوئر جديدة تكتشف باستمرار وعليه فمن الضرورة بمكان إيجاد طرق تشخيصية مناسبة سهلة الإجراء, رخيصة التكاليف و ذات حساسية مرتفعة تساعد في تشخيص الإصابات باللايشمانيا الجلدية بغية علاجها. إن الطريقة المجهرية التقليدية وعلى الرغم من أنها تعتبر الطريقة المرجعية لا يزال

يعوزها الحساسية المرتفعة حيث لا يمكنها تحري أكثر من 70% من الحالات الإيجابية. يهدف البحث إلى تطوير هذه الطريقة المجهرية لكي تتمكن من تحري جميع الحالات الإيجابية لللايشمانيا الجلدية. طرائق العمل: درست خمسون حالة إصابة بشرية من بينها ثلاث وأربعون إصابة عند الذكور وسبع حالات عند الإناث حيث تم اخذ عينات مجهرية من مفرزات الإصابة الجلدية وفقا لما يلي:

في حالة الآفة الرطبة الحاوية على مفرزات, يتم اعتصار المفرزات على الشريحة الزجاجية بشكل رقاقة رفيعة ومن ثم تجفف وتلون بملون رايت. أما في حالة الآفة الجافة فانه يلجا إلى استخدام فرشاة الأسنان وذلك بتمريرها على سطح الآفة حيث توضع العوالق على الشريحة وتلون بنفس الطريقة السابقة. تم اللجوء للبحث عن وجود أية جسيمات أو أشكال مجهرية غير مألوفة والتي من الممكن أن يكون لها دلالة تشخيصية.

تم الاستعانة باستخدام التصوير المجهرى للجسيمات والأشكال الغريبة المفترضة وتحديدتها وصنفت وفقا لنسبة وجودها بين المحضرات المختلفة في جداول خاصة.

النتائج: تنتشر الخلايا أحادية النواة ذات الذيل في محضرات اللايشمانيا الجلدية بنسبة (98%) و يترافق وجودها مع جسيمات LD في 50% من الحالات المدروسة. بينما تنتشر العناصر المضلعة متعددة الأشكال والأشكال الكروية في محضرات اللايشمانيا الجلدية بنفس النسبة وهي (60%) و يترافق وجودها بنفس المقدار مع جسيمات LD في 24% من الحالات المدروسة. و تنتشر في محضرات اللايشمانيا الجلدية الأشكال المشوكة الصغيرة بنسبة (76%) و يترافق وجودها مع جسيمات LD في 26% من الحالات المدروسة. في حين أن انتشار الأشكال المشوكة الكبيرة فتكون بنسبة (80%) و يترافق وجودها مع جسيمات LD في 28% من الحالات المدروسة. وأما أشكال لهب الشمعة فتنتشر بنسبة (40%) و يترافق وجودها مع جسيمات LD في 21% من الحالات المدروسة.

المناقشة: يمكن الاستعانة بهذه الأشكال والعناصر المجهرية المكتشفة في تشخيص الإصابة باللايشمانيا الجلدية خصوصا في تلك الحالات التي تختفي فيها جسيمات ( LD ) كليا من المحضرات. إن تواجد هذه



الأشكال المتعضية المتنوعة وتترافقها بنسب مختلفة مع وجود جسيمات LD بالتلوين المجهرى هو دليل مؤكد عن أن وجود الإصابة باللايشمانيا الجلدية يترافق مع ظهور هذه المتعضيات وبالتالي يمكن اعتبارها علامات تشير للإصابة. يقترح لإجراء التشخيص المجهرى الاستناد إلى عدم الاكتفاء بالرؤية المجهرية لنوع واحد محدد من هذه المتعضيات وإنما الاستناد على الأقل إلى وجود ثلاث أو أكثر في المحضر المخبري لتأكيد الإصابة وذلك في حالة عدم وجود جسيمات LD أما في حالة وجود جسيمات LD فيكتفى برؤيتها وحدها. يمكن القول أن هذه الدراسة قد أفادت في رفع حساسية الطريقة المجهرية التقليدية لتحري الطفيلي إلى مائة بالمائة 100% إضافة إلى زيادة عالية في الخصوصية.

### مقدمة وهدف البحث:

تعتبر منطقة البحر الأبيض المتوسط من المناطق الأكثر شيوعا في العالم التي تستوطنها اللايشمانيا الجلدية (1,2,3). صنفت هذه اللايشمانيا وفقا إلى مناطق انتشارها إلى نوعين: لايشمانيا العالم القديم: والتي تضم أفغانستان, الهند, باكستان ومنطقة البحر الأبيض المتوسط متضمنة سوريا وجنوب تركيا, ولايشمانيا العالم الجديد وتستوطن دول أمريكا الجنوبية (1, 3). هنالك ما ينفو عن مليوني إصابة جديدة للايشمانيا الجلدية في كل عام (4) إضافة إلى أن أكثر من 350 مليون إنسان يمكن أن يكونوا عرضة للإصابة بالمرض (5). لذلك فإن هنالك ضرورة لإيجاد طرق تشخيصية مناسبة ذات حساسية مرتفعة تساعد في تشخيص الإصابات باللايشمانيا الجلدية بغية علاجها.

تعتبر طريقة القراءة المجهرية المباشرة لمفرزات الآفة الجلدية من ابسط الطرق المستخدمة لتحري الإصابة وهي الطريقة المرجعية الأمثل وفقا لكثير من المراجع (5,6,7). تتحرى هذه الطريقة وجود جسيمات (LD) داخل الخلايا البالعة أو العرطلة متعددة النوى أو خلايا لانغرهانس الجلدية (8). إن جسيمات (LD) ماهي إلا الأشكال اللايشمانية للطفيلي التي تبدو داخل هيولا هذه الخلايا المذكورة بشكل كروي أو مغزلي بأبعاد تقارب 2-4 ميكرون وتحتوي على نواة (6). يعتمد مبدأ التشخيص المجهرى على رؤية هذه الجسيمات داخل الخلية وان وجود هذه الجسيمات يؤكد التشخيص في حين أن غيابها من المحضر ينفي التشخيص. على الرغم من بساطة هذه الطريقة وسهولتها فإنها تبقى ناقصة الحساسية وهي في احسن أحوالها قادرة على كشف مالا يزيد عن 70% من حالات اللايشمانيا الجلدية مما يعني وجود 30% من حالات الإصابة التي تعجز الطريقة المجهرية عن تحريها.

إن الهدف من هذه الدراسة هو البحث في تحري إصابات اللايشمانيا الجلدية بالطريقة المجهرية التقليدية عند الثلاثين بالمائة 30% المتبقين من المصابين والذين لا تظهر لديهم مجهريا جسيمات (LD) داخل الخلية المشخصة للآفة.

### طرق العمل:

تمت دراسة خمسين حالة إصابة من بينها ثلاث وأربعون إصابة عند الذكور وسبع حالات عند الإناث ممن تقدموا لاختبار اللايشمانيا بين تاريخ 11-5-2006 و 18-7-2008

لجا في هذه الدراسة إلى اخذ عينات مجهرية من مفرزات الإصابة الجلدية لما تم تشخيصه سريريا بواسطة استشاريي الأمراض الجلدية على انه لايشمانيا جلدية وفقا لإحدى الآليتين :

1- في حالة الآفة الرطبة الحاوية على مفرزات, يتم اعتصار المفرزات على الشريحة الزجاجية بشكل رقاقة رقيقة ومن ثم يتم تجفيفها بالهواء وتلوينها بملون رايت. يؤخذ عادة من كل افة شريحتان .

2- أما في حالة الآفة الجافة فانه يلجا إلى استخدام فرشاة الأسنان وذلك بتمريرها على سطح الآفة بعد نزع جزء من البثور الجلدي ومن ثم توضع هذه العوالق على الشريحة وتلون بنفس الطريقة السابقة(5).

في القراءة المجهرية لجانا للبحث عن وجود أية جسيمات أو أشكال مجهرية غير مألوفة في المحضرات الدموية أو الجلدية والتي من الممكن أن يكون لها دلالة تشخيصية في حال تكرار ظهورها بين المحضرات المختلفة للآفة.

تم الاستعانة باستخدام التصوير المجهرى للجسيمات والأشكال الغريبة المفترضة وتحديدها ومن ثم لجا إلى تصنيف هذه الجسيمات والأشكال المكتشفة وفقا لنسبة وجودها بين المحضرات المختلفة في جداول خاصة.

### النتائج:

يبين الجدول (1) تعداد وتواجد الحالات التي تظهر فيها الأشكال الغريبة ونسبة تواجدها المئوية بين كامل الحالات:

عدد الحالات الكلي	الخلايا أحادية النواة ذات الذيل	العناصر المضلعة متعددة الأشكال	الأشكال الكروية 2-7 ميكرون	الأشكال المشوكة الصغيرة الصغيرة >12 ميكرون	الممشوقات الكبيرة <14 ميكرون	لهب الشمعة >5 ميكرون
50	49	30	30	38	40	20
النسبة المئوية	98%	60%	60%	76%	80%	40%

يبين الجدول (2) ترافق تواجد الأشكال الغريبة بتواجد جسيمات LD (الأشكال اللايشمانية) في نفس المحضر:

مقدار الترافق مع جسيمات LD	الخلايا أحادية النواة ذات الذيل	العناصر المضلعة متعددة الأشكال	الأشكال الكروية 2-7 ميكرون	الأشكال المشوكة الصغيرة الصغيرة >12 ميكرون	الممشوقات الكبيرة <14 ميكرون	لهب الشمعة >5 ميكرون
50/25	50/12	50/12	50/12	50/13	50/14	50/11
النسبة المئوية	50%	24%	24%	26%	28%	22%

من خلال الجدول (1) المرفق يتبين انه قد تم في المحضرات المجهرية المأخوذة من مواقع الآفة اكتشاف أشكال متميزة قد ترافق تواجدها مع ظهور الآفة بنسب تزيد عن 50% من حالات الإصابة وهي تختلف بشكل متميز عن المكتنفات الدموية كالكريات الحمراء والبيضاء المتنوعة وعن المكتنفات النسيجية الجلدية كالخلايا المصورة لليف والألياف التي تظهر في الحالات الطبيعية.

نقدم وصفا لهذه المكتنفات بحسب شكلها المجهرى بعد التلوين بملون رايت وبتكبير (x 1000):

1- **الخلايا أحادية النواة ذات الذيل:** تنتشر هذه الخلايا في محضرات اللايشمانيا الجلدية بنسبة مرتفعة (98%) (الصورة 1) كما يبينه الجدول (1). إلا أن تركيزها في المحضرات المختلفة يختلف على ما يبدو بحسب المرحلة الزمنية التي مرت على الإصابة بالأذية. تبدي هذه الخلايا على العموم حجما يقارب حجم الخلية اللمفاوية 7-12 ميكرون كما وتتميز بوجود نواة وحيدة كثيفة الكروماتين تشغل أكثر من 50% من حجم الخلية وأما الهيولى فهي تبدو زرقاء متجانسة غير محببة تبدي تأنفا قطبيا بحيث تظهر النواة مستقطبة في الجانب الآخر. وعلى ما يظهر فان هذه الخلايا بعضها يميل إلى تطاول الذيل الهيولي حيث قد يصل طوله إلى 20 ميكرون أو أكثر في بعض الأحيان (الصورة 2) مع تراجع في حجم النواة إلى حجم 5 ميكرون تقريبا . وفي المجمل فانه لا يكاد يرى محضر مأخوذ من حالات الإصابة باللايشمانيا الجلدية إلا ويرى مترافقا مع وجود هذه الخلية المتميزة بأشكالها المنوه عنها. تظهر كل من الصورة (1 و2) هذه الخلايا وفق تنوعها الشكلي مع ضرورة التأكيد هنا في الصورتين على وجود الأشكال اللايشمانية المترافقة وذلك كدليل تأكيدي حتى لا يطرأ لبس في التشخيص بالإصابة.

2- **العناصر المضلعة متعددة الأشكال:** يتراوح حجم هذه المضلعات بين 3-8 ميكرون وتظهر بأشكال ذات أضلع متعددة تشبه في شكلها فصوص الكريات البيضاء المعتدلة مما قد يجعلها تلتبس تشخيصيا مع أشكال المفصصات المتخرجة. إلا أن المتمعن في المحضرات (الصورة 3) يرى أن هذه المضلعات تتواجد بصرف النظر عن وجود أو غياب الكريات المفصصة في المحضر وهي أيضا تترافق أحيانا مع وجود الأشكال اللايشمانية (جسيمات LD) بنسبة 24% من حالات وجودها كما يبينه الجدول (2) يأخذ المضلع اللون العاتم جدا الكثيف ولا يبدو محاطا بالهيولى (الصورة 3).

3- **الأشكال الكروية:** هي أشكال مستديرة كثيفة غير محاطة بأية هيولى ذات أبعاد تتراوح من 3 ميكرون إلى 8 ميكرون (الصورة 4). تظهر هذه الأشكال في 60% من الحالات المدروسة و تترافق مع وجود الأشكال اللايشمانية بنسبة 24% من الحالات الجدول (2).

4- **الأشكال الممشوقة الصغيرة:** وهي عبارة عن ممشوقات تشبه من حيث شكلها إلى حد كبير الأشكال الممشوقة لطفيلي اللايشمانيا (يبين الشكل 1 المظاهر المختلفة لهذا المتعضي كما تم جمعها من المحضرات المختلفة) فهي تتكون في الأغلب من نواة بيضوية صغيرة كثيفة الكروماتين ويمتد من

طرفها الآخر ذيل متطاوول يختلف في طوله من متعضي إلى آخر وتظهر هذه الاشكال في المحضرات بنسبة 76% في الحالات المدروسة ( الجدول 1) وتترافق مع الأشكال اللايشمانية في 26% من الحالات ( الجدول 2).

5- الأشكال الممشوقة الكبيرة: هي تشبه الممشوقات الصغيرة من حيث الشكل إلا أن لها حجوما ضخمة تصل إلى 20-30 ميكرون ( الصورة 6,5) وتظهر بنسبة 80% في الحالات المدروسة ( الجدول 1) وتترافق مع الأشكال اللايشمانية في 28% من الحالات ( الجدول 2).

6- أشكال لهب الشمعة: وهي عبارة عن كتلة كروماتينية تأخذ شكل لهب الشمعة ذات ذيل قصير ناتئ ويتراوح حجمها من 2-4 ميكرون ( الصورة 6) وهي تظهر بنسبة 40% في الحالات المدروسة ( الجدول 1) وتترافق مع الأشكال اللايشمانية في 22% من الحالات ( الجدول 2).

### المناقشة والاستنتاج:

تمثل هذه الأشكال المتعضية علامات فارقة يمكن الاستعانة بها في تشخيص الإصابة باللايشمانيا الجلدية خصوصا في تلك الحالات التي تختفي فيها جسيمات ( LD ) كليا من المحضرات بحيث لا يكون بالإمكان الاستدلال على الإصابة بالبحث عن هذه الجسيمات وفقا للطريقة المجهرية المرجعية التي لا يزال يؤخذ بها عالميا. فهناك ما لا يقل عن 30% من الحالات المؤكدة التي لوحظ فيها اختفاء كلي للأشكال اللايشمانية ( أشكال جسيمات LD) مع اختفاء للخلايا البالعة التي تحملها. ويظهر أن المرض باللايشمانيا الجلدية في أحد مراحله المتقدمة يترافق مع اختفاء كلي لهذه الجسيمات وهذا ما أثبتته الدراسة لدينا إضافة إلى الكثير من الدراسات العالمية(6). ونرى أن الأمر لا يعود إلى ضعف في حساسية الطريقة المجهرية التقليدية في تحري هذه الجسيمات وإنما يعود إلى اختفاء حقيقي لهذه الجسيمات خلال مراحل تقدم الآفة المرضية خصوصا وأنه لوحظ من الناحية السريرية أن هذا الاختفاء في الجسيمات يترافق دائما مع بقاء الأعراض السريرية المرضية للآفة من وجود البؤرة المرضية ولكن مع ميول الآفة للتندب . ( هذا الموضوع يتطلب دراسة فعلية لتطور المرض ومراقبة اختفاء الأشكال اللايشمانية) مع ترقى الحالة المرضية.

إن تواجد هذه الأشكال المتعضية المتنوعة وترافقها بنسب مختلفة مع وجود جسيمات LD بالتلوين المجهرية هو دليل مؤكد عن أن وجود الإصابة باللايشمانيا يترافق مع ظهور هذه المتعضيات وبالتالي فمن الممكن استخدامها كوسيلة تشخيصية مجهرية تكشف الإصابة باللايشمانيا الجلدية بطريقة تشابه طريقة البحث عن جسيمات LD ( الأشكال اللايشمانية). حيث يمكن الاستنتاج بان هذه المتعضيات قد تواجدت في مواقع الأذية كنتيجة لوجود الآفة المرضية وهي طفيلي اللايشمانيا وبصرف النظر عن اصل ومنشأ هذه المتعضيات ( وهي تحتاج إلى دراسة عميقة لاستبيان اصل المتعضيات ينبغي إجراؤها) .

فالأمر المؤكد هو أن هذه المتعضيات لا تتطابق من الناحية الشكلية مع أي من المكونات الحية الخلوية أو غير الخلوية المعروفة الاعتيادية التي توجد في الدم أو في النسيج تحت الجلدية. وباعتبار انه لا يزال هنالك احتمال أن تكون أي من هذه المتعضيات أو بعضها مترافقة في ظهورها مع آفات مرضية أخرى لم يجر التعرف على ترافقها معها وحتى يثبت أن ظهور هذه الأشكال حصرية في حالة اللايشمانيا فانه يقترح لإجراء التشخيص المجهرى الاستناد إلى النظام التالي: عدم الاكتفاء بالرؤية المجهرية لنوع واحد محدد من هذه المتعضيات وإنما الاستناد على الأقل إلي وجود ثلاث أو أكثر في المحضر المخبري لتأكيد الإصابة وذلك في حالة عدم وجود جسيمات LD أما في حالة وجود جسيمات LD فيكتفى برؤيتها وحدها. فعلى سبيل المثال ينبغي إما رؤية كل من الخلايا أحادية النوى مترافقة مع الجسيمات المضلعة و الأشكال الممشوقة الصغيرة, أو الخلايا أحادية النوى مترافقة بالأشكال الكروية و أشكال لهب الشمعة وهكذا ... من اجل أن يكون هنالك تشخيص مؤكد للإصابة باللايشمانيا الجلدية.

### وبالخلاصة:

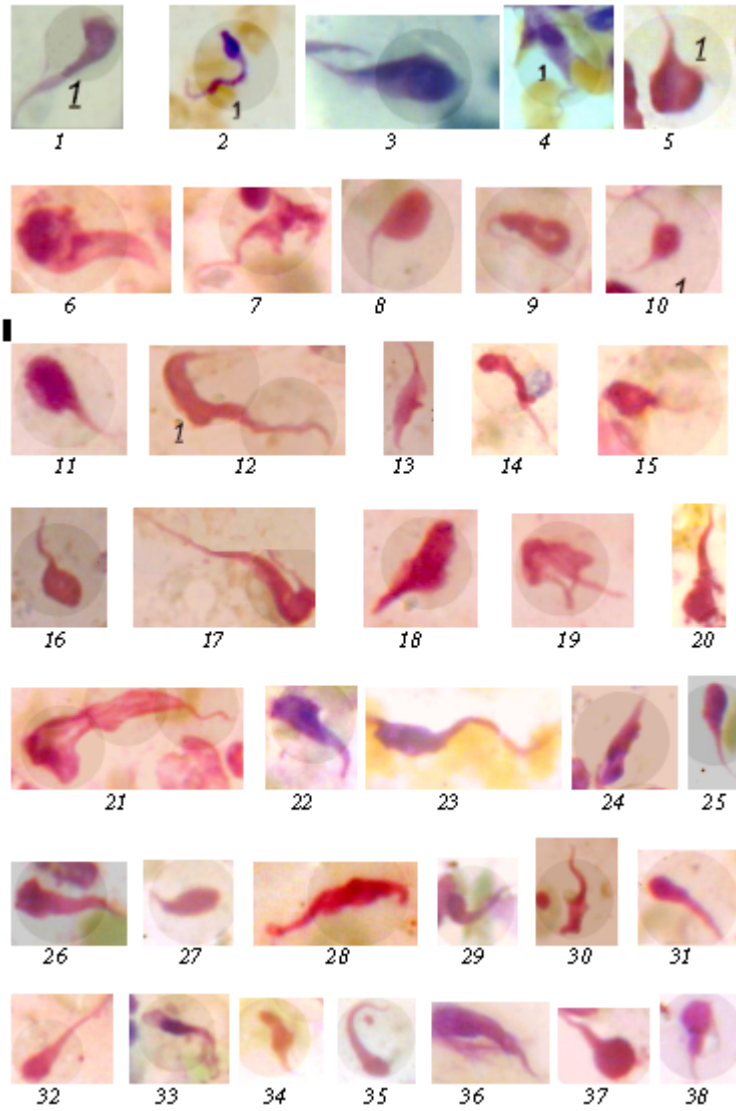
لقد أفادت هذه الدراسة في رفع حساسية الطريقة المجهرية التقليدية لتحري الطفيلي إلى مائة بالمائة 100 % في جميع الحالات التي تم التشخيص فيها سريريا وأحيلت للتشخيص المجهرى وهي كما هو واضح نسبة مرتفعة جدا ومنافسة بل وتفوق أية طريقة تشخيصية أخرى بما فيها الطرق المناعية المتنوعة. إضافة إلى أن هذه الطريقة تتميز بدقتها المرتفعة وخصوصيتها العالية خصوصا مع وجود مكتنفات وأشكال متعضية متنوعة تصل إلى أكثر من ستة أشكال يمكن تحريها في المحضر المجهرى مما يجعل الخصوصية في هذه الحالة عالية جدا كلما زاد عدد وأنواع الأشكال المرئية في المحضر. ومن ناحية أخرى فان ما يميز هذه الطريقة هي بساطتها وسهولة إجرائها دون أية تعقيدات مع رخص تكاليف إجرائها. كل ذلك يحدو إلى التوصية باستخدام الطريقة المجهرية وفقا للتعليمات التي تمت إضافتها في هذا البحث وهي: الاستناد على الأقل في الرؤية المجهرية إلى ثلاثة أو أكثر من بين الأشكال المتعضية المكتشفة وهي الخلايا أحادية النواة ذات الذيل والعناصر المضلعة متعددة الأشكال والأشكال الكروية و الأشكال الممشوقة الصغيرة و الأشكال الممشوقة الكبيرة و أشكال لهب الشمعة في المحضر المخبري الذي لا تظهر فيه جسيمات LD أما عند ظهور جسيمات LD فيكتفى برؤيتها بحيث تعتبر هذه الطريقة وبجدارة افضل الطرق في تحري اللايشمانيا الجلدية.

## **References:**

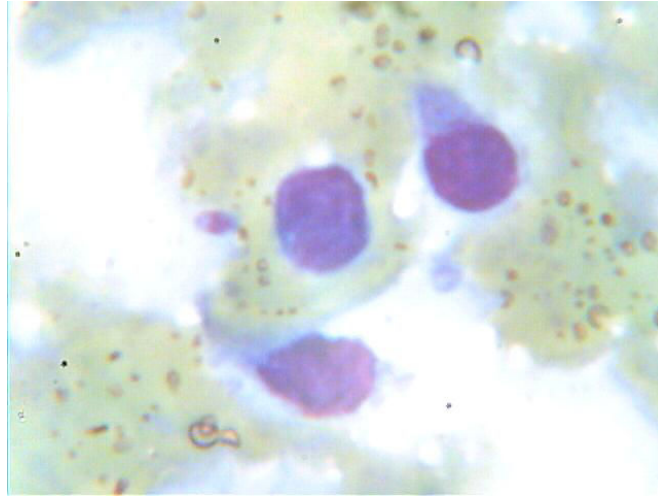
- 1- Mohammed Wael Daboul, DDS, MSc, MT(ASCP). Is the Amastigote Form the Only Form Found in Humans Infected With Cutaneous Leishmania? January 2008 \_ Volume 39 Number 1 \_ LABMEDICINE. DOI: 10.1309/F0LPBC27FEDQA7RQ
- 2- Hechmi Louzir, Peter C. Melby, Afif Ben Salah, et al. Immunologic Determinants of Disease Evolution in Localized Cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania major*. *The Journal of Infectious Diseases* 1998;177:1687–95
- 3- Laila Nimri, Radwan Soubani, et al. *Leishmania* species and zymodemes isolated from endemic areas of cutaneous leishmaniasis in Jordan. *Kinetoplastid Biology and Disease* 2002, **1**:7
- 4- Noris Rodriguez,1,a Brian N. Bailey, et al. Radical Cure of Experimental Cutaneous Leishmaniasis by the Bisphosphonate Pamidronate. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:138–40
- 5- Khawer Saleem, Bushra Ayaz\* and Altaf Shaikh\* HISTOLOGICAL GRADING PATTERNS IN PATIENTS OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS. *JCPSP* 2007, Vol. 17 (11): 650-653
- 6- 1- Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: an overview. *Journal of post graduate medicine*. Year : 2003 | Volume : 49 | Issue : 1 | Page : 50-4
- 7- 4- Faber WR, et-al. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul;49(1):70-4
- 8- Esther Von Stebut. Immunology of cutaneous leishmaniasis: the role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity. *European Journal of Dermatology*. Volume 17, Number 2, 115-22, March-April 2007.

e

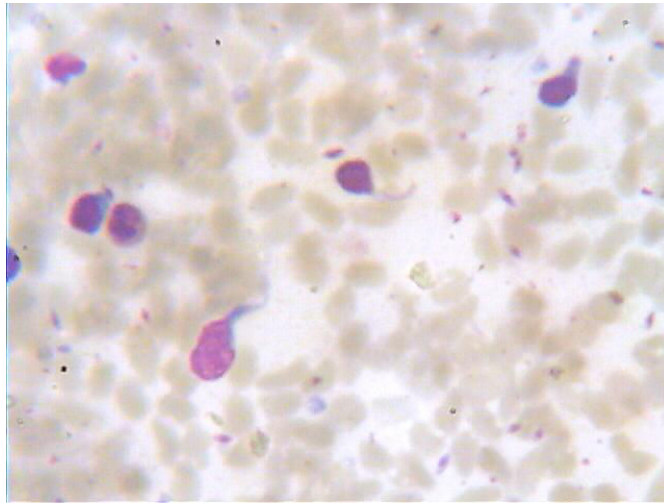
صور البحث -3- الطريقة المجهرية لتشخيص الالاشمانيا الجلدية



الشكل (1)



الصورة (1)

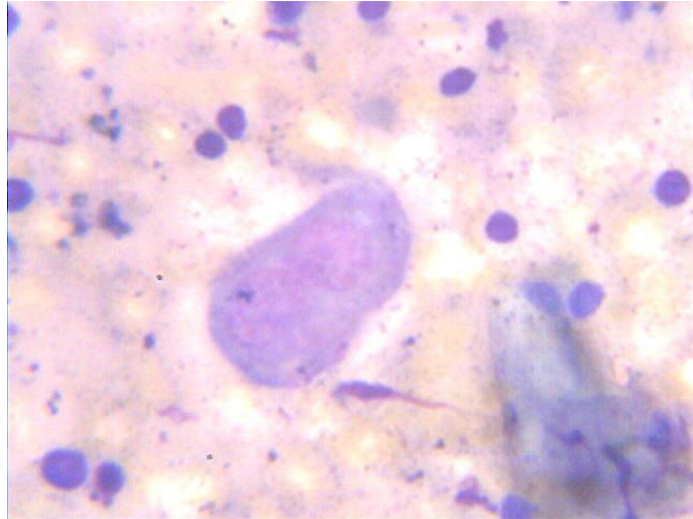


الصورة (2)

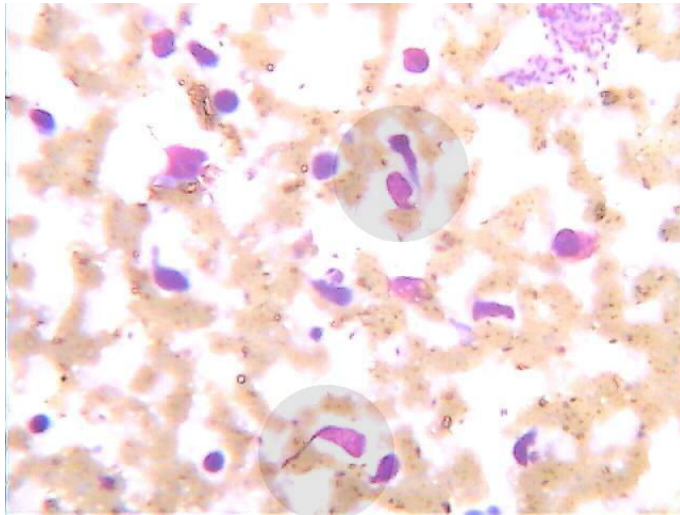


الصورة (3)





الصورة (4)



الصورة (5)



الصورة (6)

#### 4- دور الكريات البيضاء المفصصة المعتدلة في اللايشمانيا الجلدية

##### ملخص البحث:

مقدمة وهدف البحث: ان للمفصصات المعتدلة حضورا دائما اثناء العملية الامراضية للايشمانيا الا انه لم يتم التعرف يعد على الدور الذي تلعبه بشكل كامل.

طرق العمل: أجريت الدراسة على 56 حالة تم تشخيصها جميعا بالطرق السريرية على أنها لايشمانيا جلدية . استخدم في الدراسة الاختبار المجهرى وذلك من اجل تمييز المفصصات المعتدلة تحت المجهر وفقا لمعايير هي التالية : أ- يتم تقدير المفصصات ب (+++) عندما تكون هي الخلايا الغالبة تحت المجهر في موقع الافة ويكون تركيزها  $< 35\%$  من مجموع الخلايا المتواجدة بمجملها و المتضمنة للبالعات واللمفاويات. ب- التقدير (++) عندما تكون المفصصات اقل عددا من الخلايا الأخرى وتقدر بنسبة تتراوح من 10-35% من مجموع الخلايا الدفاعية المذكورة. ج- تقدير (+) عندما تكون نسبة المفصصات في المحضر المجهرى اقل من 10% من مجموع الخلايا.

النتائج: ظهرت مفصصات الفئة - أ- (+++) في 56/4 حالة و بنسبة 7% في حين أن مفصصات الفئة ب (++) كانت في 56/20 من الحالات وبنسبة 36% وكانت الزمرة ج (+) تبدو في 56/32 حالة بنسبة 57% . وقد ظهر أن المفصصات كانت تقوم بعملية البلعمة مجهريا للأشكال اللايشمانية خارج الخلية في الزمرة أ (++) فقط حيث التفتت هذه الأشكال اللايشمانية من الأوساط خارج الخلية بعد تحررها من البالعات الكبيرة المتمزقة في الانسجة المتأذية.

وبالنتيجة : فانه وفي مرحلة لاحقة في العملية المرضية للايشمانيا الجلدية, يظهر أن للكريات البيضاء المفصصة المعتدلة دورا مهما تلعبه وذلك من خلال فاعليتها في عملية البلعمة والتجزئة وهضم الشكل اللايشماني .

##### مقدمة:

هنالك تقارير عن ملايين الاصابات باللايشمانيا الجلدية في مختلف انحاء العالم. تعتبر اللايشمانيا الجلدية مرضا وبائيا في اكثر من 70 دولة. وتقدر نسبة الحوادث السنوية للإصابة بحوالي (1,500,000) حادثة إصابة(1).

هنالك تقارير عن أن الكريات البيضاء المفصصة المعتدلة تشارك في الإحاطة المبكرة بالانتانات اللايشمانية (2,3). تساهم المفصصات في المراحل المبكرة للإصابة بشكل فعال في قتل الطفيلي. لقد شوهد ارتشاح سريع ومكثف للكريات المفصصة في موقع لدغة فراشة الرمل وذلك من خلال استخدام طريقة القراءة المجهرية متعددة الاطوار الحيوية ( dynamic intravital microscopy ) واستخدام مبدا المقياس

الخلوي التدفقي (flow cytometry). تقوم الكريات المفصصة الغازية بالتقاط طفيلي اللايشمانيا مبكرا بعد عملية زرقة من قبل فراشة الرمل (4). وقد أظهرت الدراسات أن المفصصات المعتدلة تتواجد في موقع الإصابة في مكان تخرب طفيليات اللايشمانيا في الفقاريات كما بينت الدراسات ان هذه المفصصات قادرة على قتل الطفيلي في المختبرات مما يوحي ان هذه الخلايا لديها قدرة على منع الطفيلي من التكاثر. إضافة إلى ذلك, فان المفصصات يظهر أن لها دورا أساسيا في تطوير المناعة الوقائية في الجسم (5,6). وقد بين تقرير مؤخرا بان التفاعل بين البالعات الكبيرة المصابة باللايشمانيا الرئيسية (L. major) والمفصصات المصطبغة المأخوذة من فأر يحمل السلالة (C57Bl/6) قد فعلت عملية قتل الطفيلي من خلال خميرة الالستاز (elastase) المنتجة في المفصصات وكذلك العامل الورمي التاكلي (TNF $\alpha$ ) الذي تنتجه المفصصات (5). إن معظم هذه الدراسات كانت تركز على تأثير الكريات المفصصة خلال المراحل المبكرة للايشمانيا الجلدية. إلا انه وفي المراحل المتأخرة من الإصابة لم يرد أي ذكر لدور الكريات المفصصة. لقد وضحت الملامح الباثولوجية في المراحل المتأخرة من الإصابة وفقا لمعظم الدراسات المعنية باللايشمانيا الجلدية تراجعاً تدريجياً في عدد الأشكال اللايشمانية وخلاياها المبتلعة لها مما يبقي الساحات المجهرية حاوية على ارتشاحات حبيبية مكونة من لمفاويات, خلايا أشباه البشرة و خلايا متعددة النوى عرطلة. خلال هذه المرحلة فانه من الصعب أو المستحيل تحري الأشكال اللايشمانية مجهريا باستخدام طرق التلوين: الهيماتوكسيلين والايوزين أو غيمزا في المحضرات (7). وفي الآفة الجافة الحليمية, فان هنالك استعداد لتشكل ورم حبيبي بأعداد اقل من اللمفاويات وخلايا مصورية مبعثرة (8). فكما هو ملاحظ, فان الدراسات أعلاه لم تشر إلى أي ظهور مجهري للمعتدلات أو حتى إلى أي دور تقوم به خلال المراحل المتأخرة من العملية المرضية على حين انها ذكرت اختفاء الأشكال اللايشمانية دون ان تقوم بربط ذلك الاختفاء بالعامل المسبب ودون إعطاء أي تفسير لهذا الاختفاء.

إن دراستنا هذه تهدف إلى الاستقصاء المجهرى لظهور المعتدلات اضافة الى تحري فعل البلعمة الذي تقوم به الكريات المفصصة للشكل اللايشماني في انسجة الجلد المصابة عند البشر باللايشمانيا وذلك خلال مرحلة متأخرة من الإصابة .

### المواد وطرق العمل:

من خلال عملية المقارنة التي تهدف الى تحديد الدور الذي تلعبه المفصصات في مرض اللايشمانيا الجلدية فقد اجريت دراسة على 56 حالة اصابة باللايشمانيا الجلدية مشخصة سريريا بين تشرين الاول 2006 و شباط 2008 . كان 50 أي 90% من المصابين من الذكور و 6 أي 10% من الإناث. تم إجراء الدراسة باستخدام الطريقة المجهرية وذلك بعد أن تم وضع تصنيف افتراضي للمفصصات كما هو مبين: أ- الخلايا المفصصة هي ذات الأغلبية (+++) ونسبتها < 35% من مجموع الخلايا المشاهدة مجهريا في اللطاخة بما في ذلك البالعات واللمفاويات. ب- الخلايا المفصصة و التي تعد أقلية (++) في اللطاخة حيث تؤلف ما بين

10-35% من مجموع الخلايا المذكورة آنفا والمشاهدة مجهريا. ج- وعندما يكون تركيز المفصصات اقل من 10% من مجموع الخلايا السابقة فإنها تعطى الإشارة (+). اخذ من كل مريض شريحتين مجهريتين تم تلوينهما بطريقة رايت ومن ثم درستا وفقا للتصنيف السابق. جرت الدراسة على 50 حقل مجهري في كل شريحة وتم اخذ متوسط الكريات البيضاء المفصصة والمفاويات والبالعات الكبيرة في الساحة المجهرية الواحدة حيث كانت قوة التكبير مساوية (10x40).

### النتائج:

يوضح الجدول الاول نسبة ظهور المعتدلات مجهريا في جميع الحالات المدروسة وفقا للتصنيف الذي يعتمد ( النسبة المئوية لتعداد الكريات المفصصة المعتدلة بالمقارنة مع المجموع الكلي للمفصصات والبالعات الكبيرة والمفاويات المرئية مجتمعة في الشريحة المجهرية بحسب: أ- نسبة المعتدلات < 35%, ب- نسبة المعتدلات من 10-35%, ج- المعتدلات > 10%

تصنيف المعتدلات وفقا للنسبة المئوية لمتوسط تركيزها في الساحة المجهرية	< 35%	10-35%	> 10%
	(+++)	(++)	(+)
عدد حالات رؤية المعتدلات بين مجموع الحالات المدروسة	56/4	56/20	56/32
النسبة المئوية بين الحالات المدروسة	7%	36%	57%

يتبين لنا من الجدول الأول أن المفصصات تتواجد بصورة رئيسية بأعلى تركيز لها مقارنة بالخلايا الأخرى وهي المفاويات والبالعات الكبيرة فقط في 7% من الحالات التي تمت دراستها، على حين انه وفي 93% من الحالات لم تكن المفصصات هي الخلايا الأكثر تركيزا في الشرائح المجهرية. وفي 57% من الحالات، نادرا ما كانت تظهر المفصصات حيث كان تركيزها في الشريحة > 10% من مجموع الخلايا الثلاثة المختلفة.

يبرز الجدول الثاني العلاقة بين ظهور الشكل اللايشماني في اللطاخة المجهرية وتركيز المفصصات في اللطاخة: (تعداد المعتدلات/ مجموع تعداد المعتدلات، المفاويات والبالعات الكبيرة)

حالات ظهور الشكل اللايشماني	داخل الخلية	في الوسط خارج الخلوي	مختفيا تماما
		بتركيز مرتفع	
	56/23	56/4	56/29
النسبة المئوية	41%	7%	52%
وجود الكريات المفصصة	(++) او (+)	(+++)	(+)
تركيز المفصصات بالشريحة	0-35%	< 35%	> 10%

من الواضح في الجدول الثاني انه عندما يتواجد الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي بتركيز مرتفع, يزداد تركيز الكريات البيضاء المفصصة في الساحات المجهرية <35%, بينما عندما يكون الشكل اللايشماني متواجدا داخل الخلايا البالعة مع اعداد ضئيلة خارج الخلية فان عدد المفصصات في الساحات المجهرية يتناقص 10-35%. وعندما يختفي الشكل اللايشماني من الساحة المجهرية فان المفصصات تميل إلى التناقص بشكل واضح تحت المجهر >10%.

### المناقشة:

إن جميع الحالات التي تمت احالتها الى المختبر للتشخيص المجهرى كان قد تم تشخيصها سريريا من قبل خبراء استشاريين في الامراض الجلدية على انها اصابات باللايشمانيا الجلدية. وفيما يتعلق بالمرحلة المرضية للمرض ( اللايشمانيا الجلدية), تم اختيار العينات دون تعيين وفقا لتحويلها من قبل عيادات استشاري الأمراض الجلدية دون تحديد مرحلة محددة زمنية للمرض وعلى هذا فان الحالة المرضية المفترضة التي تمت دراستها يمكن ان تكون في اي وقت من الإصابة دون تعيين. لقد لجا إلى تصنيف الحالات وفقا لما أبدته الملامح السريرية والمجهرية, بمعنى انه عندما تبدي الملامح السريرية للحالة قرحة جلدية تراوح أبعادها بين 2-5 سم مع وجود نتحة رطبة مفرزة وتبدي الملامح المجهرية وجود ارتشاح في طبقات الأدمة مكونة بصورة اساسية من البالعات الكبيرة الممتلئة بالأشكال اللايشمانية, اللمفاويات والخلايا المصورة فان هذا يعني أننا في المراحل المبكرة من الإصابة. بينما عندما تبدو الآفة سريريا اصغر حجما متندبة وجافة مع وجود نتحة جافة كما تبدي الملامح المجهرية تراجعاً في عدد الأشكال اللايشمانية او اختفاءها مع البالعات التي تحملها تاركة الساحة لارتشاحات حبيبية مكونة من خلايا اشباه البشرة والخلايا العرطلة متعددة النوى وقليل من اللمفاويات وعدد من المصوريات المبعثرة (7,8) فإننا بالتأكيد نتكلم عن مرحلة متأخرة من العملية المرضية. وعلى اعتبار أن جميع الحالات المدروسة قد أبدت سريريا العلامات المرضية وتم استقصاؤها من قبل أخصائي الجلدية, فان هذا يعني انه لا يمكن أن تكون مثل هذه الإصابات في المراحل المبكرة جدا للتعرض للايشمانيا (كما تم تقديمه في الدراسات 2,3,4) لانه لا تظهر العلامات السريرية في المراحل المبكرة جدا من الإصابة بعد أن تقوم فراشة الرمل بزرق الطفيلي في الجلد مباشرة كما أجمعت عليه معظم الدراسات (7,8) وبالتالي فان الفعاليات التي تبديها المفصصات في هذا البحث إن ظهرت, فينبغي أن تدل على مراحل متأخرة من المرض خصوصا وانها تكون مترافقة بتحرر الاشكال اللايشمانية الى الاوساط خارج الخلوية.

يظهر من الصور المرفقة انه عندما تصبح المفصصات المعتدلة هي الخلايا الغالبة <35% في الساحات المجهرية فان فعالية البلعمة لدى هذه الكريات للأشكال اللايشمانية تاخذ بالتوضيح ( الصور 1,2). وعندما تكون المفصصات اقل تركيزا, فان عملية البلعمة للأشكال اللايشمانية لا تكون مشاهدة في الساحات المجهرية

( الصورة 3). تبدو هنالك علاقة وطيدة بين رؤية الأشكال اللايشمانية في الأوساط خارج الخلوية وزيادة تركيز المفصصات في الساحات المجهرية كما هو مبين في الجدول الثاني ( الصورة 4). وهنالك علاقة ترابط بين عملية قيام المفصصات بلعمة الأشكال اللايشمانية وتحرر الأشكال اللايشمانية إلى الأوساط خارج الخلوية ( الصورة 1,2). من خلال الصور المقدمة، فإن المفصصات المعتدلة تظهر وهي تقوم بعملية بلعمة الأشكال اللايشمانية المتحررة في الأوساط خارج الخلوية لمواقع الآفة المصابة. وفي حقيقة الأمر، فإن المعتدلات هي الأكثر تميزاً في عمليات البلعمة، في حين أن البالعات الكبيرة تعتبر أقل فاعلية من المفصصات المعتدلة في القيام بقتل العضويات الدقيقة، إضافة إلى أن اليات القتل في حد ذاتها لدى البالعات الكبيرة لإنزال غير مفهومة بقدر ما هي عليه عند المفصصات (9). وعلى هذا يمكننا أن نفترض أن هذه المفصصات يجب أن يكون لها دور قوي تلعبه في بلعمة والقضاء على تلك الأعداد الكبيرة من الأشكال اللايشمانية المتحررة بعد تمزق جدار الخلايا البالعة المصابة. وإلا فإنه يتعذر علينا شرح ذلك الاختفاء للأشكال اللايشمانية من الأنسجة المصابة بعد أن تتحرر بتلك الأعداد الغفيرة باتجاه الأوساط خارج الخلوية في مراحل متقدمة من الحالة المرضية للايشمانيا الجلدية (7) وعند اقتراب الآفة من الشفاء. من الواضح أنه عندما يتحرر الشكل اللايشماني من الخلية البالعة باتجاه الوسط خارج الخلوي في المراحل المتقدمة من المرض فإن هذه الأشكال اللايشمانية يتم اعتبارها من قبل المفصصات على أنها عضويات حية أجنبية (خطر محتمل). تغدو الأشكال اللايشمانية ضمن إطار عمل الكريات المعتدلة وتأثيرها. وينأسس بناء عليه شكل من أشكال التفاعل الالتهابي الحاد. يحدث انجذاب أكثر للكريات المفصصة. وهذا يتسبب في زيادة تركيز المفصصات في المناطق المصابة >35%. تقوم المفصصات بعملية البلعمة لهذه الأشكال اللايشمانية المتحررة وهذا بلاشك، سوف يساهم في إزالة الأشكال اللايشمانية وبالتالي احتواء المرض.

### **بالنتيجة:**

لقد أظهرت الدراسة التي قمنا بها أن الكريات البيضاء المفصصة المعتدلة لم تكن في وقت من الاوقات غائبة عن العملية المرضية للايشمانيا خلال مراحلها المختلفة. فإذا كانت الدراسات السابقة (2,3,4,5) قد أكدت على دور المفصصات في المراحل المبكرة للإصابة فإن هذه الدراسة قد ركزت على دور المفصصات في مراحل الإصابة المتقدمة بعد أن يتم تحرر الأشكال اللايشمانية إلى الوسط خارج الخلوي حيث افادت المفصصات وكما هو معروف دورها، في القيام بعملية بلعمة الأشكال اللايشمانية المتحررة من البالعات الكبيرة بعد أن أصبحت هذه الأشكال اللايشمانية ضمن نطاق عمل هذه المفصصات فقامت المفصصات بدورها الذي ترافق وفق ما ظهر لدينا في الصور المرفقة باختفاء الأشكال اللايشمانية لاحقاً من الساحات المجهرية وهذا ما أكدته معظم الأبحاث حول اختفاء الأشكال اللايشمانية في المراحل المتقدمة من الآفة (7).

### **الصور:**

صورة (1) الأشكال اللايشمانية مبتلعة من قبل المفصصات.

صورة (2) زيادة عدد المفصصات تحت المجهر مع ظهور عملية البلعمة  
صورة (3) عدد اقل من المفصصات وزيادة في عدد اللمفاويات مع غياب البلعمة.  
صورة (4) الأشكال اللايشمانية تظهر متحررة في الأوساط خارج الخلية مع زيادة في عدد المفصصات  
وفعاليات البلعمة من قبلها.

---

## References:

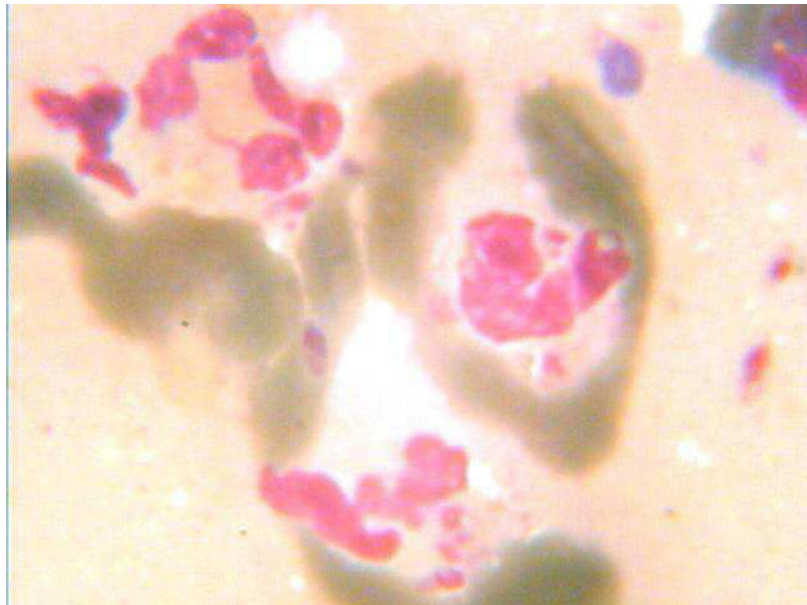
- 1- Mohammed Wael Daboul, DDS, MSc, MT(ASCP). Is the Amastigote Form the Only Form Found in Humans Infected With Cutaneous Leishmania? January 2008 \_ Volume 39 Number 1 \_ LABMEDICINE.
- 2- Déborah Rousseau, et al. In vivo involvement of polymorphonuclear neutrophils in Leishmania infantum infection. BMC Microbiol. 2001; 1: 17. Published online 2001 August 17.
- 3- Glória M. A. C, et al. The role of polymorphonuclear leukocytes in the resistance to cutaneous Leishmaniasis. Immunology Letters Volume 64, Issues 2-3, December 1998, Pages 145-151
- 4- Peters NC, et al. In vivo imaging reveals an essential role for neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD 20892, USA.
- 5- Esther Von Stebut . Immunology of cutaneous leishmaniasis: the role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity. European Journal of Dermatology. Volume 17, Number 2, 115-22, March-April 2007, Review article.
- 6- Pascal Launois, MD. PhD, Fabienne Tacchini-Cottier, PhD. IMMUNE RESPONSES TO LEISHMANIA INFECTION. WHO Immunology Research and Training Center.  
>[Research groups](#) > [Research](#) > [Department of Biochemistry](#) > [UNIL](#)
- 7- Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: An overview. *J Postgrad Med.* 2003;9:50–54.
- 8- Sharquie KE, Al-Hamami IA, Hassan SA, Hassen AS. Evaluation and diagnosis of cutaneous leishmaniasis by direct smear, culture and histopathology. Saudi Med J. 2002 Aug;23(8):925-8
- 9- Cathrine Sheehan. Clinical Immunology Principles and laboratory diagnosis. ISBN 0-397-54809-



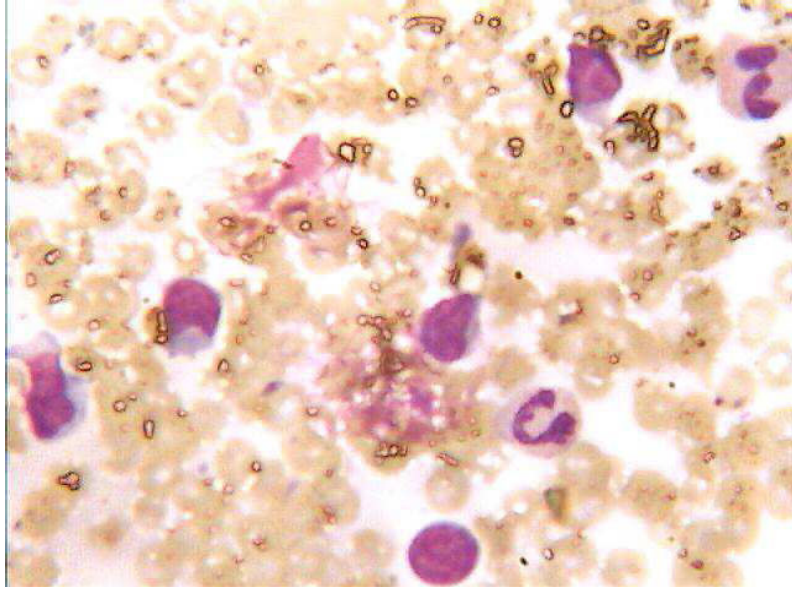
صور البحث دور الكريات البيضاء المفصصة المعتدلة في اللايشمانيا الجلدية



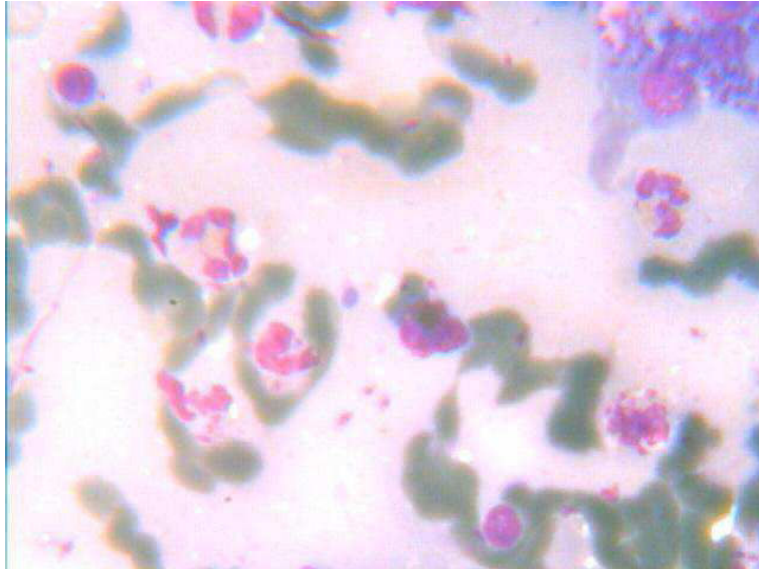
الصورة (1)



الصورة (2)



الصورة (3)



الصورة (4)

## 5- هل الشكل اللايشماني هو الشكل الوحيد المشاهد عند الإنسان المصاب باللايشماني الجلدية

### الخلاصة:

مراجعة ما كتب: لقد وضحت الدراسات السابقة المتعلقة باللايشماني الجلدية وجود شكلين لطيفي اللايشماني: الشكل داخل الخلوي وهو الشكل اللايشماني ويتواجد في الفقاريات المضيضة, والشكل الممشوق وهو بشكل أساسي يتواجد في الحشرة الناقلة.

الطريقة: تم جمع العينات من منطقة الآفة في الجلد من المرضى الاثنيين والأربعين المحالين إلى المختبر و تم تحضير شرائح مجهرية.

النتائج: من 42 حالة تمت دراستها, فان حالة واحدة (2.4%) أبدت تواجدا للشكل اللايشماني داخل الخلايا البالعة فقط. وهناك حالتين (4.75%) أظهرتا وجود الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي ولكن ليس في الوسط داخل الخلوي. وفي 42/20 من الحالات (48%), لاحظنا أن الشكل اللايشماني يتواجد بشكل ما, إما داخل الخلايا أو في الوسط خارج الخلوي. ومن خلال الحالات الـ 20 التي استطعنا فيها رؤية الشكل اللايشماني, كان بالإمكان رؤية الشكل اللايشماني في 17 حالة (85%) في كلا الموضعين داخل الخلوي وخارج الخلوي في نفس العينة. وبالإضافة إلى ذلك, فانه ومن الـ 42 حالة المحالة, فان الشكل اللايشماني قد لوحظ وجوده بدون وجود الشكل الممشوق في 10 حالات (24%).

النتيجة: خلافا للدراسات السابقة فقد وجدنا انه في جسم الإنسان فان اللايشماني لا تؤدي دور الطفيلي داخل الخلوي المجرى. فاللايشماني هي طفيلي داخل وخارج خلوي يصيب في البداية الخلية البالعة أحادية النواة. وهناك يأخذ الطفيلي الشكل اللايشماني ويقوم بالتكاثر بالانقسام المنصف, وعندما يتحرر من الخلية البالعة أحادية النواة, بعد تمزق غشائها باتجاه الوسط خارج الخلوي, فان الشكل اللايشماني يقوم بالتحول إلى شكل يشبه الشكل الممشوق وذلك بمراحل متتابعة. وفي مرحلة لاحقة, فان الشكل شبيه الممشوق يستمر في النمو ويتحول مجددا للقيام بتوليد أشباه الليف مما يدع موقع الآفة في النهاية على شكل ندبة دائمة.

### مقدمة وهدف البحث:

في عام 1997 وصلتنا أول عينة أبدت تحدياً وأرسلت من قبل استشاري الأمراض الجلدية في مستشفى تخص وزارة الصحة السعودية وذلك بهدف تحري اللايشماني الجلدية بواسطة الطريقة المجهرية التقليدية. بدت الآفة سريريا مطابقة للنموذج الجاف من اللايشماني الجلدية بوجود قرحة غير مؤلمة وحافة مرتفعة قاسية وقاعدة متآكلة. وعند القيام بإجراء الطريقة المجهرية للدراسة بعد تلوين العينة بملون رايت, لم تتمكن من تحديد جسيمات (Leishman-Donovan LD) لايشمان دونوفان داخل الخلية البالعة " وهو مبدأ تحري اللايشماني الجلدية بالطريقة المجهرية". وفيما بعد, وخلال السنوات العشرة التالية في الممارسة,

حصلنا على عدة حالات مشابهة ولم نتمكن من تحري تواجد الشكل اللايشماني في ما يقرب من 50% من الحالات بواسطة الطريقة المجهرية.

كان هدف الدراسة هو استقصاء وجود أي شكل خارج خلوي لطيفلي اللايشماني , وفي حال وجوده , القيام بوصفه مجهريا ووصف المراحل التي يتحول فيها إلى أي شكل آخر وذلك خطوة خطوة مستعينين بالصور المجهرية.

### مراجعة ما كتب:

إن المجموعات المرضية التي تؤلف ما يسمى بمرض اللايشماني تنجم عن طفيلي من فصيلة اللايشماني. هذه المجموعة تتواجد في ثلاثة أشكال: اللايشماني الحشوية (VL), اللايشماني المخاطية الجلدية , اللايشماني الجلدية (CL). فالشكل الحشوي ( Kala-azar ) هو الشكل الأكثر أذية من أشكال المرض , وإذا ما ترك دون علاج فهو عادة يتسبب بقتل الضحية. أما الشكل المخاطي الجلدي فهو يحدث بفعل طفيلي اللايشماني البرازيلية أو ما يرتبط بها من أنواع الطفيلي المشاهدة في العالم الجديد. ويتفاقم هذا النوع من المرض بحيث يشمل مخاطية الفم و البلعوم الأنفي.

تعتبر اللايشماني الجلدية هي الأقل أذية بين الأنواع الثلاثة. وهي تمثل وباء في أكثر من 70 بلدا. وتقدر نسبة الإصابة السنوية بمليون وخمسمائة ألف حالة. إن أكثر من 90% من إصابات اللايشماني الجلدية تحدث في أفغانستان, الجزائر, إيران, العراق, السعودية, سوريا , البرازيل, والبيرو. إن التوزيع الجغرافي للايشماني الجلدية يرتبط بشكل أساسي بفراشة ناقلة من سلالة ( phlebotomus sp and lutzomyia sp ). تعيش هذه الحشرات في المناطق المظلمة القذرة, وهي نسبيًا ضعيفة الطيران حيث لا يتعدى مداها الخمسين مترا من موقع تفقيسها. وهي أكثر ما تكون فاعلية في المساء وفي ظلمة الليل(1).

لقد اتفق بين باحثي اللايشماني على الأمور التالية:

1- في الفقاريات بما في ذلك المضيف البشري, فإن سلالات اللايشماني هي طفيليات داخل خلوية مجبرة تصيب الخلايا أحادية النواة البالغة (2,3).

2- هنالك نموذجين للطفيلي: النموذج اللايشماني وهو الشكل داخل الخلوي ويتواجد على وجه الخصوص في الفقاريات المضيضة بما في ذلك الإنسان, و الشكل الممشوق المتواجد بشكل رئيسي في الحشرة الناقلة وهو لا يتواجد لدى البشر (4).

3- إن رؤية الشكل اللايشماني وليس الشكل الممشوق في موقع الأذية هو الذي يلعب دورا أساسيا في تشخيص الإصابة باللايشماني الجلدية (5,6).

بعد أن تقوم الفراشة بلدغ المضيف, فإن بعض السوطيات الطفيلية التي تدخل الدوران تنتقل إلى داخل الخلايا في الجهاز الشبكي البطاني. وهناك, فهي تتحول إلى الشكل اللايشماني. هذه الأشكال اللايشمانية تقوم بالتكاثر بواسطة الانقسام المنصف داخل الخلية البالغة إلى أن تمتلئ الخلية البالغة بالطفيليات المتكاثرة ومن ثم تتمزق

محررة الأشكال اللايشمانية إلى الدوران الدموي. لاحقاً، فالأشكال اللايشمانية المتحررة تقوم بغزو خلايا جديدة وبهذه الطريقة تعيد الدورة من جديد.

وخلال العملية، يتم ابتلاع بعض الأشكال اللايشمانية المتحررة من قبل فراشة الرمل خلال تناولها لوجبتها الدموية مما يفضي إلى إتمام الدورة الحياتية للطفيلي(2).

### الباثولوجيا الخاصة باللايشمانيا:

وفقاً لما جاء به Hepburn " خلال الأشهر التالية فإنه يحصل هنالك تراجع تدريجي في عدد الأشكال اللايشمانية والخلايا البالعة، مما يترك الموقع لحالة التهابية حبيبية مؤلفة من خلايا لمفاوية، خلايا أشباه البشرة، وخلايا متعددة النوى عرطلة. وخلال هذه المرحلة فمن الصعب أو حتى المستحيل تحري العضويات الطفيلية في المقاطع النسيجية الملونة بتلوين هيماتوكسيلين ايوزين أو غيمزا ". ويكتب نفس الكاتب في الملامح السريرية " معظم المصابين تظهر لديهم آفة واحدة أو اثنتين وعادة ما تكون في الأماكن المكشوفة من الجسم، ويختلف حجمها من 0.5 سم – 3 سم. ومع هذا فيوجد تنوع معتبر: فبعض الآفات لا تبدي تقرحاً، في حين أن بعضها الآخر يبدي ضخامات لمفاوية حللمية مشعرة. تشفى معظم الإصابات خلال شهور إلى سنوات تاركة ندبة ضامرة.

وبالعودة إلى ما قدمه شرقاوي وزملائه " إن أشكال جسيمات LD (الأشكال اللايشمانية) في اللطاخة تبدو مغزلية بصورة أساسية، إلا أن هنالك أشكال أخرى قد ظهرت أيضاً كشكل البرميل، ودبوس الزينة، وما يشبه المظلة. في حين أن الأشكال المجهرية في المقاطع النسيجية كانت بشكل مستدير وتحتوي نواة وجسيم حركي. إلا أنه وفي بعض المحضرات النسيجية ظهر الشكل المغزلي مشابهاً لما بدا في اللطاخة المجهرية. لقد لوحظ وجود أشكال جسيمات LD في المقاطع النسيجية في 30% من المرضى. على حين أن الملامح الأخرى النسيجية المشاهدة أساساً هي كثرة الخلايا للمفاوية والمصورية في الآفات الرطبة المتقرحة، في حين أنه في الآفات الجافة الحللمية كان هنالك استعداد لتشكيل ورم حبيبي بعدد أقل من الخلايا للمفاوية وبقية من الخلايا المصورية المتبعثرة." (7).

هذا الموضوع يثير تساؤلاً مهماً جداً وهو: أين اختفت الأشكال اللايشمانية وبالعاتها بحيث أدت إلى الحد من رؤية الأشكال اللايشمانية في المحضرات النسيجية إلى 30% فقط عند المصابين؟ على الرغم من أن الآفة تستمر أشهراً إلى سنة تالية مع غياب الشكل اللايشماني، ( وهذا يعني غياب العامل الممرض من موقع الإصابة بالمرض) فهل من الممكن أن يكون قد طرأ شكل ما من أشكال التحول على الشكل اللايشماني بحيث أنه قد تم إغفال الشكل الجديد في الاختبار المجهرى؟

### طرق انتقال الإصابة:

إن طريقة انتقال العدوى الأساسية هي لدغة فراشة الرمل. إلا أنه، يوجد هنالك أشكال أخرى غير اعتيادية لانتقال العدوى وذلك من خلال الانتقال عبر المشيمة، وعبر نقل الدم الملوث ونادراً من خلال التطعيم

بالمستبتات الحية للطفيلي (2). وفي بعض المناطق، يقوم بعض السكان الأصليين بتلقيح أطفالهم في مواقع غير مرئية عادة بالطفيلي وذلك لحماية الأطفال من إصابتهم بنذب مشوهة خلال أيام حياتهم اللاحقة. (8) فكونه لدينا أشكال أخرى لنقل العدوى بخلاف لدغة فراشة الرمل. هذا يؤثر شكوكنا حول الدور الأساسي الذي تلعبه فراشة الرمل الناقلة للعدوى ومدى أهميتها لإتمام الدورة الحياتية للطفيلي اللاشمانيا. هذا في حد ذاته يؤثر تساؤلا آخر حول إمكانية افتراض وجود الشكل الممشوق في الوسط خارج الخلوي للفقاريات المصابة بالطفيلي.

### المواد وطرق العمل:

لقد تم إحالة 42 مريضا منذ عام 1999 إلى المختبر من قبل استشاريي الأمراض الجلدية شخصت حالتهم سريريا بأنها لايشمانيا جلدية بقصد التشخيص المخبري التأكيدي. إن الطريقة التي اتبعت في التشخيص لوجود الطفيلي كانت طريقة التحري المجهرية للأفة الجلدية حيث تبقى هذه الطريقة الطريقة المرجعية على الرغم من بعض المحدودية التي فيها.

**العينات:** تم اخذ العينات على شكل شرائح مجهرية من مواقع الأذية في الجلد. تم تحضير شريحتين من كل أفة. وفي حال وجود أكثر من موقعي أذية في نفس المريض، فإنه تم اختيار الموقعين الأكثر توذما حيث أخذت شريحتان من كل موقع ولونتا بتلوين رايت.

تم الاحتفاظ بكافة اللطاخات لكافة الحالات وترقيمها على النحو التالي: الحالة 1 (1c); الحالة 1 الشريحة 1 (1c1), الحالة 2 (2c), وهكذا. تمت مقارنة العلامات المجهرية للطفيلي في الشرائح المختلفة كما يلي:

(1) جرت دراسة عديدة لحالات ظهور الشكل اللاشمانيا في الأوساط داخل الخلوية مقارنة بالأوساط خارج الخلية لكل الحالات التي تمت إحالتها للدراسة.

(2) وتمت دراسة ثانية كان الهدف منها تحديد ومقارنة الملامح المجهرية للأشكال اللاشمانية المشاهدة في الأوساط خارج الخلوية بين الحالات المدروسة.

(3) ومن ثم جرت دراسة لاحقة هدفت لتحديد أي شكل مجهري غريب يبدو مغايرا للأشكال التقليدية لمكونات الدم أو لمكونات الأنسجة الجلدية.

(4) تم إجراء مقارنة مجهرية بين السوطيات المكتشفة في اللطاخات المختلفة المأخوذة من الحالات المختلفة المدروسة.

(5) كما وتمت مقارنة مجهرية أخرى بين الأشكال الممشوقة المولدة لليف المفترضة المكتشفة والخلايا المصورة لليف في خزعة جلدية تم تلوينها بطريقة الهيماتوكسيلين ايوزين وذلك من اجل تحديد الاختلافات المجهرية.

أخذت 600 صورة مجهرية تأكيدية للأشكال المفترضة الطفيلية المكتشفة وذلك من اجل التوثيق والتأكيد ومقارنتها بصور أخرى مرجعية للطفيلي في شكله اللاشمانيا والممشوق.

## النتائج:

بيدي الجدول (1) تواجد الشكل اللايشماني في الوسط داخل الخلوي أو في الوسط خارج الخلوي:

الجدول (1) تواجد الشكل اللايشماني				
الشكل اللايشماني	داخل الخلوي	خارج الخلوي	تواجد الشكل اللايشماني	تواجد الشكل اللايشماني
			دون وجود الممشوقات	سواء داخل أو خارج الخلية
عدد الحالات	42/1	42/2	42/10	42/20
النسبة المئوية	2.38	4.75	24	48

يبين الجدول (1) انه ومن خلال 42 حالة محالة إلى المختبر فان حالة واحدة فقط (2.4%) قد بينت مجهريا وجود الشكل اللايشماني في الوسط داخل الخلوي و لم يشاهد في الوسط خارج الخلوي في نفس العينة. كما انه في حالتين اثنتين (4.75%) بدا الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي دون مشاهدته في الوسط داخل الخلوي. وفي 20 حالة (48%) لوحظ تواجد الشكل اللايشماني كما هو مبين إما في الوسط داخل الخلوي أو في الوسط خارج الخلوي. وقد كان ممكنا رؤية الشكل اللايشماني في نفس المحضر في كلا الوسطين داخل وخارج الخلوي في 17 حالة أي في (85%) من الحالات المدروسة. وفي الحالات الـ 42 التي تمت دراستها ظهر الشكل اللايشماني مجهريا في المحضرات دون مشاهدة الشكل الممشوق معه في عشر حالات أي في (24%).

بيدي الجدول (2) الأشكال المشاهدة للطفيلي في الشرائح المجهرية للمرضى الاثنتين والأربعين (42) :

الجدول -2- تواجد الشكل الممشوق			
الأشكال المشابهة للشكل الممشوق (Promastigote)	تواجدها في اللطاخة	ترافقها بالأشكال اللايشمانية	ظهورها وحيدة في اللطاخة (دون وجود الأشكال اللايشمانية)
عدد الحالات المشاهدة	42/32	42/10	42/22
النسبة المئوية	76	24	52

يبين الجدول (2) انه لوحظ تواجد الشكل المشابه للممشوق (Promastigote) في 32 حالة (76%) من الحالات المحالة. كما أن الشكل اللايشماني ترافق وجوده مع الشكل الممشوق السابق في 10 حالات (24%) من مجموع الحالات. في حين أن الشكل الممشوق (Promastigote) قد ظهر بشكل مستقل بدون ترافقه بالشكل اللايشماني في 22 حالة (52%).

## المناقشة:

يبين الجدول (1) أن الشكل اللايشماني يتواجد في كلا الوسطين داخل وخارج الخلوي في نفس المحضر تقريبا في كل مرة يشاهد فيها الشكل اللايشماني في اللطاخة. إن هذا التواجد للشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي يؤكد قدرة الشكل اللايشماني على البقاء في الوسط خارج الخلوي ليس بالضرورة بنفس الآلية التي يظهر عليها في الأوساط داخل الخلوية, وإنما على الأقل كجسر تحول نحو الشكل المشابه للممشوق (Promastigote). وهذا يقود إلى الاستنتاج وخلافا لما قدمته الدراسات السابقة, فعند الإنسان فإن الشكل اللايشماني ليس شكلا داخل خلوي مجبر للطفيلي لا يمكنه فيه البقاء على الحياة في الوسط خارج الخلوي, حيث انه يمكننا رؤية الشكل اللايشماني في كلا الوسطين داخل وخارج الخلية بنفس النسبة تقريبا.

ومن خلال الجدول (2) نستنتج أن الصور (1-12) قد برهنت على وجود أشكال أخرى بخلاف الشكل اللايشماني في الأوساط خارج الخلوية. لقد دعونا هذه الأشكال "أشكالا شبيهة الممشوقة" كتعبير عام, ووفقا لمراحل النمو التي وصلنا إليها وبالاستناد إلى الصور المأخوذة من المحضرات, فقد قمنا بتصنيف هذه الأشكال وفقا للتدرج التالي:

(1) يأخذ الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي صفات البويضة التي تحمل جنين الشكل الممشوق. تكون النواة فيه في البداية ذات توضع مركزي في حين أن الهيولى المحيطة تأخذ شكل المغزل ويظهر الكروماتين النووي ناعما. (الصور 1,2,5).

(2) وفي داخل الشكل اللايشماني, تبدأ النواة بأخذ موضع مستقطب في حين أن الهيولى تظهر في الجهة المقابلة في الشكل اللايشماني. وفي نفس الوقت يبدي الكروماتين كثافة أكبر (الصور 1 و 2).

(3) هذا الجنين الذي ينمو يصبح لاحقا أكبر حجما وأكثر كثافة, أخذا شكل لهب الشمعة في حين أن الهيولى تأخذ بالاختفاء (الصور 1 و 8).

(4) يستمر الجنين بالنمو مع بروز ذيل إلى الخارج (الصور 1,7 و 8).

(5) يستمر الذيل في النمو و يأخذ شكل السوط بحيث يتحول حجم العضوية بكاملها مع النمو الطارئ عليها من 2-3 ميكرون إلى 4-6 ميكرون وتبدأ بأخذ شكل الممشوق (الصور 7 و 8).

(6) في هذه المرحلة, يصبح الشكل الممشوق مكتملا تماما مع أبعاد تقارب 8-12 ميكرون (الصور 3-6-8).

لقد كتب الشرفاوي وزملائه " كان شكل جسيمات LD (الشكل اللايشماني) في اللطاخة أساسا مغزليا, إلا أن أشكالا أخرى كشكل البرميل, ودبابيس الزينة, وشكل المظلة قد لوحظت". في الواقع, فقد كانوا يصفون مراحل تحول الشكل اللايشماني إلى الشكل شبيه الممشوق إلا أنهم لم يفلحوا في تحديد عملية التحول بشكل له دلالة.



7) مرحلة التحول إلى الممشوقات المولدة لليف: في هذه المرحلة يبدأ الشكل شبيه الممشوق بالتحول إلى توليد بنية ليفية حيث يصبح السوط أكثر كثفاً وسماكة ويزداد طوله حتى يصل إلى 40 ميكرون أو أكثر (الصورة 10). ومن الممكن أن نرى تشكل الليف ليس فقط من موقع السوط وإنما من الموقع المعاكس أيضاً. (الصورة 12), أو في أحيان نادرة من أقطاب متعددة (الصورة 11). إن هذه البنية شبيهة الليف في الأدمة قد تعمل عمل الطعم الأجنبي في الجسم مما يفسر التفاعل الالتهابي الحبيبي المناعي المترافق بوجود اللمفاويات , والخلايا أحادية النوى , وإعداد متنوعة من الخلايا المصورية ( يشبه تفاعل رفض الطعوم المزروعة).

مرة أخرى, فإن شرقاوي وزملائه وعلى حد وصفهم " هنالك أشكال أخرى نسيجية باثولوجية منها وفرة اللمفاويات والخلايا المصورية في الآفات الرطبة المتقرحة في حين انه في الأشكال الجافة الحليمية كان هنالك استعداد لتشكيل ورم حبيبي بأعداد أقل من اللمفاويات وبقية من الخلايا المصورية المبعثرة. " (7). لقد كانوا قادرين على وصف الحالة الباثولوجية النسيجية للمرض دون أن يتمكنوا من ربطه بالعامل المسبب وهو وجود الشكل شبيه الممشوق في الآفات الرطبة ووجود الشكل الممشوق المولد لليف في الآفات الجافة. إن دراستنا توضح انه من الممكن رؤية خليط من هذه الملامح الباثولوجية التي طرحت بدرجات متفاوتة, في اللطاخات المختلفة , وذلك وفقاً للمرحلة التي تكون عليها وضعية المرض.

8- إن المرحلة الأخيرة هي مرحلة التحول إلى ألياف: هنا يبدو الليف متضخماً متطاولاً في حين أن نواة الطفيلي تصبح ارفع واصغر وبشكل خيطي مع كثافة أكبر في المركز وليف يمتد في المحيط من الاتجاهين ( الصورة 9-12) وهنا يبدو كما لو أن الطفيلي يقوم بتحنيط نفسه . وفي هذه المرحلة يلاحظ عدد قليل من الخلايا اللمفاوية والمصورية في الساحة وتبدو الآفة سريريا جافة قريبة من الشفاء وتشكيل ندبة دائمة.

إن تشكل الندبة الدائمة ما بعد الشفاء تأخذ مصداقيتها من خلال إنتاج تلك البنية شبيهة الليف في موقع الآفة بواسطة الطفيلي نفسه, وليس بواسطة الخلايا المصورة لليف الإنسانية. ومن الواضح أن تلك الألياف الأجنبية المتبقية المتشكلة في المراحل الأخيرة من شفاء الآفة , سوف تقوم بالتحريض وتتحول إلى بؤرة موضعية لحدوث تفاعل التهابي مناعي دائم, وهذا ما يشرح بالتالي, ولو جزئياً, الشفاء غير الكامل للجلد في موقع تشكل الندبة الدائمة.

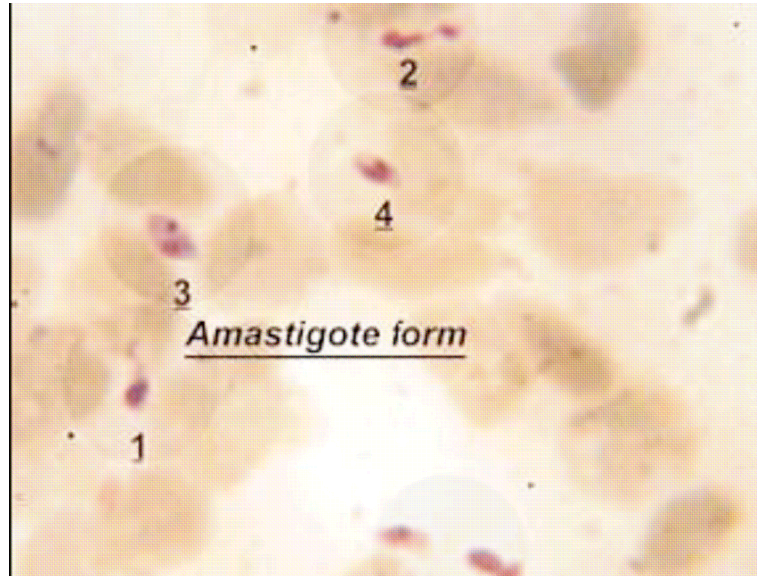
بعض الباحثين قد تعرضوا لهذه الظاهرة حيث كتب Hepburn " هنالك على أية حال, تنوع معتبر: فبعض الآفات لا يصيبها التقرح , وأما الأخرى فيحدث فيها تضخم لمفاوي ليفي مشعر. تشفى معظم الآفات خلال أشهر إلى سنوات, تاركة ندبة ضامرة." لكنه مع ذلك لم يقدم تبريراً للسبب وراء تلك الندبة الدائمة.

## **References:**

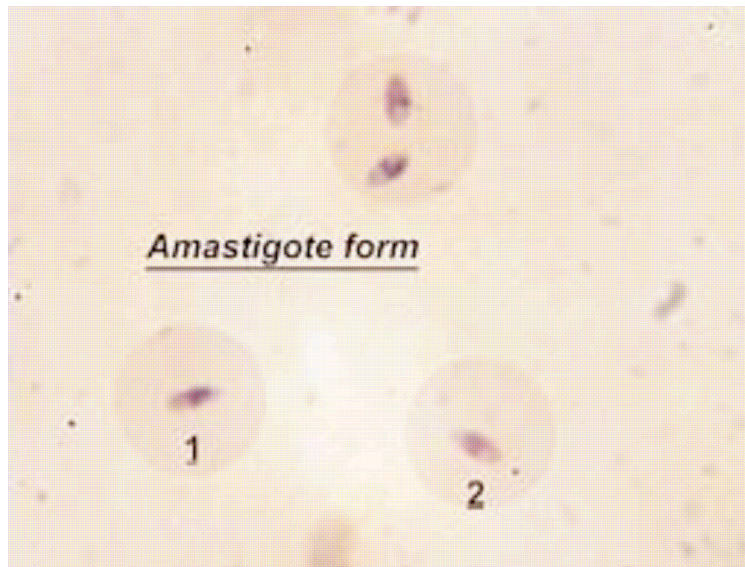
1. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: An overview. *J Postgrad Med.* 2003;9:50–54.
2. Vidyashankar C, Agrawal R. *Leishmaniasis*. E-Medicine Specialties. Available at: [www.emedicine.com/ped/topic1292.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1292.htm). Last Updated: February 27, 2006.
3. Cascio A, Calattini S, Colomba C, et al. Leishmaniasis. Polymerase chain reaction in the diagnosis and prognosis of Mediterranean visceral leishmaniasis in immunocompetent children. *Pediatrics.* 2006;109:e27–27 .
4. Parasitism & Symbiosis. 177-345A. *Leishmania*. McGill University. Department of Biology.
5. Sundar S, Rai M. *Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis*. Kala-Azar Medical Research Center, Department of Medicine, Banaras Hindu University, Institute of Medical Sciences, Varanasi 221 005, India.
6. Beena KR, Ramesh V, Mukherjee A. Identification of parasite antigen, correlation of parasite density and inflammation in skin lesions of post kalaazar dermal leishmaniasis. *J Cutan Pathol.* 2003;30:616–620.
7. Sharquie KE, Hassen AS, Hassan SA, et al. Evaluation of diagnosis of cutaneous leishmaniasis by direct smear, culture and histopathology. *Saudi Med J.* 2002 Aug;23:925-928.
8. World Health Organization. *Leishmaniasis*. Disease information. TDR diseases. Available at: [www.who.int/tdr/diseases/leish](http://www.who.int/tdr/diseases/leish).

صور هل الشكل اللايشماني هو الشكل الوحيد المشاهد عند الإنسان المصاب باللايشمانيا الجلدية؟

**Is the Amastigote Form the Only Form Found in Humans Infected With Cutaneous Leishmania? (Photos)**



*Image 1*



*Image 2*

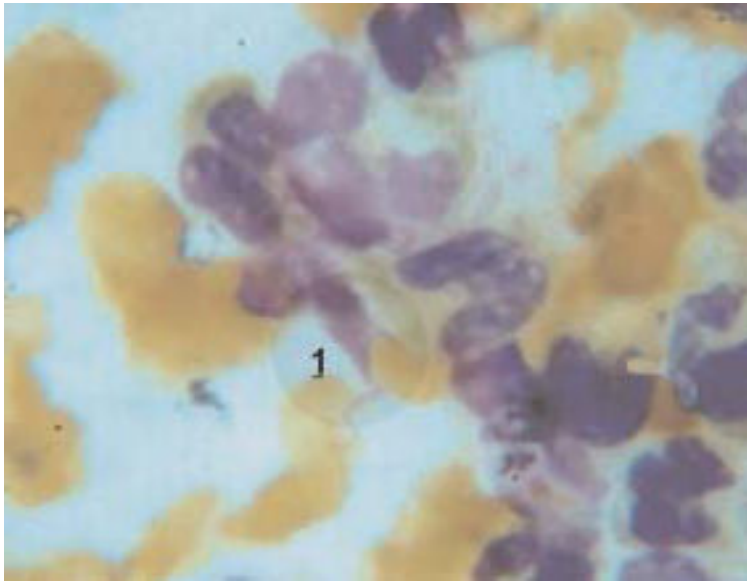


Image 3



Image 4

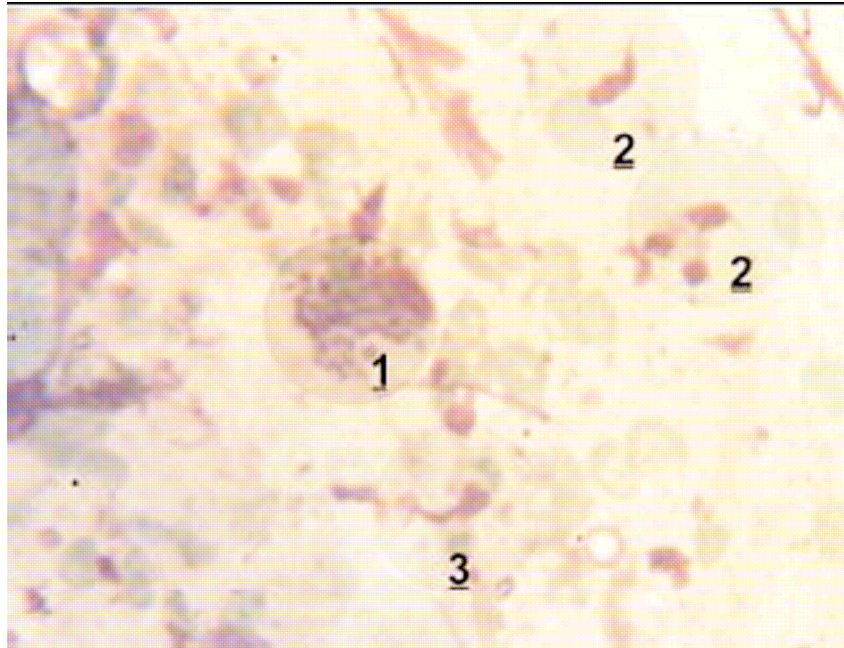


Image 5



Image 6

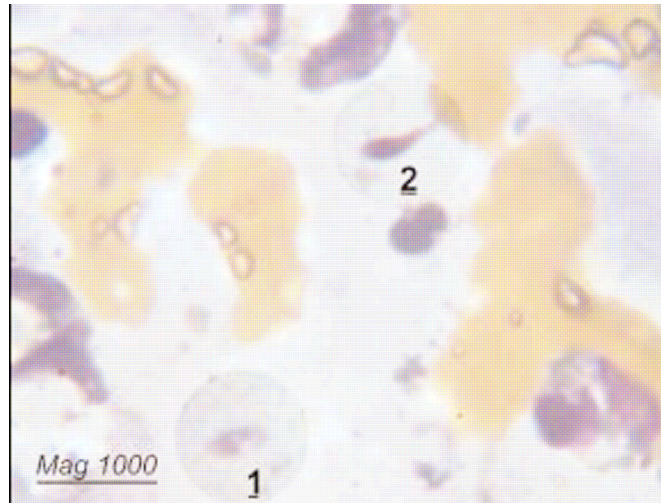


Image 7

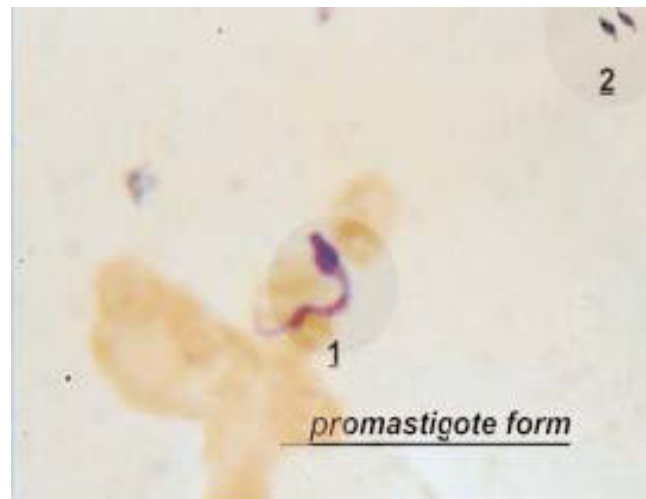


Image 8

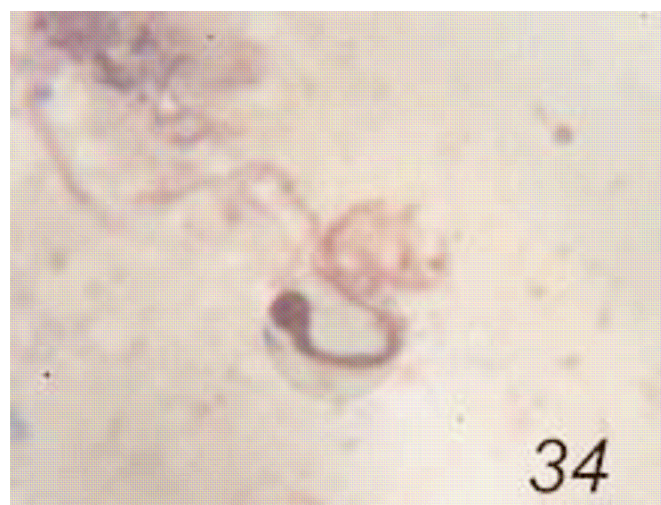


Image 9

## 6- الملامح الباثولوجية للايشمانيا الجلدية

### الملخص:

مقدمة وهدف البحث: مع الاكتشاف الجديد للشكل الممشوق وللشكل الممشوق المولد لليف في المواقع المصابة باللايشمانيا الجلدية عند البشر (1) , فقد اصبح من المهم إعادة بناء الملامح الباثولوجية للعملية المرضية برمتها اخذين بعين الاعتبار الموجودات الجديدة.

الطرق والمواد: تم إحالة 42 حالة إصابة باللايشمانيا الجلدية إلى المختبر في دمشق بين كانون الثاني 2004 وتاريخ تشرين الأول 2007 لإجراء التشخيص المجهرى للحالات. تم الحصول على شريحتين من كل موقع إصابة وتلوينهما بملون رايت. تمت إعادة ترتيب العينات وفي نفس الوقت بشكل متسلسل وبحسب التاريخ التقريبي المتوقع الذي بدأت فيه أعراض الإصابة بالظهور. ومن ثم وبناء عليه: تمت إعادة تشكيل النموذج الخاص بالتتابع الباثولوجي الأمراضي للايشمانيا الجلدية.

النتائج: تواجدت اللمفاويات (ذات الذيل) مجهريا في 41 حالة من 42 ( في 98%) من الحالات المدروسة المحالة. تواجد الشكل اللايشماني مجهريا في 20 حالة من 42 ( بنسبة 48%) من الحالات. وتواجد كل من الأشكال الممشوقة والأشكال الممشوقة المولدة لليف بنفس المقدار وهو 32 حالة من 42 ( بنسبة 76%). وظهر شكل لهب الشمعة في 21 حالة من 42 ( بنسبة 59%).

يتألف النموذج المعاد بناؤه للعملية الباثولوجية للايشمانيا الجلدية من خمسة أطوار:

الطور الأول هو طور الكمون: وهو طور الحضانة والذي لا يترافق بظهور أية أعراض. الطور الثاني: هو طور ظهور الشكل اللايشماني داخل الخلوي. الطور الثالث هو طور ظهور الشكل الممشوق. الطور الرابع: هو طور اختفاء الشكل اللايشماني. الطور الخامس: هو طور التشكل الليفي.

بالنتيجة: إن للكريات المفصصة دور في إزالة الأشكال اللايشمانية المتحررة إلى الأوساط خارج الخلوية. وان بعض الزمر المفترضة من اللمفاويات ومن خلال تحولها من حيث الشكل إلى أشكال مشابهة للأشكال الممشوقة العرطلة تبدي دورا في العملية المرضية من خلال توجيهها للأشكال الممشوقة الطفيلية لتقوم بعملية بناء الليف وبالتالي الإحاطة بالعامل الممرض ( وهو الأشكال المختلفة للطفيلي المتواجدة) مما يؤدي من خلال ذلك إلى القضاء على المرض.

### مقدمة:

تفتقر الدراسات السابقة التي تمت على اللايشمانيا إلى الكثير من الملامح الباثولوجية للعملية المرضية. تم شرح الكثير من المظاهر الباثولوجية إما بشكل غير واضح أو بشكل غير مؤكد أو انه تم تجاوزها دون أن يتم توضيحها بشكل شامل. مما جعل العملية الامراضية للمرض برمتها غامضة وغير واضحة بطريقة أو بأخرى.

تقدم اللايشمانيا الجلدية على أنها قرحة جلدية في موقع لدغة فراشة الرمل, حيث تشفى عادة خلال ثلاثة إلى ستة اشهر مع تشكل ندبة. تبدي الاختبارات النسيجية للآفة الجلدية في بعض الأحيان ارتشاحات لمفاوية ناسجة تحت الجلد مع مجموعات من الأشكال اللايشمانية التي تتواجد داخل الخلايا الناسجة (البالعة في الجلد) (2). وفي أحيان أخرى تظهر بشكل التهابات حبيبية مع ارتشاحات بالخلايا الناسجة (3).

توضح دراسات أخرى غلبة الخلايا للمفاوية والمصورية في الآفات الرطبة المتقرحة. وتظهر طبقات البشرة المغطية مفرطة في التقرن مما يؤدي بها تاليا إلى التفكك وهذا يؤدي إلى تشكل قرحة مغطاة بنتحة جافة, وخلايا ميتة ومزيج من عضويات حية وميتة (4). خلال تقدم الحالة المرضية وخلال الأشهر القادمة, يحدث تراجع تدريجي في عدد الأشكال اللايشمانية والخلايا البالعة الكبيرة (4), فاسحة المجال إلى ظهور بنية حبيبية مشعرة مع أعداد اقل من اللمفاويات والخلايا المشبهة بالبشرة, والخلايا العرطلة متعددة النوى وخلايا مصورية متناثرة ضمن آفات جافة حليلية (5,6,7).

ومن خلال رؤية باثولوجية مناعية: يقوم المرض بالتعبير عن نفسه عن طريق ترافق كل من الفعل المرضي للطفيلي في مقابل الاستجابة المناعية للجسم المضيف. إن التفاعل بين الفوعة التي يبديها الطفيلي والمناعة التي تتوسطها الخلايا المناعية لم يتم فهمها بشكل كامل بعد (8). وقد وضحت دراسات تناولت المراحل التالية للإصابة باللايشمانيا الحشوية تواجد كم معتبر من الخلايا للمفاوية الثائية ذات الزمرة (CD4) والتي تتفاعل بشكل لصيق مع مستضدات اللايشمانيا المتواجدة (9).

تشير دراسة أخرى إلى وجود ثلاث زمر من المقررات المستضدية في الطفيلي: الزمرة الأولى هي المقررات الغازية المراوغة. وهي تساعد الطفيلي في أن يأسس الإصابة بالمرض عند المضيف. الزمرة الثانية هي المقررات المستضدية الامراضية. تؤدي الاستجابة المناعية ضد هذه المستضدات إلى حالة مناعية باثولوجية تتسبب في ظهور الأعراض المرضية.

الزمرة الثالثة هي مقررات اللقاحات: عندما يتفاعل الجهاز المناعي مع هذه المقررات فهي تقود إلى إزالة الطفيلي. ولقد تم بناء نموذج افتراضي يقترح أن فوعة المرض تنجم عن التفاعل بين الجهاز المناعي للمضيف و المقررات الخاصة بطفيلي اللايشمانيا. لقد بينت الدراسات الأخيرة وجود مستقبلات للخلايا الثائية في الجزيئات السيتوبلاسمية للايشمانيا وهذا يدل على مناعة وقائية (10).

إن مثل هذه الدراسات المذكورة أعلاه, تفترض أن الشكل اللايشماني هو الشكل الوحيد المتواجد في الفقاريات, وبالتالي فهي تلخص العملية الامراضية للايشمانيا الجلدية برمتها وفقا لهذا الافتراض. إن ما اكتشفناه (1) يوضح وجود أشكال أخرى للطفيلي بجانب الشكل اللايشماني لم تتمكن تلك الدراسات من تمييزها وكشفها. سوف تضيف تلك المكتشفات إضاءة أوضح في العملية الباثولوجية لتقدم المرض.



إضافة إلى ذلك، فإن على الملامح الباثولوجية مجهرية أن تعكس هذا التفاعل الباثولوجي المناعي بين الطفيلي والمضيف الذي تم التنويه عنه. مما يؤسف له، انه وبالعودة إلى الأدبيات التي تم تقديمها، فإننا لا نرى هذا الانعكاس. وفي الحقيقة، فإن كل ما يتم رؤيته هو مزيج من المظاهر الباثولوجية ناقصة الملامح ذات توقيت غير صحيح تصف التركيبية الكاملة للتداخل المناعي الباثولوجي خلال المرحلة الكاملة لمسيرة المرض.

تهدف هذه الدراسة إلى إعادة بناء الملامح الباثولوجية بمساعدة الصور المجهرية من خلال تدرج صحيح وبإضافة تلك الأشكال المجهرية المكتشفة والمعلومات الجديدة المقدمة (1) بحيث يتم تصنيفها في موقعها المناسب من هذا التدرج خطوة بخطوة. سيساهم هذا الأداء في فهم أفضل لباثولوجيا هذا المرض.

### طرق العمل والمواد:

تم إحالة 42 حالة إلى المختبر من قبل استشاريي الأمراض الجلدية بعد أن تم تشخيصها سريريا كلايشمانيا جلدية.

1- أخذت من كل آفة شريحتان حيث تم تلوينهما بملون رايت.

2- جرى التحديد التقريبي لزمان ظهور الآفة عند الحصول على العينة وذلك من خلال اللجوء للاستعلام من المريض.

3- لجا إلى إعادة إدراج العينات في نفس الوقت بشكل تتابعي مسترشدين في ذلك بالزمان التقريبي المتوقع وفقا لاستبيان المريض وربطه بالملامح التشريحية المرضية المشاهدة في المحضرات المجهرية لكافة العينات التي تم دراستها سوية وبشكل متتابع. من خلال ذلك تمت إعادة بناء نموذج لتوالي الحالة المرضية نسيجيا. وأخذت صور مجهرية تأكيدية وذلك من اجل توثيق النتائج.

### النتائج:

الجدول 1 وفيه ظهور للمفاويات ذات الذيل:

عدد الحالات المدروسة	42
عدد حالات ظهور للمفاويات ( ذات الذيل )	41
النسبة المئوية لظهور للمفاويات ذات الذيل	98%

من خلال الجدول-1- فإن للمفاويات ذات الذيل تتواجد في 98% من الحالات . حيث أن 41 من 42 حالة أحيلت كانت تظهر فيها هذه الأنواع من الخلايا للمفاوية ذات الذيل. إن كثافة تواجد هذه الخلايا المذيلة تبعا للعينات المختلفة المدروسة كانت متفاوتة. يمكن نسب ذلك إلى المرحلة التي كان المرض فيها حين الحصول على العينة في المختبر.

الجدول 2- ظهور كل من الأشكال اللايشمانيّة, الأشكال الممشوقة, الأشكال الممشوقة المولدة للليف, أشكال لهب الشمعة, والأشكال المضلعة والمستديرة.

ظهور ما يلي	الشكل اللايشماني	الشكل الممشوق	الممشوقات المولدة للليف	لهب الشمعة الأشكال الكروية والمضلعة
مقدار الظهور	42/20	42/32	42/32	42/17
نسبة الظهور	%48	%76	%76	%40
				42/25
				%59

يوضح الجدول 2- إن الشكل اللايشماني يتواجد مجهرياً في 20 حالة من 42 بنسبة (48%). أما الشكل الممشوق فهو يتواجد مجهرياً والشكل الممشوق المولد للليف بنفس المقدار في 32 من 42 حالة وبنسبة (76%). ويتواجد شكل لهب الشمعة في 42/17 من الحالات بنسبة 40%. وأما الأشكال المكورة والمضلعة فهي أيضاً تتواجد بنفس المقدار وهو 42/25 حالة بنسبة 59%.

#### النموذج المعاد بناؤه للباثولوجيا المرضية:

الطور 1- ( طور الكمون): تبدأ باثولوجيا المرض عندما تقوم فراشة الرمل المصابة بالطفيلي أثناء تناولها لوجبتها الدموية بنقل الطفيلي وزرقه في منطقة الجلد عند الإنسان. تحدث فترة كمون (حضانة) تمتد بين يوم واحد إلى عدة أشهر (11). خلال تلك الفترة, فإن الشكل الممشوق للطفيلي يخترق طبقات الجلد ويفقد سوطه حيث تتم بلعته من قبل الخلايا البالعة الكبيرة. تلعب البالعات الكبيرة دوراً مهماً حيث يقوم الطفيلي بالتكاثر داخل هذه البالعات في نفس الوقت الذي تقوم فيه البالعات بعملية التعرف على الطفيلي.

الطور 2- : إن الطور الثاني بعد طور الكمون هو ( طور ظهور الشكل اللايشماني داخل الخلوي) حيث يبدأ الشكل اللايشماني بالظهور داخل البالعات متكاثراً يملاً هيولى الخلية البالعة (صورة 1). وفي نفس الوقت, تلعب الخلية البالعة دورها كخلية تقوم بتقديم مستضد الشكل اللايشماني على غشائها للخلايا الأخرى في الجهاز المناعي بمعنى أنها تقدمه إلى الخلايا البائية واللمفاوية التائية والخلايا القاتلة الطبيعية. تلاحظ مجهرياً لللمفاويات بأعداد كبيرة محيطة بالبالعات المصابة في تلك المرحلة (الصورة 1). وعندما يتم التعرف على الطفيلي من قبل الخلايا اللمفاوية, فإن هذه الخلايا اللمفاوية يبدو أنها مجهرياً وشكلياً تسلك طريقة مختلفة بعض الشيء عن الارتكاس اللمفاوي المناعي التقليدي. إن التفاعل المناعي التقليدي لدى الاستجابة المناعية الخلوية يتصف بتفعيل الخلية التائية إلى خلية تائية مساعدة وخلية كابته وخلية تائية قاتلة خلوية. كل هذه التمايزات في الخلية التائية لا تبدي أكثر من زيادة بسيطة إلى متوسطة في حجم هذه الخلايا من الناحية الشكلية. أما الخلايا البائية فيزداد حجمها متحولة في النهاية إلى خلية مصورية حيث تتموضع النواة بشكل

قطبي بالنسبة للخلية. وفي كلتا الحالتين لا يحدث من الناحية المجهرية أي تبارز أو انبثاق هيولي في هذه الخلايا للمفاوية. وهنا: ربما بسبب ذلك التميز الفريد في كون الطفيلي هو الوحيد الذي يتطفل على الخلية البالغة ويستخدمها لتوالده الخاص, فانه يطرأ تغيير أساسي شكلي مجهري على الخلايا للمفاوية ولكن بشكل متدرج مع الوقت كما يلي: يلاحظ حدوث تموضع قطبي للنواة مع تطاول في السيتوبلازما داخل للمفاويات المتأثرة يتبع ذلك تكثف اكبر في النواة وتنتأ الهيولى من الخلية حيث تشبه الذيل الشاحب . وفيما بعد, تغزو النواة اكثر تكثفا مثل قطعة متجانسة عاتمة مع استحالة تمييز أي من مكثفات النوية مجهريا. ويصبح الذيل الهيولي ارفع في حين أن الحجم العام لما كان يعرف بالخلية للمفاوية يصبح اصغر. لاحقا تزول المكثفات الهيولية من داخل ذيل الخلية تاركة الذيل بشكل قوام متجانس يشبه السوط في حين أن النواة المتكثفة تبقى في القطب الآخر. تبدي هذه البنية الجديدة شكلا يشبه إلى حد كبير شكل الممشوق الطفيلي ولكن بحجم عرطل. ومن خلال الصور المأخوذة لهذه التغيرات, فقد تم بناء مخطط ترسمي لتحول هذه الخلايا للمفاوية بشكل متتابع إلى الممشوق العرطل.(ترسيم 1)

وفي هذه المرحلة أيضا نلاحظ التواجد الكثيف للبالعات الكبيرة المليئة بالأشكال اللايشمانية التي تتكاثر داخلها. وكثير من هذه البالعات تتحول إلى خلايا عرطلة. وتظهر الخلايا العرطلة متعددة النوى محتوية على الأشكال اللايشمانية التي تتكاثر في هيولاها. تُولف هذا البالعات مع اللمفاويات المتنوعة العنوان الأساسي المجهري لهذه المرحلة الثانية (الصورة 1). ومما يثير الاهتمام, إن كثيرا من هذه البالعات تبدي امتدادات هيولية على شكل ذيل لذلك يمكن أن ندعو هذه الظاهرة باسم ( ظاهرة تشكل الذيل) ( الصورة 10, 2). وفي هذه المرحلة فان الكريات البيضاء المفصصة نادرا ما تظهر.

ومع نهاية هذه المرحلة, فان الغشاء السيتوبلازمي للخلايا البالغة المصابة يتمزق محررا الأشكال اللايشمانية بأعداد كبيرة إلى الوسط خارج الخلوي وتبقى الملامح المجهرية الأخرى على ما هي عليه ( الصورة 3). الطور 3- ( طور رؤية الأشكال الممشوقة): في هذه المرحلة فان الأشكال اللايشمانية التي تحررت تتواجد في الأوساط خارج الخلوية, وهذا بالطبع يحرض حدوث ارتكاس التهابي حاد يتميز بانجذاب الكريات البيضاء المفصصة وتراكمها من اجل القيام بعملية البلعمة وقتل الأشكال اللايشمانية المتحررة. أما الأشكال المجهرية الأخرى المرئية فهي تراجع عدد الكريات للمفاوية والمصورية وما عرفناه باللمفاويات (ذات الذيل) وبداية رؤية ما تم تسميته بالممشوق العرطل. ومن الممكن رؤية عدد متناقص من البالعات المصابة بالطفيلي. يظهر في هذه المرحلة الشكل اللايشماني في الوسط خارج الخلوي مجهريا بأشكال متنوعة فهو يبدي الشكل الكروي والبيضوي والشكل المغزلي في حين أن الكروماتين في داخله, يكون إما منتشرا أو متكثفا وأخذا لموضع قطبي. ومما يثير الاهتمام, هو بروز الأشكال ذات لهب الشمعة متولدة عن هذه الأشكال اللايشمانية وأخذة الشكل المغزلي مع وجود ذيل قصير ناتئ. وفي مرحلة تالية من مراحل نمو هذه الأشكال, تتحول بعض أشكال لهب الشمعة إلى الأشكال المضلعة ويصل حجمها إلى ما يقرب من حجم الكرية الحمراء.

ويصبح من الصعب تمييزها مجهريا عن الكريات المفاوية . وبعض الأشكال الطفيلية النامية تأخذ شكلا كرويا وتنمو لتصل في حجمها إلى حجم الكرية الحمراء أيضا. يتم بلعمة بعض من هذه الأشكال اللايشمانية وأشكال لهب الشمعة من قبل الكريات البيضاء. في حين أن بعضها الآخر يستمر في النمو. ويمكن رؤية الكريات المفصصة المتخربة لاحقا كنتيجة لهذا التفاعل بين الطفيلي من جهة والمفصصات المعتدلة من جهة أخرى ( الصورة4). ومنذ ذلك الحين, فان بعضا من أشكال لهب الشمعة ذات الشكل المغزلي والذيل تتضخم أخذا شكل الممشوق الصغير. ولاحقا, فان الشكل الممشوق يمكن أن يتراءى مجهريا بأشكال متنوعة ( انظر الترسيم 2 الذي يوضح نمو الشكل اللايشماني وتحوله للشكل الممشوق) مما يجعل هذا الطور بمجمله طور رؤية الممشوقات.

الطور-4- : ( طور اختفاء الأشكال اللايشمانية): في هذه المرحلة تكون المفصصات المعتدلة قد قضت على الأشكال اللايشمانية خارج الخلوية وبهذا يصبح من النادر رؤية الأشكال اللايشمانية في الأوساط خارج الخلوية, وفي نفس الوقت فان الخلايا البالعة والخلايا العرطلة متعددة النوى المصابة بالطفيلي داخل الخلوي ( الشكل اللايشماني) أيضا تبدأ بالاختفاء, مما يدع الصورة المجهرية في نهاية هذا الطور متكونة من قليل من المفصصات والخلايا المصورية وبعض اللمفاويات متضمنة الخلايا ذات الذيل والأشكال الممشوقة العرطلة ذات الأصل الخلوي للمفاوي مع زيادة في عدد الأشكال الممشوقة الطفيلية والأشكال متعددة الأضلاع ( الصورة 5).

الطور-5- ( طور تشكيل الليف): في هذه المرحلة يحدث تجمع للأشكال الممشوقة الطفيلية والمضلعات الطفيلية والممشوقات العرطلة الخلوية لتأسيس القاعدة التي يتبعها إنتاج الليف (الصورة 6). تبدأ الممشوقات الطفيلية بتوليد بنى ليفية مشعرة ثخينة من مواقع السوط عندها وتتحول إلى بنية ذات نواة رفيعة وسط ليف طويل كامل (الصورة7). وبهذه الطريقة فان هذه الطفيليات الممشوقة تشترك في بناء الألياف المشعرة ومن ثم تندخل في هذه التشكلات الليفية المشعرة مما يؤدي بالمرض لان يتم احتواؤه وذلك من خلال احتواء العامل المسبب وهو الطفيلي ومن خلال ذلك القضاء على المرض.(يوضح الترسيم 3أ تشكل الليف في خطوات متتابعة).

### المناقشة:

من الممكن لأحدهم أن يتساءل حول منشئ تلك اللمفاويات ( ذات الذيل) فيما إذا كانت ذات اصل لمفاوي أو أنها نشأت من الطفيلي خلال مراحل نموه . لقد تم اخذ هذه الإشكالية بعين الاعتبار. إلا انه وبالعودة إلى مراحل المرض المتتابعة وجد أن اللمفاويات (ذات الذيل) قد ظهرت بشكل مبكر في الطور الثاني وهو أبكر كثيرا من أية مرحلة قام فيها الشكل اللايشماني بالتحول إلى الشكل الممشوق. فقد ترافق ظهور اللمفاويات (ذات الذيل) مع تكاثر الأشكال اللايشمانية داخل الخلايا البالعة. وان ظهور الأشكال المضلعة الطفيلية قد بدا

يتوضح في منتصف الطور الثالث. وهذه الأشكال المضلعة هي الأشكال الوحيدة التي من الممكن اشتباهاها بالخلايا للمفاوية. إلا أن نموها كان متأخرا خلال مراحل توالي المرض. إضافة إلى ذلك وفي بداية الحالة المرضية فلم يكن هنالك وجود لأية أشكال مجهرية أخرى باستثناء تلك الخلايا البالعة الكبيرة والمفاويات المتنوعة. وعليه يمكن الافتراض بان مثل هذه المفاويات ( ذات الذيل) قد نمت من تلك الخلايا للمفاوية.

ثانيا , هنالك تساؤل حول منشأ الشكل الممشوق العرطل في اصله من هذه الخلايا للمفاوية ذات الذيل: من خلال التوضيح المرفق ( الصورة 1 أ ) ومن خلال مئات من الصور التوثيقية ( الصورة 9,10), فانه من المؤكد بان مثل هذا التحول من الخلية للمفاوية (ذات الذيل) إلى الشكل العرطل الممشوق قد تم حدوثه. إلا أن السؤال المطروح هو عن ماهية الدور الذي يلعبه مثل هذا التحول في تتابع الحالة المرضية؟

ترى فرضيتنا انه ومن خلال وجهة نظر مناعية, أولا, فان الشكل المجهرى لمثل هذه الخلايا للمفاوية ( ذات الذيل) وحتى البالعات هو شكل فريد متميز بحيث أننا لسنا متأكدين من وجود تغير كهذا في الشكل المجهرى قد طرا في أية حالة مرضية أخرى. ثانيا, إن الممشوق الطفيلي الذي نشأ عن الشكل اللايشماني يبدو بأنه كبير بما يكفي كي تعجز الخلايا المفصصة المعتدلة عن القيام ببلعته. وفي مثل هذه الحالة, فان العملية البديلة لاحتواء العامل الممرض يبدو أنها تتوجه باتجاه الإحاطة بالطفيلي وتحنيطه وذلك من خلال تشكيل بني ليفية مشعرة. وهنا يأتي دور التناغم المناعي بين العناصر الثلاثة, وهي الطفيلي من جهة والبالعات من جهة أخرى وبعض الزمر للمفاوية من جهة ثالثة. إن هذه الزمر من الخلايا للمفاوية يطرأ عليها التفعيل وتتحول تدريجيا إلى خلية لمفاوية ( ذات ذيل). وأثناء تحولها إلى الشكل الممشوق العرطل فان هذه المفاويات ( ذات الذيل) تقوم بدور واضح وهام. إن هذا الدور من الممكن أن يكون دورا تعليميا للممشوق اللايشماني الطفيلي لتحفيزه على إنتاج النسيج الليفي وينجم عن ذلك أن يقوم العامل الممرض بالعمل على احتواء نفسه بنفسه.

إن الدراسات الأخرى قد تجاهلت الدور الذي تقوم به المفصصات المعتدلة في العملية المرضية للايشمانيات الجلدية. وفي الواقع فان المفصصات تعتبر الأفضل في اختصاصها بالقيام بعملية البلعمة في حين أن البالعات الكبيرة تعتبر اقل فعالية من المفصصات في قتلها للبكتيريا, إضافة إلى أن آلية القتل لم تفهم بشكل واضح أيضا(12). وعليه, يمكن للمرء أن يفترض بان مثل هذه المفصصات ينبغي أن يكون لديها دور كبير كي تقوم به وذلك من خلال بلعمة وتدمير الأشكال اللايشمانية المتحررة بعد تمزق الغشاء الخلوي للبالعات المصابة ( الصورة 8). وإلا فانه ليس من الممكن تفسير اختفاء الأشكال اللايشمانية من الأنسجة المصابة بعد تحررها بتلك الأعداد الوافرة إلى الأوساط خارج الخلوية.

## وبالخلاصة:

لقد اعتمد الباحثون دائما على حقيقة واحدة وهي أن النوع الوحيد من طفيلي اللايشمانيا الذي يتواجد في الفقاريات بما في ذلك الإنسان عند إصابته باللايشمانيا هو الشكل اللايشماني وبناء على ذلك فقد كونوا فهمهم الباثولوجي والمناعي للعملية المرضية على تلك الحقيقة الناقصة (2,3,4).

إن وجود مثل هذا الشكل اللايشماني والشكل الممشوق كليهما في الفقاريات يعدل فهمنا لباثولوجيا اللايشمانيا, ولدورة حياة الطفيلي وبالتالي فهمنا لطريقة احتواء وعلاج المرض. وعند التحدث حول المرض, فنحن لا نقصد الشكل الجلدي فقط لللايشمانيا وإنما بالإضافة إلى ذلك الشكل الحشوي بالإضافة إلى الشكل الجلدي المخاطي. إن الأشكال الثلاثة للطفيلي تتقاسم بينها مظاهر مجهرية متشابهة. وعلى الرغم من أننا لم نتحرر وجود الشكل الممشوق في النوعين الآخرين لللايشمانيا وذلك بسبب محدودية المصادر, فإن التشابه المجهري الشكلي بين تلك الطفيليات المختلفة يجعل من المستحيل تفريقهم بواسطة الدراسة المجهرية(4). وهذا يحدونا إلى توقع تشابه لما توصلنا إليه في حالة اللايشمانيا الجلدية في الشكلين الآخرين لمرضي اللايشمانيا. إن المقصود بهذا التشابه هو ظهور الشكل الممشوق لاحقا في مراحل نموه المختلفة بدءا من الشكل اللايشماني الذي يتحول إلى الشكل الممشوق وينتهي الأمر بهذا التحول إلى ظهور الشكل الناضج الممشوق داخل موقع الإصابة في المضيف البشري.

إن هذا الاكتشاف وعلاقته بطفيليات اللايشمانيا بشكل عام وذلك من خلال فصائل اللايشمانيا الجلدية على وجه الخصوص قد أتاح لنا الميزات التالية:

- 1- فهم أوضح للعملية المرضية في كل مراحلها.
- 2- فهم أكبر لباثولوجيا المرض ودور كل من البالعات, المفصصات, والمفاويات في العملية المرضية.
- 3- الحصول على حساسية بنسبة 100% وخصوصية عالية في الاختبارات المجهرية لتحري اللايشمانيا.
- 4- فهم أوضح لدورة حياة الطفيلي ودور كل من الناقل والمضيف.

## **References:**

1- Mohammed Wael Daboul, DDS, MSc, MT(ASCP). Is the Amastigote Form the Only Form Found in Humans Infected With Cutaneous Leishmania? January 2008 \_ Volume 39 Number 1 \_ LABMEDICINE. DOI: 10.1309/F0LPBC27FEDQA7RQ

2- Mirzabeigi M. et-al. Histologic examination of cutaneous lesion revealed extensive subcutaneous lymphohistiocytic inflammation with clusters of amastigote within histiocytes.

J Cutan Pathol. 2006 Oct;33(10):701-4.

3- Maloney DM. et-al. Cutaneous leishmaniasis: Texas case diagnosed by electron microscopy. 3. J Am Acad Dermatol 2002 Oct;47(4):614-6.

4- Conjivaram Vidyashankar ,MD. Et-al. Leishmaniasis. E-Medicine Specialties. Last Updated: February 27, 2006.

5- Sharquie KE, et-al. Evaluation of diagnosis of cutaneous leishmaniasis by direct smear, culture and histopathology. Saudi Med J. 2002 Aug;23(8):925-8 .

6- Sharma RC. et-al. A new focus of cutaneous leishmaniasis in Himachal Pradesh (India). IJDVL ( Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology) Year : 2003 | Volume : 69 | Issue : 2 | Page : 170-172

7- H H Tan, S S Wong, B H Ong. Cutaneous Leishmaniasis: A Report of Two Cases Seen at a Tertiary Dermatological Centre in Singapore. Singapore Med J 2000 Vol 41(4) : 179-181 Case report.

8- A. A. Alrajhi, MD, MPH, FIDSA. Cutaneous Leishmaniasis of the Old World. Skin Therapy Letter Volume 8 - 2003 TOC .

9- Ismail A, et-al. Pathology of post-kala-azar dermal leishmaniasis: a light microscopical, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin lesions and draining lymph nodes.

J Cutan Pathol. 2006 Dec;33(12):778-87.

10- Kwang-Poo Chang<sup>1</sup> and Bradford S McGwire. Molecular determinants and regulation of *Leishmania* virulence. *Kinetoplastid Biology and Disease* 2002, 1:1doi:10.1186/1475-9292-1-1

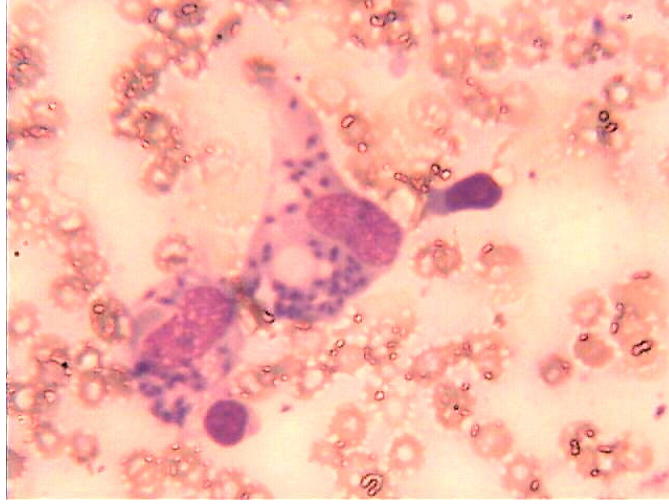
11- *Leishmania* (1)

<http://martin.parasitology.mcgill.ca/jimspage/biol/contents.htm>.

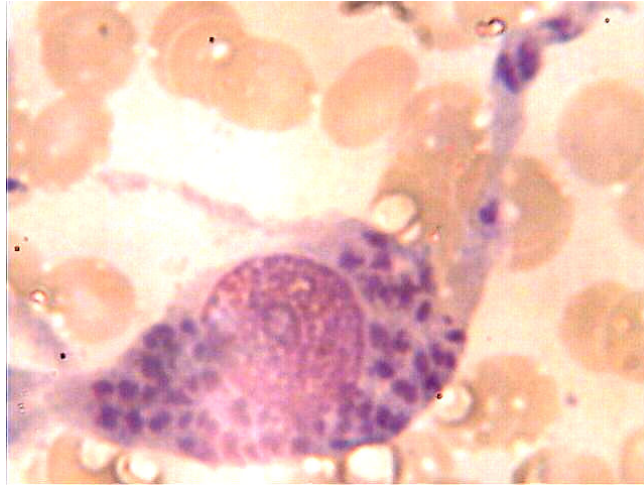
12- Cathrine Sheehan. *Clinical Immunology Principles and laboratory diagnosis*. ISBN 0-397-54809-5



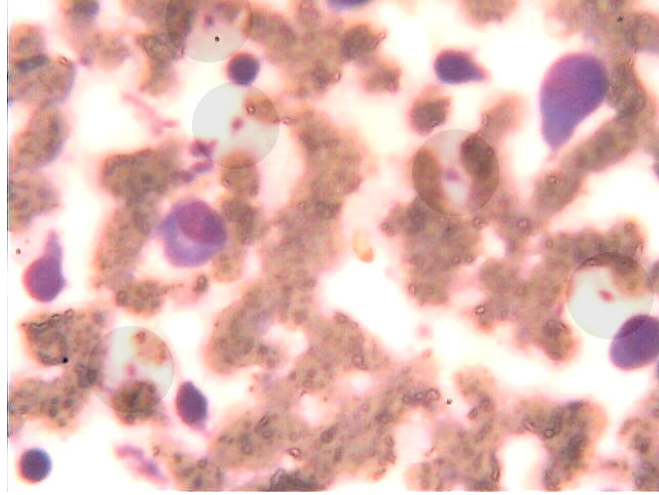
صور البحث 6 الملامح الباثولوجية للايشمانيا الجلدية



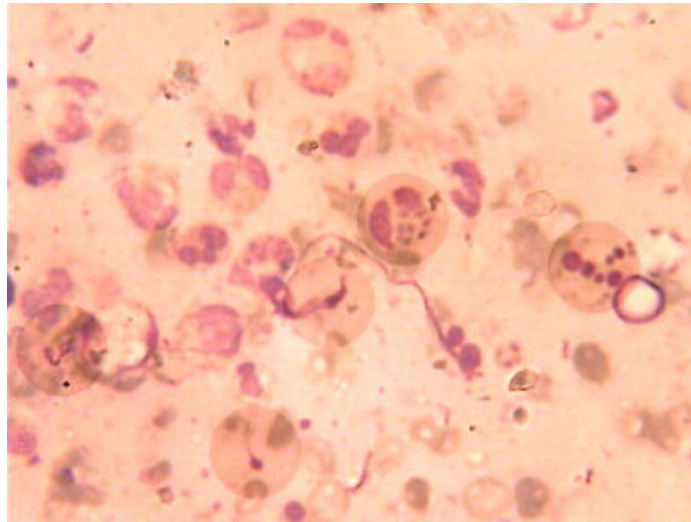
الصورة (1)



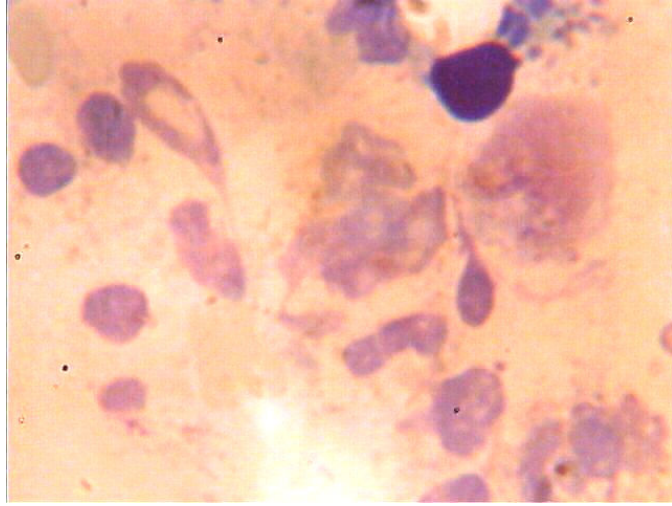
الصورة (2)



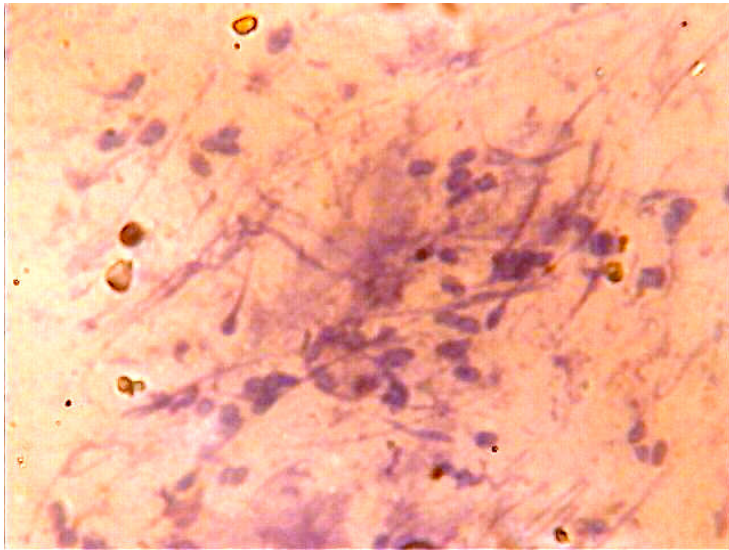
الصورة (3)



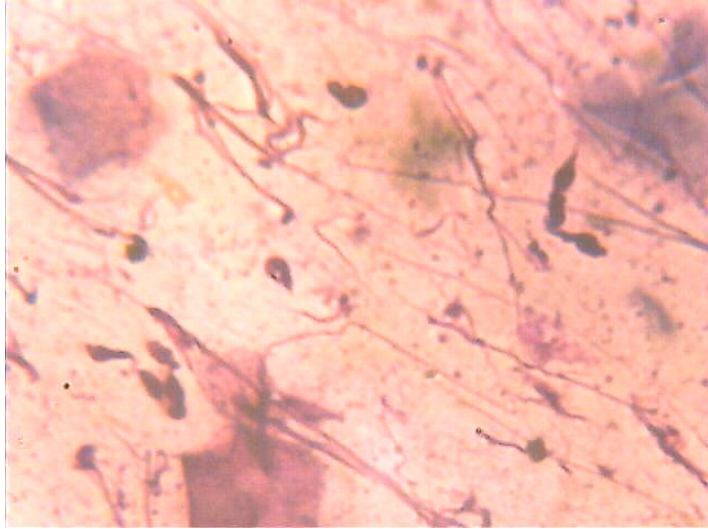
الصورة (4)



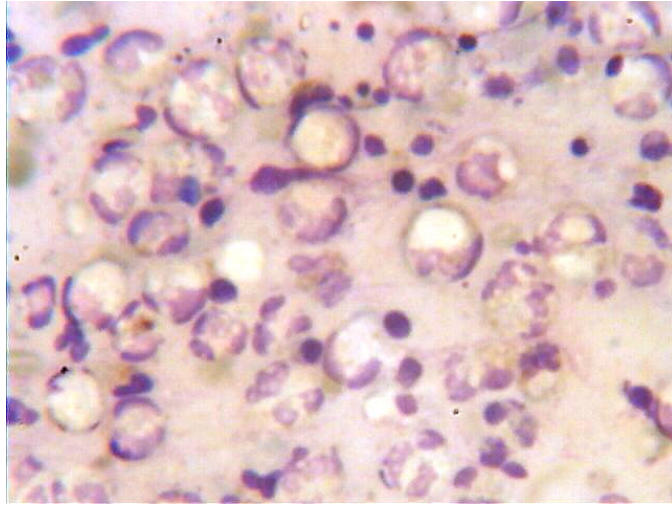
الصورة (5)



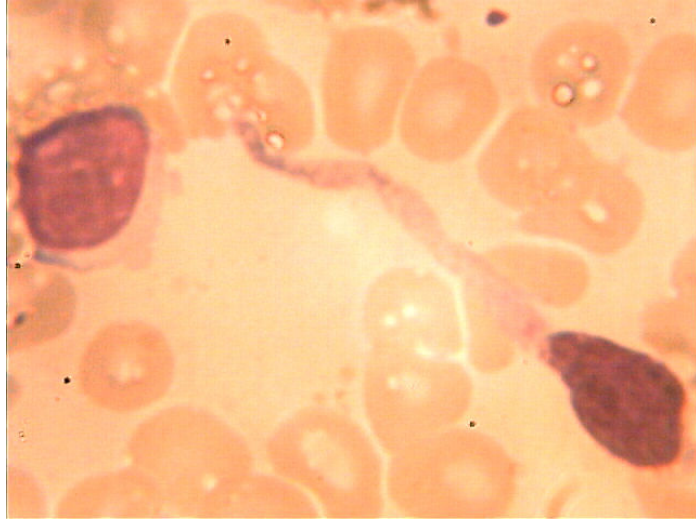
الصورة (6)



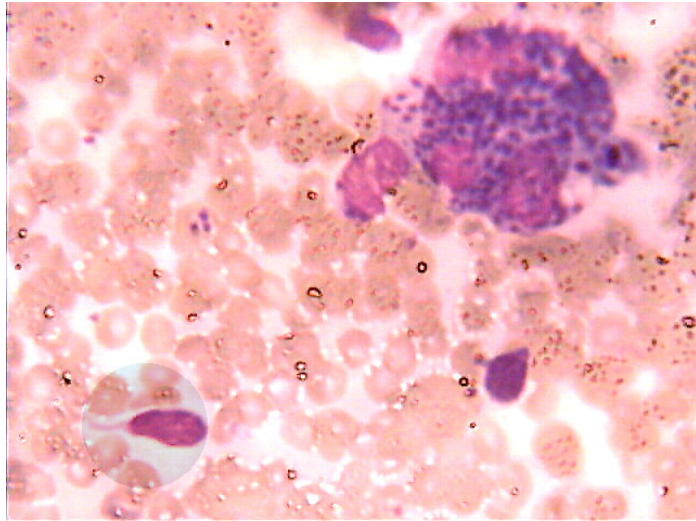
الصورة (7)



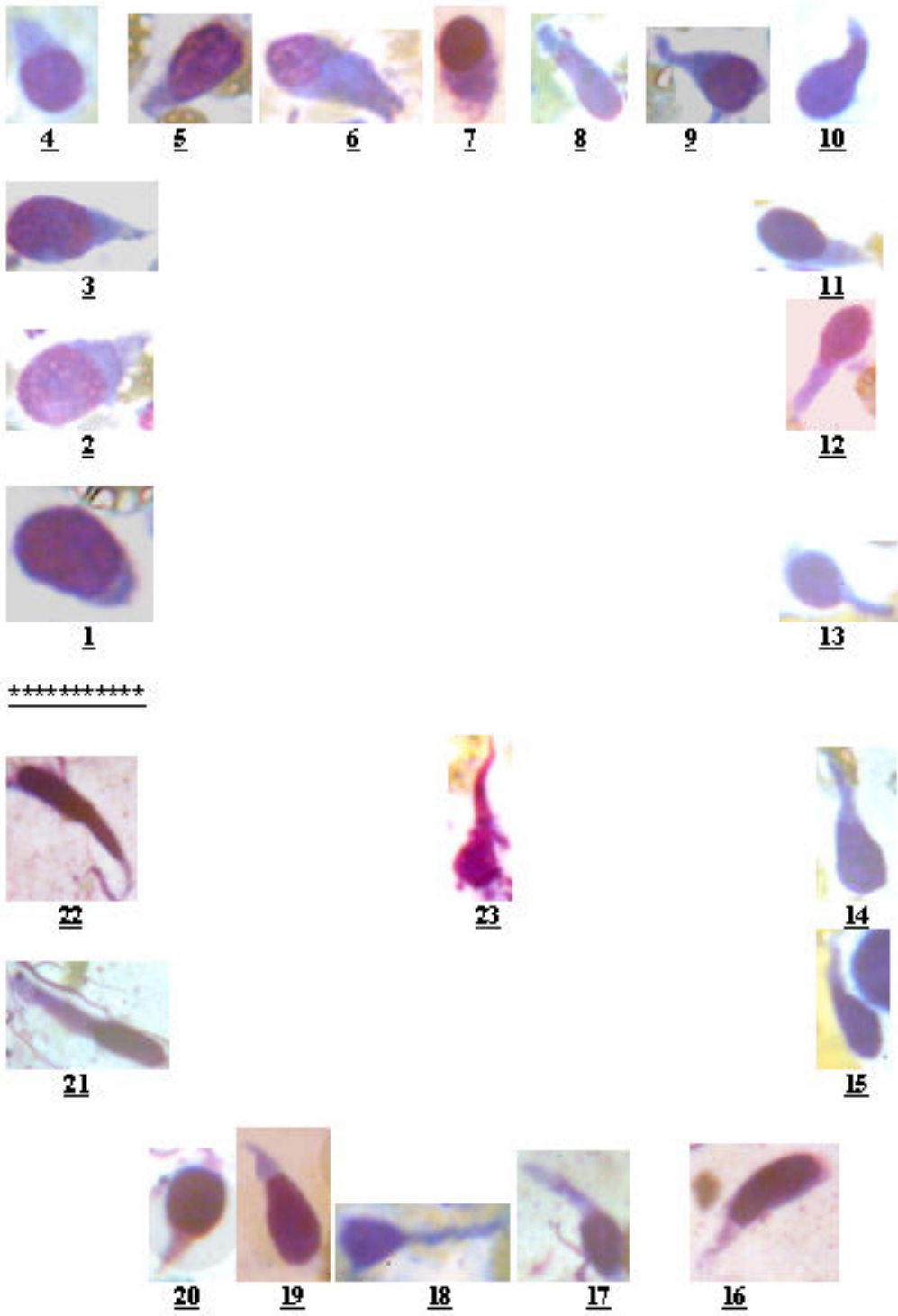
الصورة (8)



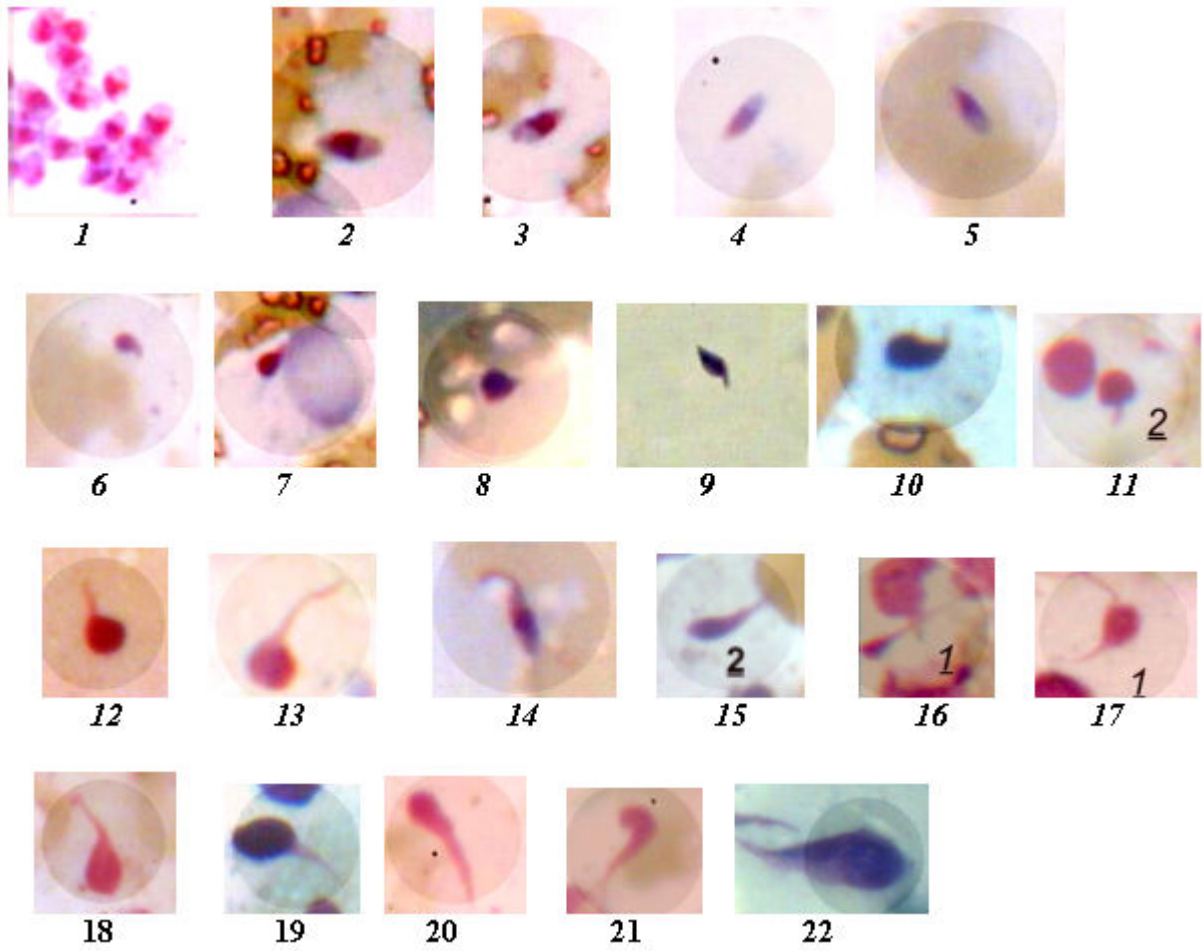
الصورة (9)



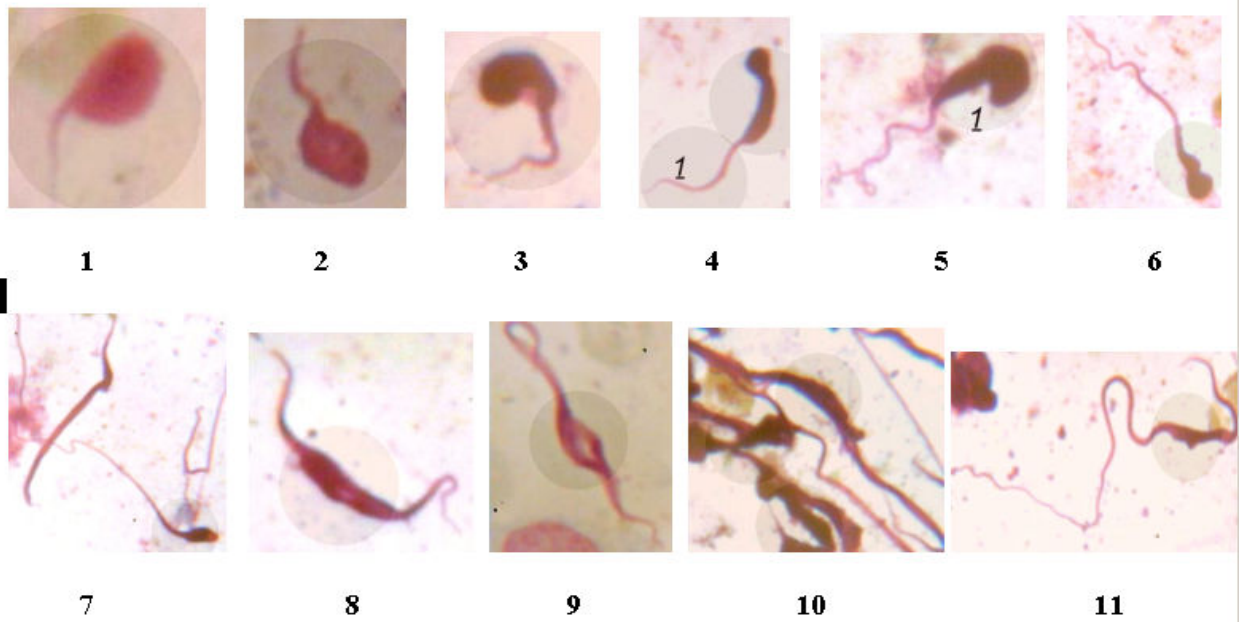
الصورة (10)



الصورة (1A)



الصورة (2A)



الصورة (3A)

## -7- الخلايا أحادية النوى ذات الذيل المشاهدة في المحضرات المجهرية للايشمانيا

### الجلدية اصلها وخصائصها

#### مقدمة وهدف البحث:

اللايشمانيا الجلدية هي مرض ذو منشأ طفيلي يصيب الانسجة الجلدية عند الانسان(1) يتظاهر سريريا بأعراض تبتدئ بظهور احمرار التهابي خفيف على سطح الجلد عند اللدغ قد لا يثير الانتباه(2). وبعد فترة حضانة تستمر لعدة أسابيع تتمايز الأعراض بشكل واضح متظاهرة بتقرح جلدي مع زوال جزء من البشرة ونز لعصارة متقيحة بحيث تظهر الآفة بشكل فوهة البركان وتتوسع هذه الآفة لعدة اشهر حتى تصل الى ابعاد تقارب 2-4 سم ومن ثم يتبع ذلك مع تقدم الآفة تراجع في حجم الأذية وتندب ليفي ينتهي بعد سنة أو أكثر بظهور ندبة دائمة(3). تنجم هذه الآفة عن طفيلي يتراوح حجمه بين 2-10 ميكرون وهو ذو شكلين: الأول هو الشكل المشقوق وهو الشكل الذي به تبدأ الأذية حيث تقوم الفراشة الحاملة لهذا الطفيلي (Sand fly) بلدغ الجلد فيندفع هذا الطفيلي الحامل للذيل تحت الجلد لتبدأ الإصابة(4). والثاني هو الشكل اللايشماني الذي يرى في أنسجة الجلد المصابة بعد أن يزول الذيل من الشكل المشقوق ويتم ابتلاعه من قبل الخلايا البالعة في الجلد حيث يتكاثر في هيولاهها معطيا الشكل الكروي أو المغزلي وفي داخله ترى نواة صغيرة وجسيم حركي (kinetoplast)(1,5)

إن ما يقارب من 350 ثلاثمائة وخمسون مليون إنسان في العالم هم معرضون للإصابة باللايشمانيا(6) إضافة الى ان الاصابات بهذا المرض هي في ازدياد سنويا وهذا الامر ينبغي ان يلفت انظار المهتمين بالامراض الوبائية.

مجهريا: تترافق الآفة منذ المراحل المبكرة لظهورها مع وجود الخلايا البالعة الحاملة للأشكال اللايشمانية في داخلها إضافة إلى بعض الخلايا للمفاوية والمصورية المتناثرة بينها والتي تتنامى وتزايد في عددها مع تطور الآفة. ومع مرور اشهر على الأذية: يحصل تراجع تدريجي في عدد الأشكال اللايشمانية والبالعات التي تحتويها مبقية على افة حبيبية مكونة من خلايا لمفاوية وخلايا أشباه البشرة وخلايا عرطلة متعددة النوى(1,3,5).

إن المراقب للمظهر المجهرى للآفة يلاحظ أن العامل المشترك في المراحل المختلفة لتقدم الآفة هو تواجد الخلايا للمفاوية والمصورية في جميع هذه المراحل وان اختلف تركيزها في المحضرات تبعا لتقدم الحالة المرضية. تعتبر الخلايا للمفاوية والمصورية ذات منشأ مشترك واحد فالخلايا للمفاوية هي اصل كل من الخلايا للمفاوية التائية والخلايا للمفاوية البائية. والخلايا البائية عندما تتمايز بعد تحريضها من قبل العوامل الممرضة وبتأثير من الخلايا للمفاوية التائية والبالعات تتحول إلى خلايا مفرزة للأجسام الضدية تسمى باسم الخلايا المصورية (Plasma cells)(7). لا يمكن تمييز الخلايا البائية من الخلايا التائية في المحضرات المجهرية الملونة بالتلوين العادي كالهيماتوكسيلين ايوزين أو تلوين رايت فهي تبدو خلية أحادية النواة ذات



شكل كروي حجمها 8-10 ميكرون(8). تحتل النواة ذات الكروماتين القاتم فيها معظم حجم الخلية. أما الخلايا المصورية فتبدي مجهريا بعض التمايز وذلك بان نواتها تأخذ تموضعا قطبيا وتصبح مجاورة لجدار الخلية مما يتيح إمكانية تمييز هذه الخلية مجهريا بطرق التلوين التقليدية. إن الهدف من هذه الدراسة هو

- 1- تحري تلك الخلايا للمفاوية!! ( أحادية النواة) بأشكالها التي تبدو عليها تحت المجهر وذلك باستخدام تلوين رايت للمحضرات المباشرة واستخدام تلوين الهيماتوكسيلين ايوزين للمحضرات النسيجية خلال المراحل المختلفة لترقي الأذية المرضية للايشمانيا الجلدية ودراسة أية تغيرات شكلية تطرأ على هذه الخلايا.
- 2- في حال ظهور أي تغيرات شكلية في تلك الخلايا للمفاوية (أحادية النواة) يتم اللجوء إلى طرق التلوين المناعية من اجل تمييز الأصول الخلوية وتحديد وتأكيد هوية هذه الخلايا من حيث منشأها.

### طرق العمل:

تم اختيار العينات من المرضى المحالين من قبل استشاريي الأمراض الجلدية الذين شخصت إصابتهم سريريا باللايشمانيا الجلدية.

وتمت الدراسة على خمسين مريضا ومريضة منها ثلاث وأربعون إصابة عند الذكور وسبع حالات عند الإناث ممن تقدموا للاختبار المجهرى للايشمانيا بين 11-5-2006 وتاريخ 18-7-2008. لجا في هذه الدراسة إلى اخذ عينات مجهرية من مفرزات الإصابة الجلدية وفقا لإحدى الآليات الثلاثة :

3- في حالة الآفة الرطبة الحاوية على مفرزات, يتم اعتصار المفرزات على الشريحة الزجاجية بشكل رفاقة رفيعة ومن ثم يتم تجفيفها بالهواء وتلوينها بملون رايت. يؤخذ عادة من كل آفة شريحتان .

4- أما في حالة الآفة الجافة فانه يلجا إلى استخدام فرشاة الأسنان وذلك بتمريرها على سطح الآفة بعد نزع جزء من البثور الجلدي ومن ثم توضع العوالق على الشريحة وتلون بنفس الطريقة السابقة.

5- تم اختيار ثلاث من بين هذه الحالات السابقة حيث بالإضافة إلى تلوينها بطرق التلوين السابقة, اقتطع نسيجيا جزء من مكنتفات الآفة ومن ثم تم تلوينها بالملونات النسيجية:

أ- تلوين هيماتوكسيلين ايوزين , ب- تلوين LCA المناعي الخاص بالخلايا للمفاوية عموما,  
ج- تلوين CD3 المناعي الخاص بالخلايا للمفاوية التائية حصرا. وذلك للمحضرات الثلاث.

تم الاستعانة باستخدام التصوير المجهرى لتصوير الخلايا أحادية النوى (اللمفاوية) المفترضة ومن ثم لجا الى تصنيف هذه الخلايا استنادا للتنوع الشكلي المجهرى لها وفقا لتكرار رؤيتها بين المحضرات المختلفة في جدول خاص.

جرت دراسة مقارنة للخلايا اللمفاوية أحادية النواة المفترضة والتي أبدت شكليا بروزا هيوليا (ذات الذيل) تمت فيها مقارنة هذه الخلايا بين المحضرات المختلفة الملونة بتلوين رايت, كما تمت دراسة مقارنة أخرى لهذه الخلايا ذات الذيل الملاحظة في تلوين رايت بالخلايا المشابهة لها التي لوحظت في المحضرات الملونة بتلوين الهيماتوكسيلين والايوزين. و أجريت دراسة مقارنة ثالثة لهذه الخلايا بمشابهاتها والتي تم تلوينها بكلتا الطريقتين المناعيتين ( LCA و CD3). وتمت دراسة مقارنة رابعة بين الخلايا أحادية النواة (ذات الذيل) الملاحظة بطريقة التلوين المناعية للخلايا اللمفاوية ( LCA ) مقارنة بالخلايا ذات الذيل التي تلونت بالطريقة المناعية الملونة لللمفاويات التائية حصرا (CD3) . وتم تدوين النتائج في جدول خاص ثان.

### النتائج:

يظهر الجدول (1) مقدار تواجد الخلايا أحادية النوى (شبيهة اللمفاوية) المرئية في المحضرات المباشرة الملونة بتلوين رايت وفقا للتنوع الشكلي لهذه الخلايا:

عدد المحضرات الكلي	مقدار تواجد الخلايا المكورة	مقدار تواجد الخلايا قطبية النواة	مقدار تواجد الخلايا ذات الهيولى
	(اللمفاوية الاعتيادية)	(المصورية المفترضة)	المؤنفة (ذات الذيل)
50	50	50	49

يظهر الجدول (2) نتائج الدراسة التي تمت فيها المقارنة الشكلية المجهرية للخلايا المؤنفة (ذات الذيل) بين مختلف أشكال التلوين في المحضرات الثلاثة المدروسة ومدى التشابه المجهرى بين أشكال هذه الخلايا:

الخلايا المؤنفة (ذات الذيل)	التلوين بطريقة رايت	التلوين بالهيماتوكسيلين ايوزين	تلوين LCA	تلوين CD3
درجة التشابه	+++	+++	+++	+++

كما هو واضح من خلال الجدول (1) المرفق فان الخلايا أحادية النوى الشبيهة باللمفاويات تواجدت في الغالبية العظمى من المحضرات إلا أن تنوعا في أشكالها المجهرية بدا واضحا:

فقد أظهرت الدراسة وجود نوع من الخلايا أحادية النوى ذات شكل كروي أبعادها من 8-10 ميكرون كانت فيها النواة ذات كروماتين كثيف وتشغل تقريبا أكثر من 90% من حجم الخلية (صورة 1). تتطابق هذه الخلية في مواصفاتها مجهريا مع الشكل التقليدي للخلية اللمفاوية الاعتيادية التي ترى بتلوين رايت. وقد كانت هذه الخلايا متواجدة في 50/50 من المحضرات المدروسة. كما أظهرت الدراسة وجود نوع آخر من الخلايا أحادية النوى ذات حجم يتراوح بين 9-12 ميكرون كانت فيها النواة اصغر حجما من سابقتها وشغلت موضعا قطبيا فهذه الخلية هي الخلية المصورة الافتراضية ( الصورة 2). بدت هذه الخلايا متواجدة في 50/50 من المحضرات المدروسة إلا أن تركيزها ضمن المحضر الواحد كان اقل من خلايا النوع الأول. وقد كان لافتا وجود خلية أحادية النواة بحجم 7-12 ميكرون نواتها ذات كروماتين كثيف وتشغل تقريبا ما يزيد عن 50% من حجم الخلية تتموضع بشكل قطبي و يظهر في القطب المقابل للنواة تانف هيولي بشكل ذيل يختلف طوله بين هذه الخلايا حيث يتراوح بين تأنف هيولي صغير طوله لا يكاد يذكر إلى تأنف متطول بشكل ذيل قد يصل طوله إلى ما يقارب 20 ميكرون كما تظهر الصورتين (3,4). ظهرت هذه الخلايا في 49/50 من المحضرات المدروسة

اظهر تلوين النسيج بالهيماتوكسيلين والايوزين وجود الانواع الثلاثة من الخلايا انفة الذكر في المحضرات الثلاثة التي تم تلوينها (الصورة 5), كما واطهرت طرق التلوين المناعية للخلايا اللمفاوية عموما ( LCA ) تواجد الخلايا المستديرة اللمفاوية اضافة الى رؤية الخلايا المؤنفة القطبية حيث اخذت كلتا الخليتين الملون المناعي الخاص (الصورة 6). ولقد أظهرت طرق التلوين المناعية (CD3) الخاصة باللمفاويات التائية حصرا في المحضرات الثلاثة وجود الخلايا المكورة اللمفاوية ملونة مناعيا كما تمت رؤية الخلايا المؤنفة ذات الذيل أخذة التلوين المناعي ( صورة 7). وكما هو مبين في الجدول (2) بدا هنالك تطابق مجهري في شكل الخلايا أحادية النواة (ذات الذيل) بين مختلف المحضرات الملونة بأنواع التلوين الأربعة

### المناقشة:

يمكن القول انه تم اكتشاف نموذج من الخلايا والتي ظهرت في المحضرات الملونة بتلوين رايت مشابهة للخلايا اللمفاوية وان بدا هنالك اختلاف رئيسي هو وجود التانف الهيولي الذي يتطول احيانا ليبيدي شكل الذيل. تواجدت هذه الخلايا في 98% من الحالات المدروسة مما يجعلها وسيلة يمكن استخدامها لتمييز الإصابة باللايشمانيا الجلدية. ترافقت هذه الخلايا في تواجدها في معظم المحضرات المدروسة مع الخلايا اللمفاوية التقليدية. وبدا بينهما تشابه مورفولوجي واضح. فباستثناء وجود هذا التانف في هيولا الخلية المؤنفة , فهي تحوي نواة واحدة غير مفصصة ويبدو الكروماتين النووي كثيفا والهيولى قليلة محيطة بالنواة والخلية من حيث ابعادها قريبة من حجم الخلية اللمفاوية لذلك فمن الممكن افتراضيا ان تكون هذه الخلية خلية مشتقة

من الخلية للمفاوية. بناء على ذلك ورغبة في معرفة اصل هذه الخلية تم اختيار ثلاث حالات من بين الحالات الخمسين المدروسة ودراستها نسيجيا بعد تلوينها بتلوين الهيماتوكسيلين والايوزين إضافة إلى تلوينها بطريقة التلوين المناعية الملونة للخلايا للمفاوية عموما (LCA).

بينت المحضرات الملونة بالهيماتوكسيلين والايوزين كما هو متوقع وجود الخلايا للمفاوية عموما والخلايا المؤنفة. لكن ما كان أكثر أهمية هو أخذ الخلايا المؤنفة ( ذات الذيل) للتلوين المناعي (LCA) مشتركة في ذلك مع الخلايا للمفاوية الاعتيادية ( الصورة 6) وبالتالي يمكننا ان نستنتج ان الخلايا المؤنفة (ذات الذيل) هذه هي خلايا ذات اصل لمفاوي. وبغية تحديد نوع الخلية للمفاوية التي اشتقت منها هذه الخلايا ,بائية كانت أم تائية؟ لجانا إلى تلوين آخر لهذه المحضرات الثلاثة وهو تلوين (CD3) الملون المناعي الحصري للمفاويات التائية وقد كان واضحا من خلال الصورة (7) أن الخلية (ذات الذيل) آخذة لهذا التلوين مما يؤكد أن هذه الخلية هي خلية لمفاوية تائية المنشأ. وقد ذكرنا في مقدمة البحث أن بعض هذه الخلايا المذيلة يمتد فيها الذيل الهيولي حتى يصل في طوله إلى 20 ميكرون مما يجعل شكلها مشابها للشكل الممشوق الطفيلي وان كان بحجم مضاعف لحجم هذا الشكل الممشوق. تم منح هذه الخلايا اسما افتراضيا هو (الممشوقات العرطلة). بدا مظهر هذه الممشوقات العرطلة واضحا بطرق تلوين رايت الصورة (8). وقد تمت العودة إلى المحضرات الملونة بطريقتي التلوين المناعيتين واكتشف وجود هذه الأشكال المشبهة بالممشوقات العرطلة آخذة كلا التلوينين المناعيين (الصورة 9 وفيها الشكل الممشوق ملونا بتلوين LCA والصورة 10 وفيها الشكل الممشوق ملونا بتلوين CD3 المناعي).

و التساؤل المطروح هو ما هو الدور الذي تلعبه هذه الخلايا للمفاوية التائية ذات الذيل في العملية الامراضية للايشمانيا الجلدية. تقترح فرضيتنا أولا: انه و من خلال رؤية مناعية, فان شكل هذه المفاويات التائية ذات الذيل هو شكل فريد في نوعه حيث لم يرد في المراجع الخاصة بعلوم المناعيات حدوث مثل هذه التغيرات الشكلية المجهرية على المفاويات التائية في اية حالة مرضية أخرى. فكما هو معلوم في علوم المناعة فالمفاويات التائية حين يتم تحريضها بواسطة العوامل المرضية البيولوجية تتمايز إلى سلالات من المفاويات التائية هي التائيات المساعدة (T helper) والتائيات الكابتة (T suppressor) والتائيات السامة الخلوية والقاتلة (Cytotoxic T killer cells) (7). إلا أن المراجع المختصة في هذا السياق لم تذكر أن هذه الزمر الخلوية تبدي أي اختلاف يذكر في شكلها المجهرية عن بعضها بعضا. وعليه: فان اكتشاف وجود هذا النوع الجديد من الزمر للمفاوية التائية وهي المؤنفة ذات الذيل وتمايزها بهذا الشكل, يدل على أن الخلايا للمفاوية التائية لديها القدرة ايضا على التمايز الشكلي الوظيفي (المورفولوجي) وذلك بهدف تحقيق مقاومة افضل لاشكال مرضية ذات خاصية معينة (اللايشمانيا).

ثانيا لقد برهنت دراسات سابقة قمنا بها لآفات اللايشمانيا الجلدية وجود الممشوقات الطفيلية في الانسجة المصابة في جلد الانسان (1) ونموها وتمايزها بدءا من الاشكال اللايشمانية. وبما أن هذه الممشوقات الطفيلية

ذات حجم كبير بما فيه الكفاية (حتى 10 ميكرون) بحيث يجعل المفصصات والخلايا البالعة الكبيرة عاجزة على بلعمتها وهضمها والقضاء عليها. فان العملية البديلة لاحتواء العامل الممرض والسيطرة عليه هي من خلال الإحاطة بهذا الشكل الطفيلي وتحنيطه وذلك عن طريق القيام ببناء بنى مشعرة ليفية على شكل شبكة تقوم باصطياد الشكل الممشوق للطفيلي. هنا يحدث التداخل المناعي بين العناصر الثلاثة : الطفيلي من جهة والخلايا البالعة من جهة ثانية وهذه الزمرة من الخلايا للمفاوية التائية ذات الذيل, حيث يبدو أن الخلايا للمفاوية التائية ذات الذيل تقوم أثناء تحولها الى الشكل المشبه بالمشوق العرطل, بدور تعليمي للاشكال الممشوقة الطفيلية من خلال توجيهها إلى القيام بتوليد هذه البنى المشعرة المشبهة بالليف. وبتصافر توليد هذه الألياف المشعرة بواسطة الممشوقات الطفيلية, يتكون بناء شبكي يقوم باصطياد واحتواء بقية الممشوقات في داخله بحيث ينتهي المرض بتحنيط العوامل الممرضة لنفسها بنفسها داخل هذه الشبكة من الأشعار المتشكلة (صورة 11) وتجميد الآفة المرضية. مما يفضي الى تراجع المرض بحدوث التندب. وهذا هو الذي يبرر تشكل الندبة الدائمة دون حدوث شفاء كامل للآفة وبقاء تلك الندبة مدى الحياة.

### خلاصة القول:

لقد أثبتت هذه الدراسة في الافات الناجمة عن اللايشمانيا الجلدية وجود اشكال متميزة من الخلايا احادية النواة والتي جرى نعتها بشكل عام في الابحاث والدراسات السابقة الخاصة باللايشمانيا ضمن اطار الخلايا للمفاوية دون تفريقها وتمييزها مجهريا عن غيرها من الخلايا للمفاوية الاعتيادية. علما بانها امتازت عن غيرها من هذه الخلايا للمفاوية التقليدية, بوجود تبارز في هيولاها مؤنف صغير في بعض الخلايا, وهو يتمادى في خلايا أخرى ليبلغ أطوالا تصل إلى 20 ميكرون. فيبدو تحت المجهر على شكل ذيل ممتد من الخلية. ثبت باستخدام طرق التلوين المناعية الخاصة أن هذه الخلية نشأت في اصلها عن الخلايا للمفاوية التائية. لذلك فهي تتميز بدور مناعي تقوم به في مكافحتها لطفيلي اللايشمانيا. فمع عجز المفصصات المعتدلة والبالعات عن قيامها ببلعمة الممشوقات ذات المنشأ الطفيلي بسبب حجم هذه الممشوقات الكبير نسبيا, تلعب هذه الخلايا عند تحولها الى الشكل الممشوق العرطل دورا تعليميا للاشكال الممشوقة الطفيلية بتوجيهها الى القيام بتوليد بنى مشعرة مشبهة بالليف تقوم باصطياد واحتواء هذه الممشوقات في داخلها مما يقيد الطفيلي فيصبح شبه محنط ويفضي الامر بالآفة في المراحل النهائية للمرض إلى التندب الجزئي غير الكامل.

### خلاصة البحث

**مقدمة وهدف البحث:** تصيب اللايشمانيا الجلدية البشرة والأدمة من الجلد وتتسبب في تشكل قرحة قدره تمتلئ بالخلايا والنسج المتموتة إضافة إلى السوائل البينية والخلايا الدفاعية متمثلة بالخلايا البالعة الكبيرة بأنواعها والمفصصات والمفاويات والخلايا المصورية بالإضافة إلى المكتنقات ذات المنشأ الطفيلي. لقد صنفت جميع الخلايا أحادية النواة الصغيرة المشاهدة في محضرات اللايشمانيا الجلدية في الدراسات

والأبحاث السابقة تحت عنوان الخلايا للمفاوية أو المصورية. كان الهدف من البحث هو دراسة مجهرية اعلم للخلايا للمفاوية المشاهدة في اللابشمانيا الجلدية وإعادة تصنيفها ومن ثم عند اكتشاف خلايا متميزة تم القيام بتحديد هوية هذه الخلايا من حيث أصلها ومن ثم الاستدلال على الدور الذي تؤديه في حالة اللابشمانيا الجلدية.

**طريقة العمل:** تتألف العينة المدروسة من خمسين مريضاً ومريضة لديهم إصابات باللابشمانيا الجلدية. لجا في هذه الدراسة إلى اخذ عينات مجهرية من مفرزات الإصابة الجلدية حيث تم تلوين المحضرات المباشرة بتلوين رايت وتلوين المحضرات النسيجية بتلوين هيماتوكسيلين-ايوزين ثم تاليا بتلوين LCA المناعي الخاص بالخلايا للمفاوية عموماً و تلوين CD3 المناعي الخاص بالخلايا للمفاوية التائية حصراً. جرت دراسة مجهرية مورفولوجية مقارنة للخلايا أحادية النواة ذات التانف الهولي بين المحضرات المختلفة وبمختلف أنواع التلوين المستخدمة من أجل التأكد من وجود تشابه أو تطابق شكلي مجهري بين أصناف هذه الخلايا في المحضرات المختلفة. كما تم إجراء تصوير مجهري لهذه الخلايا بهدف توثيق النتائج.

**النتائج:** أظهرت الدراسة وجود ثلاث أنواع من الخلايا: الأولى هي الخلية للمفاوية حيث بدت متواجدة في 50/50 من المحضرات المدروسة. والثانية هي الخلية المصورية الافتراضية حيث ظهرت متواجدة في 50/50 من المحضرات المدروسة إلا أن تركيزها ضمن المحضر الواحد كان قليلاً مقارنة مع النوع الأول. والثالثة هي خلية أحادية النواة تشبه للمفاويات التقليدية يظهر من الهولي تأنف هولي بشكل ذيل يختلف طوله بين هذه الخلايا المختلفة وتتواجد هذه الخلايا في 50/49 من المحضرات المدروسة. أثبتت طرق التلوين المناعية للخلايا للمفاوية عموماً (LCA) تواجد الخلايا المستديرة للمفاوية إضافة إلى رؤية الخلايا المؤنفة القطبية حيث أخذت كلتا الخليتين الملون المناعي الخاص. كما و أظهرت طرق التلوين المناعية (CD3) الخاصة بالمفاويات التائية حصراً وجود الخلايا المكورة للمفاوية ملونة مناعياً كما تمت رؤية الخلايا المؤنفة ذات الذيل اخذة التلوين المناعي. و قد كان هنالك تطابقاً مجهرياً في شكل الخلايا أحادية النواة (ذات الذيل) بين مختلف أنواع التلوين.

**المناقشة:** ثبت وجود نموذج من الخلايا تشبه للمفاويات مع وجود تأنف هولي قد يتناول أحياناً ليبيدي شكل الذيل, تواجدت في 98% من الحالات المدروسة مما يجعل هذه الخلايا تميز الإصابة باللابشمانيا الجلدية. ومن أجل تحديد أصل هذه الخلايا ومنشأها تم اختيار ثلاثة حالات من بين الحالات الخمسين المدروسة ودرستها نسيجياً بعد تلوينها بتلوين هيماتوكسيلين والايوزين إضافة إلى تلونها بطريقة التلوين المناعية الملونة للخلايا للمفاوية عموماً (LCA). بدت المحضرات الملونة بالهيماتوكسيلين والايوزين كما هو متوقع إيجابية للخلايا للمفاوية عموماً وللخلايا ذات الهولي المؤنفة وذات الذيل. ظهرت هذه الخلايا أيضاً أخذة للتلوين المناعي (LCA) مع الخلايا للمفاوية الاعتيادية. وبالتالي يستنتج أن الخلايا المؤنفة (ذات الذيل), ماهي إلا خلايا ذات أصل ليمفاوي. وبغية تحديد النوع الليمفاوي الذي اشتقت منه هذه الخلايا تم

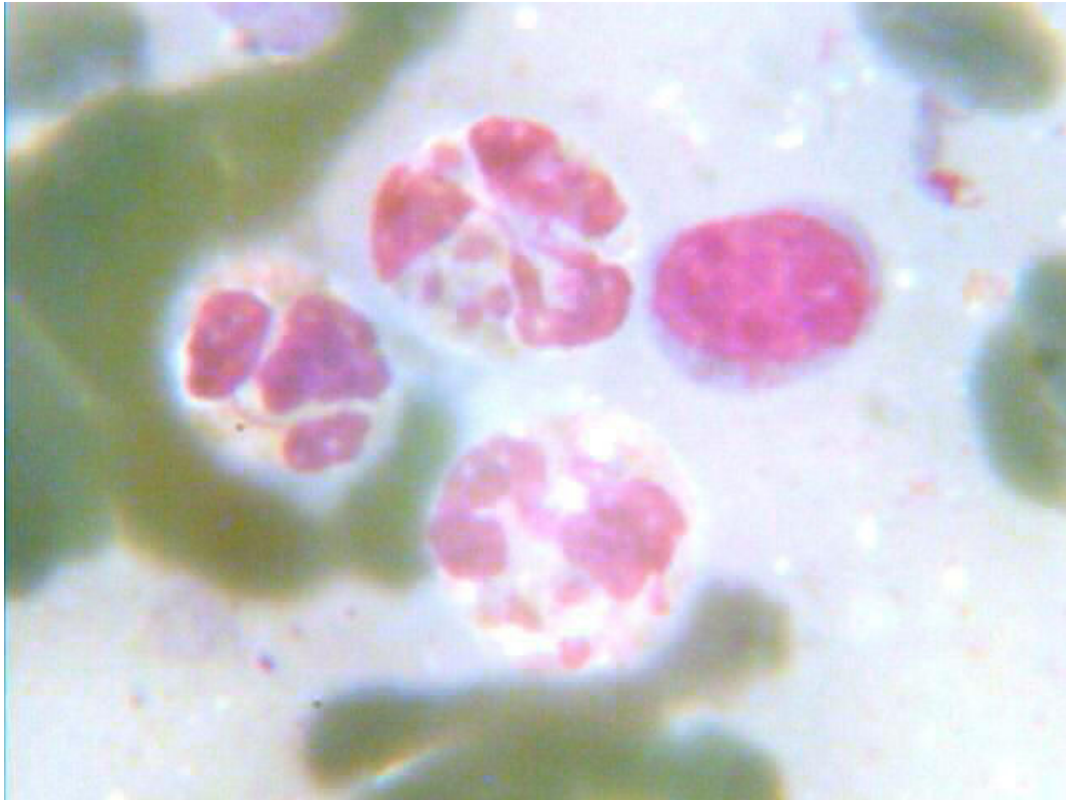
اللجوء إلى تلوين آخر لهذه المحضرات الثلاثة وهو تلوين (CD3) الملون المناعي الحصري للمفاويات التائية وظهر ان الخلية (ذات الذيل) بدت ايضا اخذة لهذا التلوين مما يؤكد ان هذه الخلية هي خلية لمفاوية تائية المنشأ. بعض هذه الخلايا المذيلة يمتد فيها الذيل الهولي حتى يصل في طوله إلى 20 ميكرون مما يجعل شكل هذه البنية الخلوية مشابها للشكل المشقوق الطفيلي وان كان بحجم مضاعف كما بدا واضحا بطرق تلوين رايت. وبغية التأكد من وجود هذا الشكل وتلونه في كلتا الطريقتين المناعيتين تمت العودة إلى المحضرات الملونة بطريقتي التلوين المناعيتين واكتشف وجود هذه الأشكال المشبهة بالمشوقات العملاقة ملونة بتلوين LCA وملونة بتلوين CD3 المناعية).

أما ماهية الدور الذي تلعبه هذه الخلايا للمفاوية ذات الذيل في العملية الامراضية. أولا- إن شكل هذه للمفاويات التائية ذات الذيل هو شكل فريد في نوعه بحيث انه من غير المعروف انه طرأت مثل هذه التغيرات الشكلية المجهرية على للمفاويات التائية في اية حالة مرضية اخرى. ثانيا- إن وجود الشكل المشقوق الطفيلي في الانسجة المصابة في جلد الانسان كما ثبت في الدراسة (1) ونموه بداية من الأشكال اللايشمانية الطفيلية وكون هذه الأشكال المشقوقة ذات حجم كبير يمنع عملية بلعته وهضمه والقضاء عليه من خلال المفصصات والخلايا البالعة الكبيرة ويجعل العملية البديلة لاحتواء المرض والسيطرة عليه كما تقترح فرضيتنا هي من خلال الإحاطة بهذا الشكل الطفيلي وتحنيطه بواسطة تشكيل بنى مشعرة ليفية كالشبكة تقوم باصطياد الشكل المشقوق للطفيلي. وهنا يحدث التداخل المناعي بين العناصر الثلاثة : الطفيلي من جهة والخلايا البالعة من جهة ثانية وهذه الزمرة من الخلايا للمفاوية التائية ذات الذيل, حيث تقوم أثناء تحولها إلى الشكل المشبه بالمشقوق العرطل بدور تعليمي للأشكال المشقوقة الطفيلية بتوجيهها الى القيام بتوليد بنى مشعرة مشبهة بالليف تنتهي بتشكيل شبكة تقوم باصطياد واحتواء العوامل الممرضة لنفسها بنفسها وتحنيط الأشكال الطفيلية داخل هذه الشبكة من الألياف المشعرة المتشكلة وتجميد الآفة المرضية بحدوث التندب.

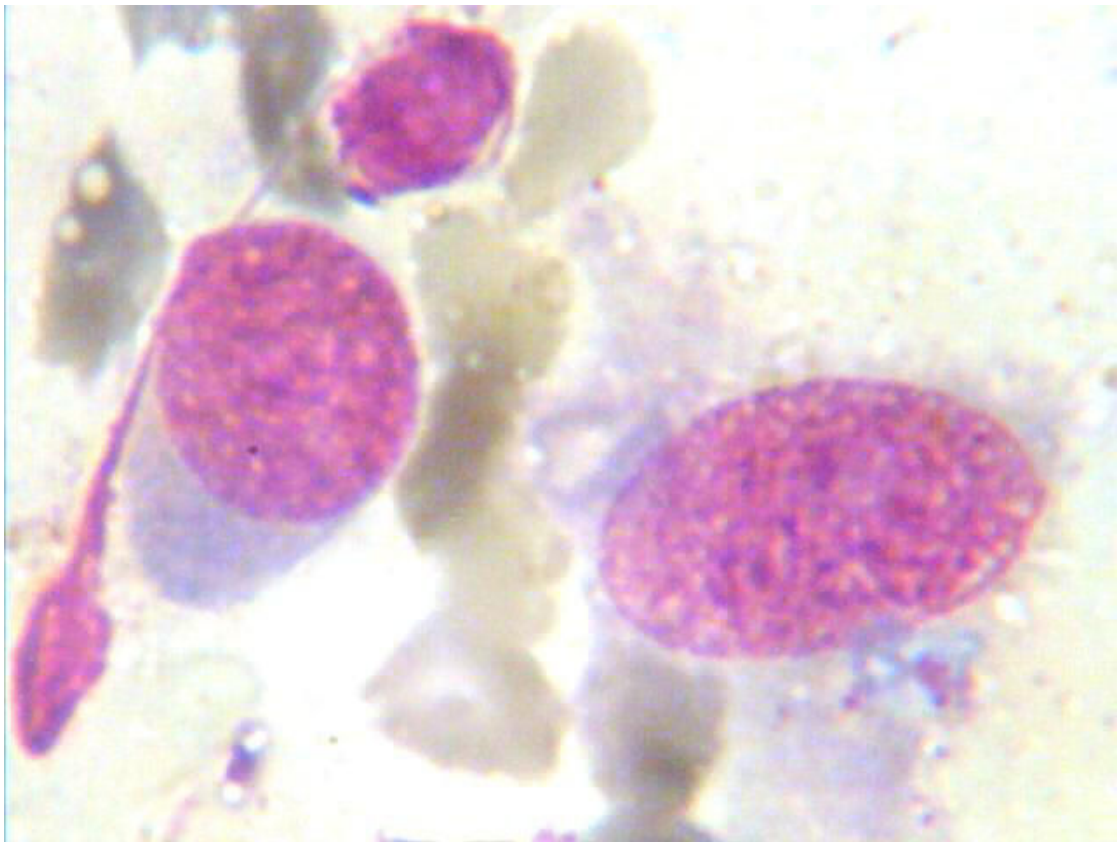
## **References:**

- 1- Mohammed Wael Daboul, DDS, MSc, MT(ASCP). Is the Amastigote Form the Only Form Found in Humans Infected With Cutaneous Leishmania? January 2008 \_ Volume 39 Number 1 \_ LABMEDICINE.
- 2- Peters NC, et al. In vivo imaging reveals an essential role for neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD 20892, USA.
- 3- Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: an overview. Journal of post graduate medicine. Year : 2003 | Volume : 49 | Issue : 1 | Page : 50-4
- 4- Vidyashankar C, Agrawal R. Leishmaniasis. E-Medicine Specialties. Available at: [www.emedicine.com/ped/topic1292.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1292.htm). Last Updated: February 27, 2006.
- 5- Sharquie KE, Al-Hamami IA, Hassan SA, et-al. Evaluation of diagnosis of cutaneous leishmaniasis by direct smear, culture and histopathology. Saudi Med J. 2002 Aug;23(8):925-8.
- 6- Khawer Saleem, Bushra Ayaz\* and Altaf Shaikh\* HISTOLOGICAL GRADING PATTERNS IN PATIENTS OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS. JCPSP 2007, Vol. 17 (11): 650-653.
- 7- Cathrine Sheehan. Clinical Immunology Principles and laboratory diagnosis. 1<sup>st</sup> ed. J. B. Lippincott Company; 1990. P. 44-50.
- 8- D. Harmening Pittiglio, Ronald A. Sacher. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. F. A. Davis company, 1987.





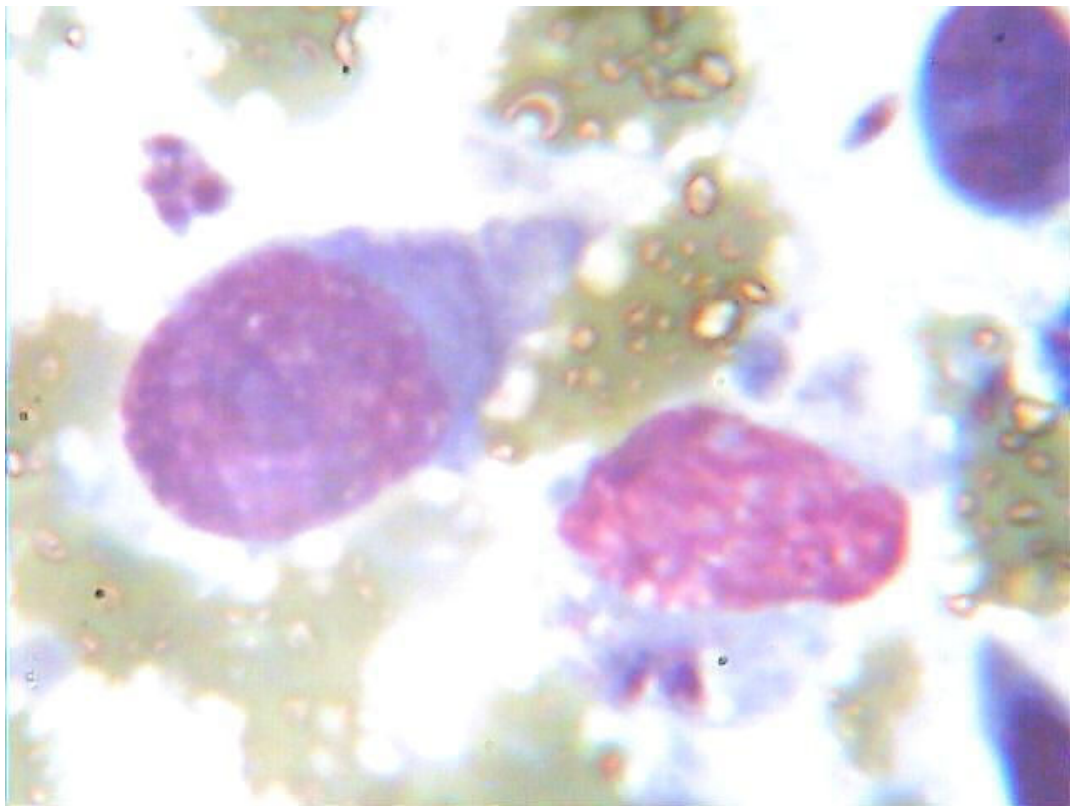
-1-



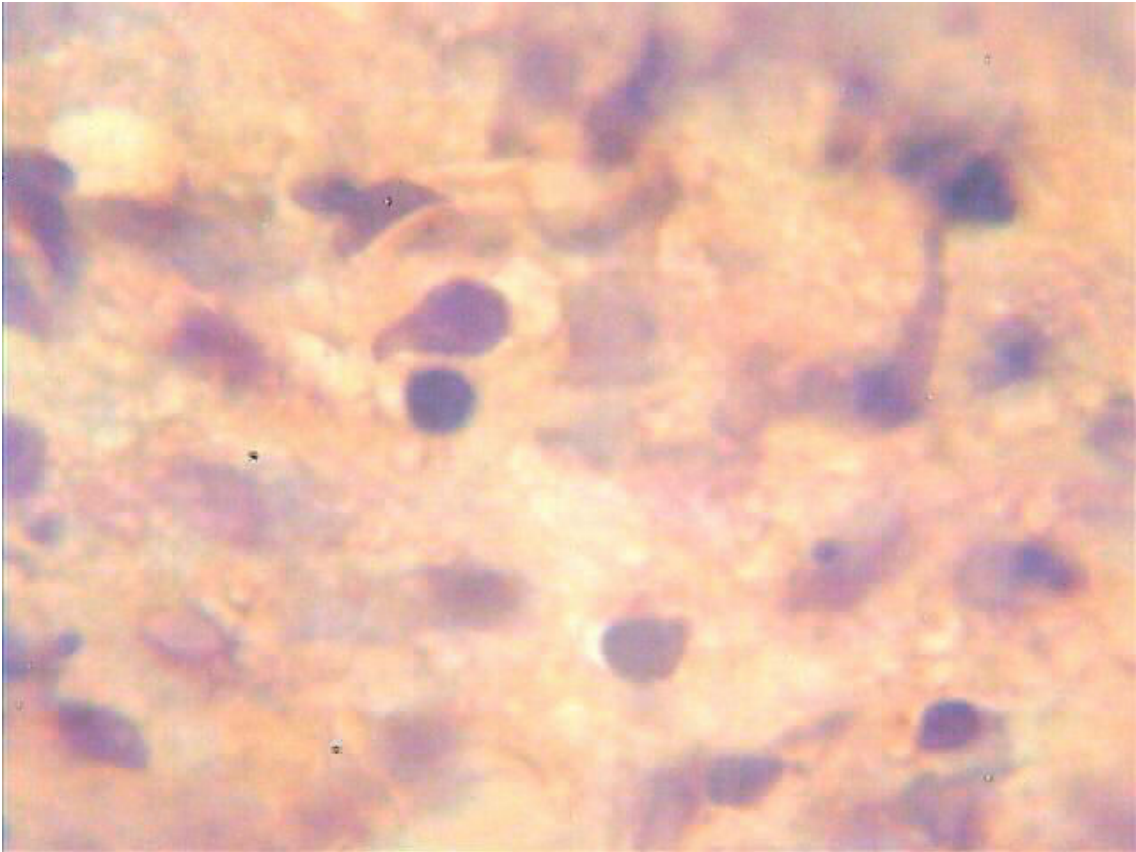
-2-



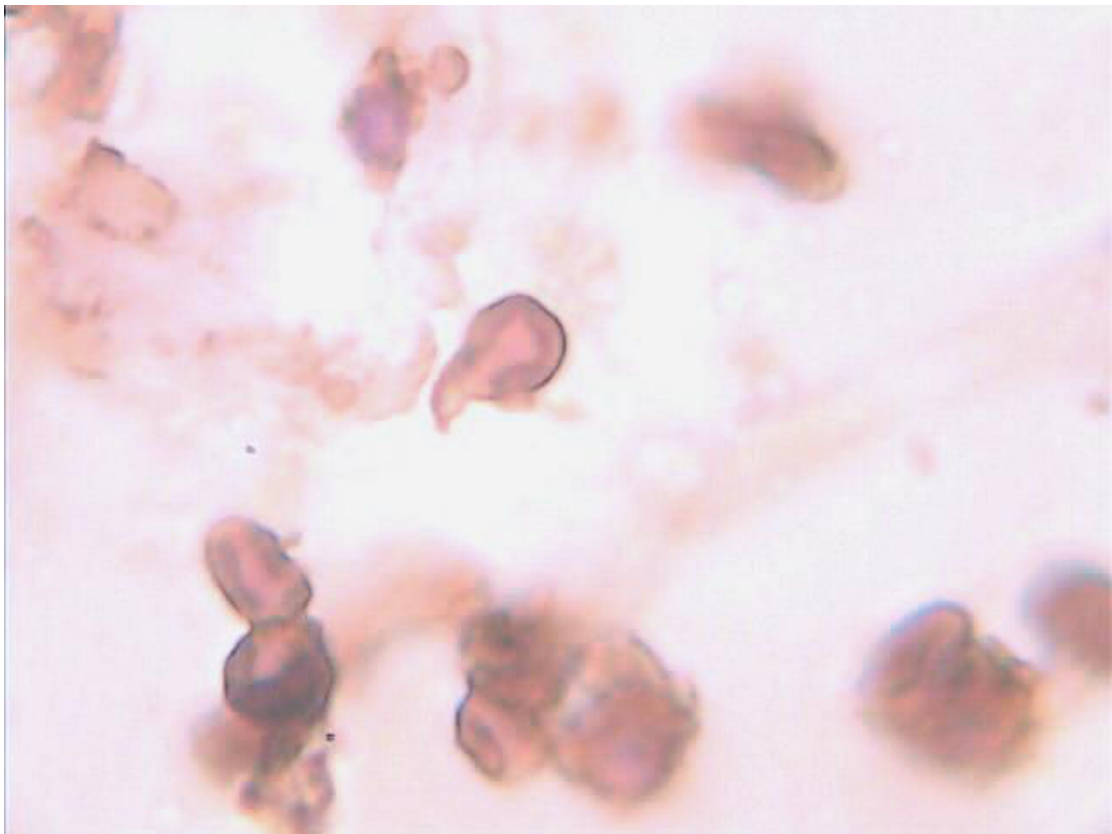
-3-



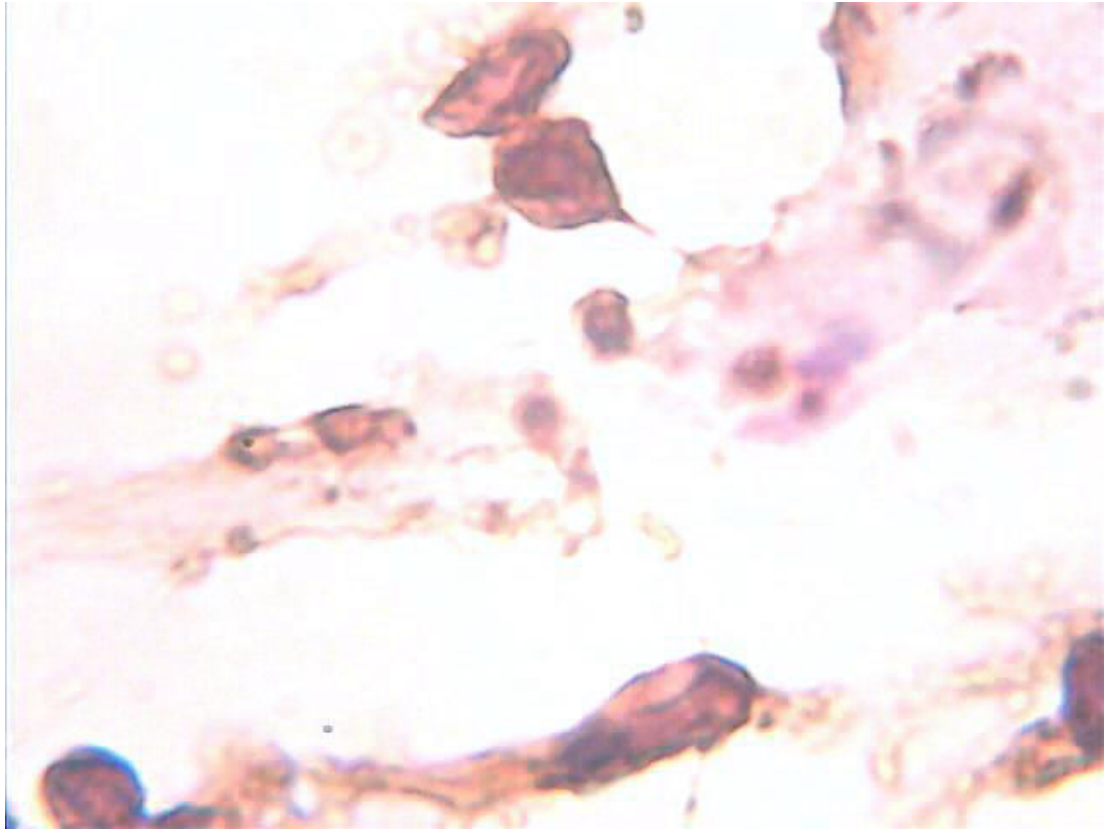
-4-



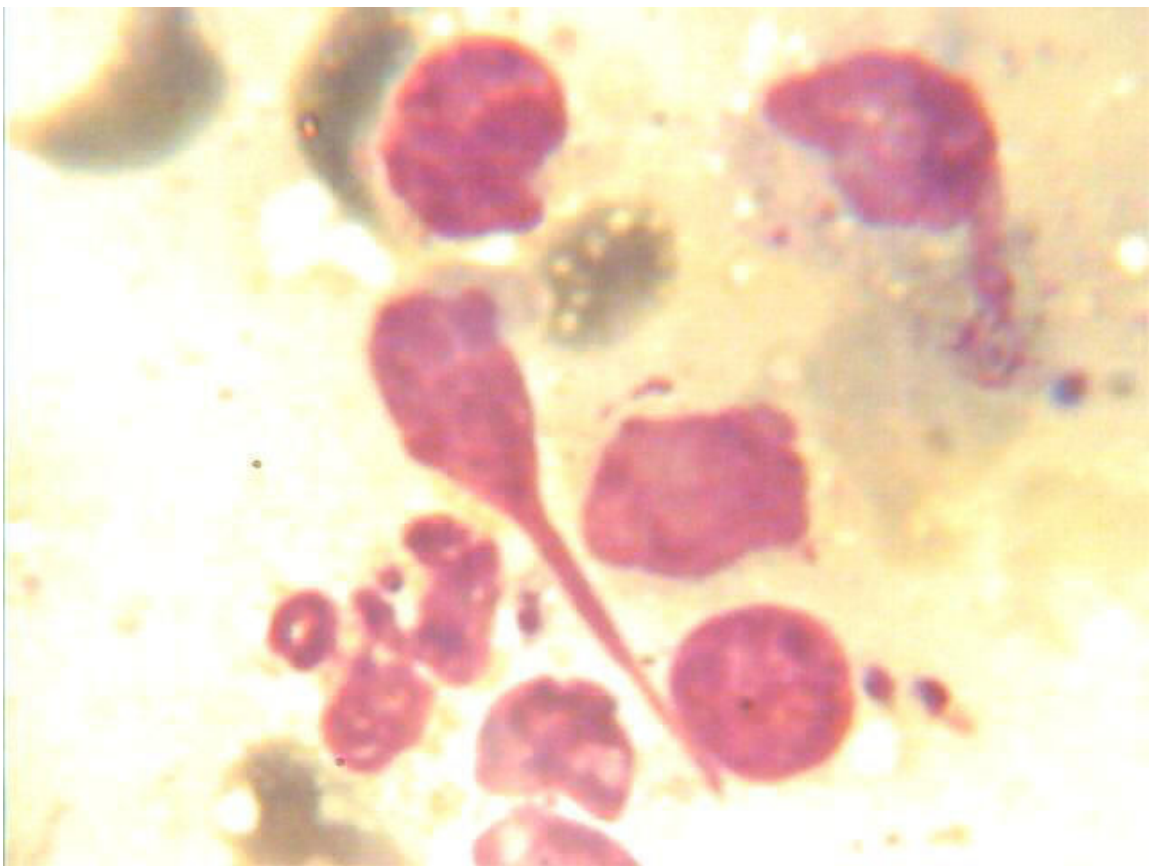
-5-



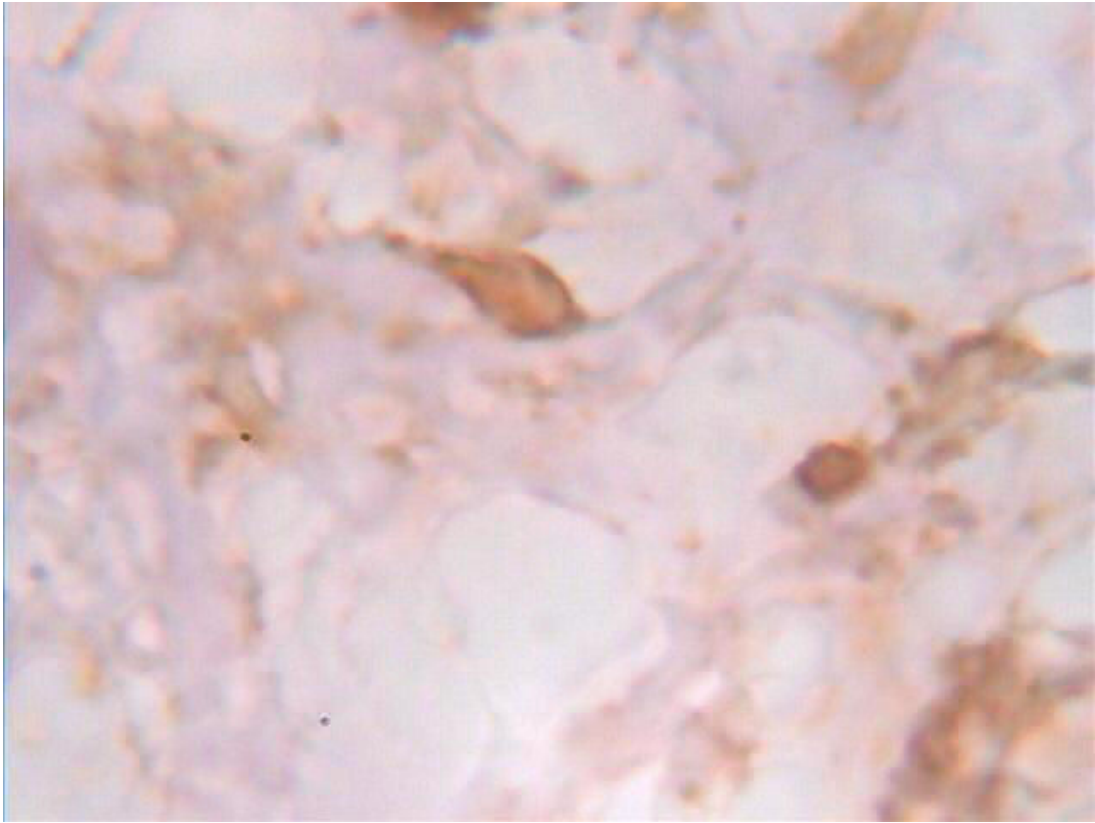
-6-



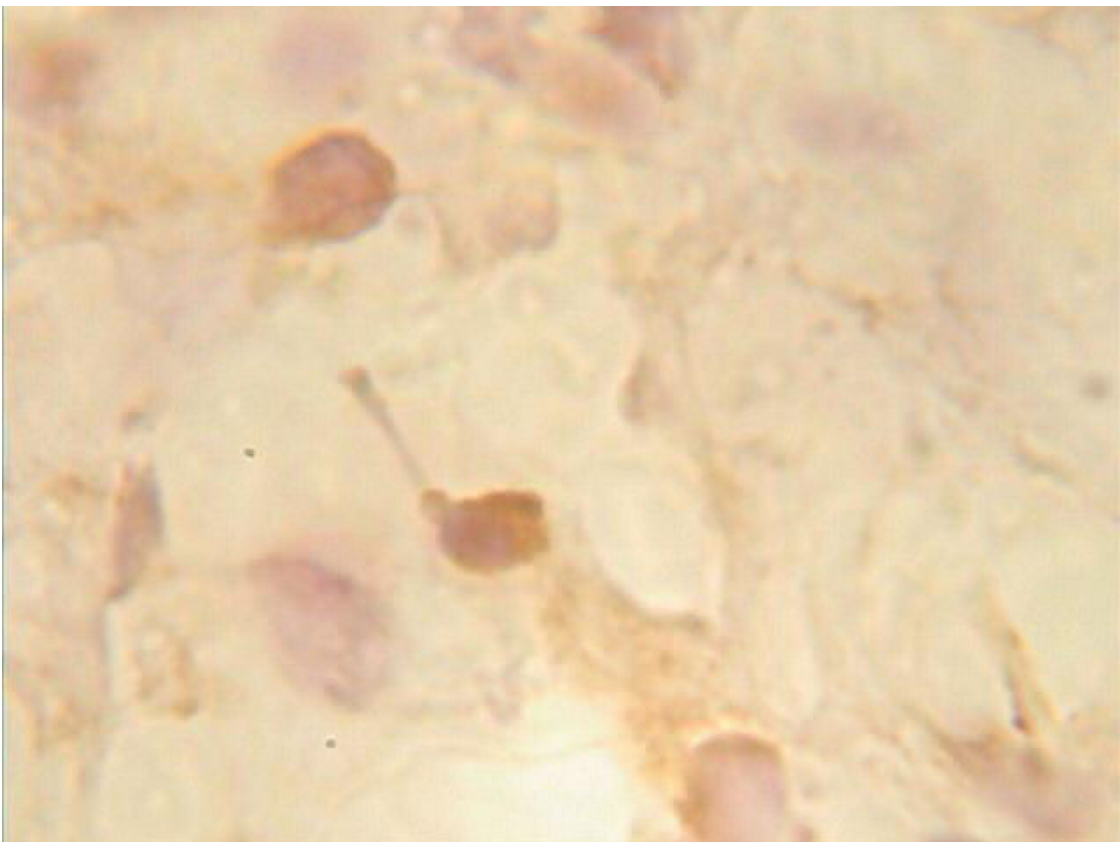
-7-



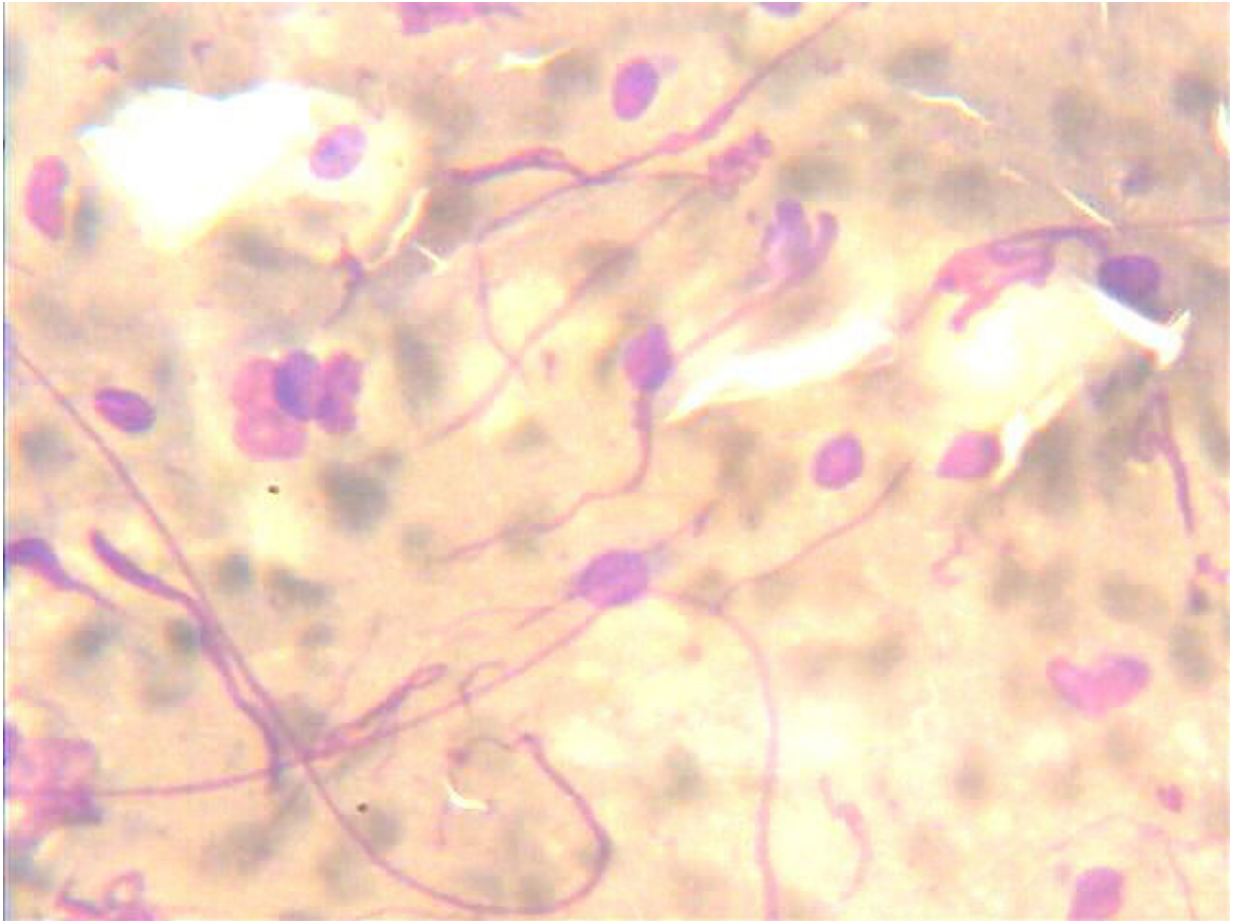
-8-



-9-



-10-



-11-

### ملخص البحث:

**مقدمة:** تعتبر معظم الأدوية المستخدمة في علاج اللايشمانيا الجلدية غير تامة الفعالية وغالية جدا وتتسبب بقدر من المجازفة بسبب التأثيرات الجانبية التي تنجم عن استخدامها وهي ذات فعل اجتياحي إضافة إلى إمكانية حدوث النكس المتكرر مع استخدامها. تهدف هذه الدراسة إلى تحقيق فهم أفضل لمرض اللايشمانيا الجلدية ومن خلال ذلك إلى اختبار عقار علاجي جديد الذي من المؤمل أن يقدم نتائج أفضل مع أذية أقل للأنسجة.

**طريقة العمل:** تم اختيار سبعة مرضى مصابين باللايشمانيا الجلدية لتطبيق العقار ( DAB-1 ). وقد أرفق ذلك بدراسة سريرية ونسجية خلوية مع متابعة ذلك بالصور التوثيقية للأفة التي توضح المرحلة البدئية لكل حالة قبل بدء المعالجة، ومن ثم تطور الحالة المرضية بعد تطبيق ( DAB-1 ).

**النتائج:** قبل بدء العلاج كانت حجوم الآفات المرضية تتراوح بين 1.8 – 7.0 سم. لقد كانت مواقع الإصابة ملتهبة ومتقرحة. بعد ثماني أسام من المعالجة تقلص الالتهاب. وبعد 16 يوما تراجع حجم الآفات وتقرحاتها إلى ما يقرب من نصف الحجم الرئيسي. أما بعد 24 يوما من العلاج بدء الالتهاب بالاختفاء التدريجي واستمرت الجزر للخلايا البشرية بالنمو داخل القرحات شاغلة أجزاء معتبرة منها. ومع نهاية اليوم 32, فقد تغطت القرحات بطبقة مستمرة من النسيج البشري. وتحقق الشفاء بعد شهرين إلى ثلاثة أشهر من المعالجة.

### مقدمة:

لقد بينت دراسات عديدة أن الدواء الأفضل لعلاج اللايشمانيا الجلدية هو ( الصوديوم أنتيموني غلوكونات ) ( Sodium antimony gluconate (Pentostam) ) \*1. يتم تطبيق هذا الدواء عن طريق الزرق العضلي في حالة وجود آفات متعددة . أما في حالة وجود آفة منفردة فهو عادة ما يتم حقنه عند حفاف التقرح \*2. وتأخذ الفترة التي تحتاجها الحالة للشفاء ما بين 14 – 16 أسبوعا وفي بعض الحالات فترة أطول من ذلك. وعادة ما ينتهي الشفاء بتشكيل ندبة دائمة. وإذا ما كانت الآفة ظاهرة في موضع تجميلي مثل الوجه، فإن الآفة قد تتسبب في حدوث عيب سيء و تشوه تجميلي لدى المريض. وعلى الرغم من أن الدواء ذو الخيار الأفضل هو البتوستام لكنه يتسبب في حدوث أعراض جانبية \*3. وبالرغم من تطبيق هذا العقار، فهو لا يتسبب في حدوث شفاء كامل للأذية مع التئام في النسيج البشري بشكل كامل . إن النتائج النهائية بعد العلاج في موقع الأذية هو حصول ندبة دائمة . ومن خلال المتابعات الدراسية في جنوب شرقي أوربا بعد استخدام عقاقير pentavalent antimonials لحالات أظهرت النتائج أن 83% من الحالات قد أعطت نتائج علاجية

إيجابية، إلا أن 52% من هؤلاء المرضى قد نكست الحالات لدايهم خلال مدة تراوحت بين شهر وثلاث سنين  
\*4.

هنالك أدوية أخرى استخدمت في علاج اللايشمانيا الجلدية مثل البارومايسين ، الأمفوتريسين ب ،  
فلوكونازول، والبنتاميدين، لكن النكس كان دائما هو العاقبة مع الآثار الجانبية إضافة إلى الجانب الاقتصادي  
حيث سعر العقار مرتفع جدا.

ومن جهة أخرى فإن DAB-1 يعتبر مرهما خارجي، يتم تطبيقه ظاهريا على منطقة التقرح. وهو مستحصل  
من مشتقات طبيعية، وبالتالي فمن الواضح ألا تأثير جانبي لتطبيقه.

إن الهدف من هذه الدراسة هز قياس فعالية DAB-1 على الآفة الجلدية للايشمانيا وذلك من خلال تقييم كل  
من التأثيرين السريري والخلوي النسيجي، ومراقبة عملية التندب والشفاء خلال فترة شهرين إلى ثلاثة أشهر  
من بدء العلاج.

#### طريقة العمل:

تم اختيار سبعة من المرضى المصابين باللايشمانيا الجلدية والذين أظهروا آفات واضحة من أجل تطبيق  
DAB-1 كعلاج على مواقع الآفات. قبل تطبيق هذا المرهم، تم الحصول على شريحتين مجهريتين من كل  
موقع آفة وجرى تلوينهما بتلوين رايت حيث تم اختبارهما مجهريا لتحري أي علامات باثولوجية متضمنا  
ذلك الطفيلي سواء وجد في داخل الخلايا أو خارجها في الوسط خارج الخلوي. وقد تم التقاط صور سريرية  
ومجهرية للآفات منذ البداية قبل تطبيق العلاج وتباعا لاحقا وذلك بقصد التوثيق.

تم مسح الآفة برفق باستخدام المصل الفيزيولوجي ومن ثم تجفيفها بالشاش. تمت إضافة المرهم إلى قطعة  
من الشاش الجاف المعقم وتطبيقها مباشرة فوق موقع الآفة. لقد تم تبديل الضماد مرة كل ثلاثة أيام. وخلال  
فترة 8 – 16 – 24 – 32 – 45 – 60 – 75 – 90 يوم تم الحصول على لطاخات مجهرية من كل آفة  
وتلوينها وقراءتها لدراسة التطورات المجهرية الخلوية لعملية التحول نحو الشفاء. واستحصلت صور  
توثيقية لتلك العلامات الخلوية المجهرية كما والصور السريرية وذلك بقصد تحليل أكثر عمقا ودقة.

#### النتائج:

بيدي الجدول 1 العلامات السريرية المتواجدة في كل آفة قبل تطبيق المرهم العلاجي DAB-1.

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	
حجم الآفة 1.8 سم	4 سم	1.7 سم	3 سم	5 سم	3 سم	7 سم	حجم الآفة
-	++	-/+	-/+	+++	++	+++	الالتهاب
-	++	-	++	+++	-	+++	التقرح



ملاحظة : (+++) التهاب شديد أو تقرح قطره أكثر من (2) سم. (++) التهاب متوسط أو تقرح بقطر 2-1 سم. (-/+ ) التهاب بسيط. (-) لا وجود لالتهاب أو هو حالة تندب بدون وجود تقرح.

بيدي الجدول 2 تطور العلامات السريرية في كل آفة بعد 8 أيام من تطبيق المرهم العلاجي DAB-1.

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	
حجم الآفة 1.5 سم	حجم الآفة 3 سم	حجم الآفة 1.3 سم	حجم الآفة 2 سم	حجم الآفة 4 سم	حجم الآفة 2 سم	حجم الآفة 6 سم	حجم الآفة
-	+	-/+	-/+	++	+	++	الالتهاب
-	++	-	++	++	-	+++	التقرح

بيدي الجدول 3 تطور العلامات السريرية في كل آفة بعد 16 يوم من تطبيق المرهم العلاجي DAB-1.

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	
حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 2 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 2 سم	حجم الآفة 1.5 سم	حجم الآفة 2 سم	حجم الآفة 4 سم	حجم الآفة
-	+	-	-	+	+	+	الالتهاب
-	++	-	+	++	-	++	التقرح

بيدي الجدول 4 تطور العلامات السريرية في كل آفة بعد 24 يوم من تطبيق المرهم العلاجي DAB-1.

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	
حجم الآفة 0.5 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 0.8 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 3 سم	حجم الآفة
-	+	-	-	+	-	+	الالتهاب
-	+	-	-	+	-	+	التقرح

بيدي الجدول 5 تطور العلامات السريرية في كل آفة بعد 32 يوم من تطبيق المرهم العلاجي DAB-1.

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	
حجم الآفة 0 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 0.6 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 1 سم	حجم الآفة 3 سم	حجم الآفة
-	-	-	-	-	-	-	الالتهاب
-	-	-	-	-	-	-	التقرح

بيدي الجدول 6 العلامات المجهرية الخلوية في كل آفة قبل تطبيق المرهم العلاجي DAB-1.

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	العلامات المجهرية الخلوية
-	+	++	-	++	++	-	البالعات بوجود طفيلي اللايشمانيا

							داخل الخلوي
-	++	+	-	+++	++	-	الشكل اللايشماني خارج الخلايا
++	++	++	++	+	+	+++	الشكل الممشوق
+	++	+	++	+++	++	++	اللمفاويات
-	++	-	+	+	-	++	المفصصات

ملاحظة: (+++) < 5 عناصر خلوية أو طفيليات مشاهدة في ساحة مجهرية كبيرة. (++) 3-5 خلايا أو طفيليات لايشماني مشاهدة في ساحة مجهرية كبيرة. (-) لا وجود لأي خلايا أو عناصر طفيلية في الساحة المجهرية.

بيدي الجدول 7 تطور العلامات المجهرية الخلوية في كل آفة بعد 8 أيام من تطبيق المرهم العلاجي DAB-1.

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	العلامات المجهرية الخلوية
-	-	+	-	-	-	-	البالعات بوجود طفيلي اللايشماني داخل الخلوي
-	-	+	-	-	-	-	الشكل اللايشماني خارج الخلايا
+	+++	+++	+	+++	++	+++	الشكل الممشوق
+	+	+	+	++	++	+	اللمفاويات
+	++	+	++	+	++	++	المفصصات

بيدي الجدول 8 تطور العلامات المجهرية الخلوية في كل آفة بعد 16 يوم من تطبيق المرهم العلاجي DAB-1

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	العلامات المجهرية الخلوية
-	-	+	-	-	-	-	البالعات بوجود طفيلي اللايشماني داخل الخلوي
-	-	+	-	-	-	-	الشكل اللايشماني خارج الخلايا
-	+	++	+	+	+	+	الشكل الممشوق
-	+	+	+	+	-	+	اللمفاويات
-	+	++	+	++	++	+++	المفصصات

بيدي الجدول 9 تطور العلامات المجهرية الخلوية في كل آفة بعد 24 يوم من تطبيق المرهم العلاجي

DAB-1

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	العلامات المجهرية
--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	-------------------

							الخلوية
-	-	-	-	-	-	-	البالعات بوجود طفيلي اللايشمانيا داخل الخلوي
-	-	-	-	-	-	-	الشكل اللايشماني خارج الخلايا
-	+	+	-	+	+	+	الشكل الممشوق
-	+	+	-	+	+	+	اللمفاويات
-	+	+	-	-	+	+	المفصصات

بيدي الجدول 10 تطور العلامات المجهرية الخلوية في كل آفة بعد 32 يوم من تطبيق المرهم العلاجي

. DAB-1

حالة 7	حالة 6	حالة 5	حالة 4	حالة 3	حالة 2	حالة 1	العلامات المجهرية الخلوية
-	-	-	-	-	-	-	البالعات بوجود طفيلي اللايشمانيا داخل الخلوي
-	-	-	-	-	-	-	الشكل اللايشماني خارج الخلايا
-	+	-	-	-	+	+	الشكل الممشوق
-	-	-	-	+	-	+	اللمفاويات
-	+	-	-	-	+	+	المفصصات

تظهر الجداول 1-5 العلامات السريرية التي أبدتها كل آفة قبل ومن ثم بعد تطبيق DAB-1 مع مرور الوقت. من الواضح في الجدول 1 أن حجم الأذيات كان يتراوح بين 1.8 و 7 سم عند تحويل الحالات إلى الدراسة. وكانت جميع الحالات باستثناء واحدة منها ملتهبة سريريا. أما أربعة منها فقد كانت متقرحة في حين أن الثلاثة الأخريات غير متقرحة. (الصور 1A, 1B).

بعد ثماني أيام من تطبيق العلاج، ظهرت العلامة الأولى من علامات التطور نحو الشفاء وهي كما تظهر في الجدول (2) ضمور حجم الآفات بسبب تراجع الالتهابات المرافقة بشكل يتراوح بين 16-33% من حجوم الآفات الأصلي. وقد أظهر الالتهاب في حد ذاته تراجعا واضحا في فوعته في حين أن القرحة تراجعت في حالة واحدة فقط إلى حجم أصغر بمقدار 0.4 سم (الصور 2A, 2B).

وبعد 16 يوما من العلاج، ووفقا للجدول 3 فقد تراجعت كل آفة في حجمها إلى ما يقرب من نصف الحجم. وقد تراجعت فوعة الالتهاب في كل حالة من الحالات المرضية حيث اختفى الالتهاب من حالتين بشكل شبه كامل. وقد تراجعت كل القرحة المرافقة إلى أقطار أقل من 2 سم. كما بدت جزر معزولة من الخلايا البشرية بغزو تلك القرحة (الصور 3A, 3B).

ومع نهاية اليوم 24 من المعالجة، وكما هو مثبت في الجدول 4 فقد تراجعت حجوم جميع الآفات المرضية إلى أقل من نصف حجمها . واختفت التقرحات وكذلك العلامات الالتهابية الواضحة من أربعة من الحالات المدروسة . وبقيت هنالك حالات التهابات بسيطة وتقرحات صغيرة بأقطار أقل من 1 سم مشاهدة في بقية الحالات. وقد استمرت الجزر البشرية بالنمو داخل التقرحات لتشغل حيزا معتبرا منها ( الصور 4 B, A ).(4).

ومع قدوم اليوم 32 من العلاج ، و بالعودة إلى الجدول 5 يتبين تراجع في التفاعل الالتهابي واختفاء التقرحات من كل الحالات المدروسة . أصبحت جميع التقرحات مغطاة بطبقة مستمرة من النسيج البشري . إلا أن حجم الآفة بقي كما هو عليه الحال في اليوم 24 من العلاج مع بدء اختفاء المظاهر السريرية للمرض ( الصور 5 A, 5 B ).(5).

في اليوم 45 أبدى موقع الآفات استمرارية في عملية تحول نحو بناء جلدي طبيعي ( الصور 6 A, 6 B ). وفي اليوم 60 بدت صور الآفات تقريبا أقرب إلى الشكل الطبيعي مع علائم التهابية لا تكاد تذكر ( الصور 7 A, 7 B ). وبعد 75 يوما من بدء العلاج ، أخذ الجلد يظهر بقوام طبيعي ( الصور 8 A, 8 B ). أما بعد 90 يوما من العلاج بدا الجلد في ما كان يسمى موقع الآفة جلدا طبيعيا كما في الصور 9A, 9B .

تبدي الجداول 6-10 المظاهر الخلوية المجهرية قبل وبعد تطبيق DAB-1. في الجدول 6 نرى الملامح الخلوية المجهرية قبل تطبيق DAB-1 حيث تبدو الأشكال اللايشمانية في أربع من تلك الحالات متواجدة مع البالعات المصابة في اللطاخات المجهرية. وقد ظهرت الأشكال المشوقة في جميع الحالات السبعة المدروسة ولكن في تراكيز مختلفة مما يشير إلى الطبيعة المزمنة للمرض. وقد بدت العدلات المفصصة موجودة في 7/4 من الحالات (الصور 1C, 1D).

بعد ثمانية أيام من العلاج كما يظهر في الجدول 7، بدا أن الأشكال اللايشمانية ومرافقاتها من البالعات المصابة قد أخذت بالاختفاء من اللطاخات في الشرائح المدروسة في 7/6 من الحالات على حين أن الأشكال المشبهة بالمشوقات قد استمرت بالظهور في كل اللطاخات المدروسة. وتحت المجهر بدا هنالك تراجع في عدد الخلايا اللمفاوية مع ازدياد واضح في عدد الخلايا المفصصة المعتدلة. إن تواجد الكريات البيضاء العذلة يمثل هذه النسبة هو علامة في تحول الحالات المرضية من الشكل المزمن إلى الشكل الالتهابي الحاد ( الصور 2C, 2D ).

ومع قدوم اليوم 16 كما يظهر في الجدول 8، اختفت الأشكال اللايشمانية ومرافقاتها من البالعات المصابة كليا من جميع الحالات في المحضرات المجهرية . وقد استمرت المفصصات بالظهور بأعداد أقل في كل الحالات باستثناء حالة واحدة، حيث اختفت المفصصات أيضا مع اختفاء جميع العلامات المرضية المجهرية للمرض. لوحظ وجود الأشكال المشبهة بالمشوقة في 7/6 من الحالات ولكن بتركيز أقل. كما ظهرت اللمفاويات بكثافة منخفضة. ولوحظت هجرات مجهرية لخلايا بشرية تغزو مواقع الآفة.

في اليوم 24 الجدول 8 يبين وجود تراجع في تعداد الملامح الباثولوجية المشاهدة للعناصر المرضية المختلفة تحت المجهر فهناك تراجع في عدد الأشكال الممشوقة و اللمفاويات والمفصصات مع اختفاء كلي للملامح المرضية المجهرية في اثنتين من الحالات المدروسة. وقد أظهرت الدراسة المجهرية زيادة في غزو الخلايا البشرية الصور ( 4C, 4D).

في اليوم 32 بدا أن عددا محدودا من الأشكال المشبهة بالممشوقة لا تزال تظهر في الشرائح المجهرية مع أعداد ضئيلة من اللمفاويات . وبصورة عامة بدت اللطاخات كما هو الحال في اللطاخات الدموية المحيطية باستثناء بعض الخلايا البشرية المهاجرة في اللطاخة ( الصور 5C, 5D).

### المناقشة :

إن واحدا من الأشياء المهمة التي تطرحها هذه الدراسة هو الاختفاء الكلي للأشكال اللايشمانية من كل من المواقع داخل وخارج الخلوية ومعها تلك الخلايا البالعة لها المصابة. من المثير للاهتمام رؤية تلك الآفات لا تزال تبدو سريريا فاعلة وملتهبة في الوقت الذي اختفت فيه مثل تلك العناصر المرضية المهمة للمرض. لقد لاحظت دراسات أخرى هذه الظاهرة \*5. إن الإجابة على مثل تلك الإشكالية تقبع في أن الشكل اللايشماني للطفيلي ربما أنه ليس الشكل الوحيد المؤثر خلال العملية الإمرضية للايشمانيا الجلدية برمتها، أو ربما أن الشكل اللايشماني من الممكن أن يكون فاعلا في مرحلة معينة من المرضى ثم اختفى بعد ذلك من موقع الآفة. هذا بالطبع يتناقض مع الفهم المبدئي السابق لجريان العملية الإمرضية للمرض. حيث أنه من الواضح من خلال المعلومات والأدبيات المتعلقة بالمرض أن الشكل اللايشماني هو اللاعب الأساسي والعنصر المسبب للمرض خلال سيره حتى النهاية. فحسب ما قدمه Hepburn NC الذي لخص لنا الفهم العام لوجوه المرض : ( في جميع الأمراض اللايشمانية فإن تواجد الشكل اللايشماني داخل الخلايا البالعة يبقى العلامة الفارقة لهذا المرض، على الرغم من صعوبة إمكانية تحري وجودها في بعض الأحيان) \*6. وفي الواقع، فإن الحقيقة الجلية أن الشكل اللايشماني للطفيلي في مرحلة معينة من المرض يكون من المستحيل تحري وجوده. إن اختفاء مثل تلك الخلايا العرطلة المصابة بالشكل اللايشماني في الوقت الذي تبقى فيه العملية المرضية في حالة استمرار سواء على الصعيد السريري أو المجهرى الخلوي ليبدل على أن تلك البالعات الكبيرة ووحدات النوى العرطلة ومتعددات النوى من البالعات ، في مرحلة معينة من المرض تصبح مقاومة للعدوى بالشكل اللايشماني . تقول الأدبيات في هذا الشأن ( يتكاثر الشكل اللايشماني بواسطة الانقسام المنصف داخل الخلايا البالعة إلى أن تصبح الخلايا المضيفة مكدسة بهذا الطفيلي وتتمزق محررة الأشكال اللايشمانية إلى الدوران حيث تقوم الأشكال اللايشمانية المتحررة بغزو خلايا جديدة ويحصل بالتالي تكرار لتلك الحلقة) \*7. وخلافا للمفهوم السابق، فإن تلك الأشكال اللايشمانية المتحررة إلى السائل خارج الخلوي وفي مرحلة محددة من المرض، تصبح غير قادرة بتاتا على غزو الخلية البالعة الحاضنة أو أن تتكاثر داخل تلك البالعات. إن عدم القدرة تلك يمكن أن تشرح من خلال التفاعل المناعي بين النظام المناعي لجسم

المضيف وبين مستضدات خاصة مقررة في جسم الطفيلي (8). هذه الآلية المناعية هي التي تتسبب في تطور المقاومة في الخلية البالغة ضد الطفيلي. وهذا بالضبط ما يحصل في سير المرض عندما نلاحظ اختفاء البالعات المصابة مع اختفاء الشكل اللايشماني من اللطاخة. تؤكد الجداول 7,8,9 و 10 اختفاء الأشكال اللايشمانية من اللطاخة عند تلك النقطة.

وكما هو ملاحظ في هذه الدراسة، فإن لعقار DAB-1 دور محبب في تسريع اختفاء الأشكال اللايشمانية من الآفة المصابة وذلك إذا ما قورنت بالعملية المرضية الطبيعية.

ووفقا للتعريف التقليدي: ( إن اللايشمانيا هي طفيليات داخل خلوية تغزو الخلايا البالغة أحادية النوى. تعتبر اللايشمانيا طفيليات داخل خلوية مجبرة) \*7. إن هذا التعريف يعني أن الشكل اللايشماني إذا ما وجد في بيئة خارج خلوية فإنه سيعجز عن الحياة في تلك البيئة غير المناسبة. لكن تلك الأدبيات لم تشرح لنا كيف أن تلك الأشكال اللايشمانية المطروحة خارج الخلايا البالغة قد اختفت من موقع الآفة. وكما يبدو ملاحظا سريريا ( وبالعودة إلى الجدول 7 - 9 ) فإن الحالة المرضية لا تزال وبشكل عميق فعالة ولم يحصل الشفاء بعد. ومن الواضح إذن أن الشكل اللايشماني خارج الخلية من المؤكد أنه قد تمكن من إيجاد سبيله للبقاء في الوسط خارج الخلوي \*9. وقد استطاع أن ينمو من شكل غير فعال ( الشكل اللايشماني) وهو يشبه شكل البويضة، ويتحول إلى شكل فعال وهو الشكل المسوط ( الشكل الممشوق) \*10. إن الشكل الممشوق إذن والذي يحل محل الشكل اللايشماني هو في هذه الحالة الذي ينمو ويصبح الشكل الفعال الذي يخترق طبقات الجلد ويتسبب في العلامات والأعراض المرضية في تلك المرحلة.

وبالعودة إلى الباثولوجيا الإراضية ووفقا لهبيرن ( خلال الأشهر التالية، يظهر تراجع تدريجي في تعداد الأشكال اللايشمانية والبالعات، فاسحة المجال لارتشاحات حبيبية مكونة من لمفاويات، وخلايا مشبهة بالبشرة وخلايا متعددة النوى عملاقة. خلال تلك المرحلة يبدو أنه من الصعب أو حتى من المستحيل رؤية تلك العضويات الممرضة "مشيرا إلى الشكل اللايشماني" بواسطة تلوين الهيماتوكسيلين إيوزين أو غيمزا في المقاطع المدروسة). \*6. وكما لوحظ في الجداول 2,3,4, 6, 7, 8 و 9 تبدو الآفة في تلك المرحلة لا تزال ملتهبة بشكل واضح سريريا مع وجود نتحات وتقرح. وفي الواقع فإن تلك العلامات السريرية والباثولوجية لا تزال تمثل شكلا من أشكال المرض الفاعلة. وهنا نلاحظ بوضوح ظهور أشكال مجهرية متعددة قد نمت من خلال عملية التحول في الشكل اللايشماني. إن تلك الأشكال الجديدة المرئية مجهريا هي الشكل الممشوق والشكل الممشوق الصانع للألياف وشكل لهب الشمعة و الشكل الكروي والشكل ذو الأضلاع المتعددة \*11. (الصور 3C 4C 1D 2D 3D) كل تلك الأشكال هي أشكال فعالة للطفيلي تعمل عملها داخل النسيج المصاب ، وخلال تلك المرحلة تعتبر العامل المسبب للعلامات الباثولوجية الالتهابية.

بعد أن يتم تحرر الشكل اللايشماني من الخلية المصابة البالغة والحاضنة إلى السائل خارج الخلوي، فإن الجنين الذي يبرز من هذه الأشكال اللايشمانية ينمو خلال مراحل متسلسلة بدءا من الشكل لهب الشمعة

متحولا إلى الشكل المشقوق المكتمل (12). إن هذه الأشكال الفاعلة للطفيلي سوف لن تتمكن من الانقلاب من جديد والتحول داخل المضيف من الفقاريات إلى الشكل اللايشماني. ومن خلال ذلك فإن الشكل اللايشماني يختفي نهائيا من المحضر وما تبقى منه يتم تخريبه ومعالجته بواسطة الكريات البيضاء العدلة كما هو مشاهد في الجداول (7،8،9) \*13. وعندما يبقى الشكل المشقوق هو الشكل الفاعل في موقع الأذية، وبدون وجود الدواء المناسب، فإن الجهاز المناعي الممثل بالخلايا اللمفاوية سوف يتعامل مع تلك الأشكال السوطية لاحتوائها وذلك من خلال تقديمه لخلايا لمفاوية تائية مذيلة وهي قادرة على تشكيل قاعدة لشبكة نسيجية يكون بمقدورها اصطياذ تلك الأشكال السوطية المشوقة وإنهاء الحالة المرضية من خلال تشكل ندبة دائمة \*11. إن هذا الوصف يتوافق مع ملحوظة جاءت في مقالة هيبيرن وفيها ( هنالك على أية حال تنوع معتبر: فبعض الآفات لا تنتقرح، في حين أن بعضها الآخر يطور التهابا لمفاويا حليميا مشعرا. ويحصل الشفاء في معظم تلك الآفات تاركا ندبة متآكلة). \*6.

في معظم حالات المعالجة ومن خلال استخدام العقاقير المختلفة والحقن مثل الصوديوم أنتيموني غلوكونيت ( بنتوستام) أو البننيميدين، فإن المرض قد يشفى ولكن بعد أن يترك ندبة دائمة خلفه. ويحدث عادة النكس كما أن تلك الأدوية هي باهظة الثمن. ليست الوضع مشابهها في حالة المركب DAB-1 فكما هو واضح في اللطاخات المتتابعة فإن ل DAB-1 تأثيرا تحريزيا للخلايا البشرية. توضح هذه الدراسة أنه منذ اليوم 16 لتطبيق DAB-1 ( الصور 3A, 3B, 3C, 3D ) تصبح الخلايا البشرية فاعلة وتتكاثر حيث تنتقل من حواف الآفة باتجاه مركزها مشكلة جزرا منعزلة. وفي اليوم 24 تلك الجزر البشرية تتجمع لتصبح مغطية القرحة بكاملها في اليوم 32 ( الصور 4A, 4B, 4C, 4D ). يبدو أن DAB-1 ووفقا للصور المأخوذة مجهريا قادرا على إحداث تأثير جاذب كيميائي للكريات البيضاء العدلة. فكما هو ملاحظ في الجدولين 7،8 فإن العدلات يزداد عددها في موقع الآفة بعد اليوم الثامن من تطبيق DAB-1 ويبقى هذا العدد متزايدا مع الوقت. إما الأشكال المشوقة المولدة لليف والألياف التي صنعتها فهي متروكة لفعل تلك المفصصات العدلة التي تقوم بهضم تلك العناصر والتخلص منها. ومع نهاية المرض فإن النسيج الضام مع تلك الطبقة التي تغلوه من الخلايا البشرية سوف تعيد الحيوية إلى المنطقة مشكلة نسيجا جلديا سليما دون وجود أي ندبة في الموقع ( الصور 4D, 5A, 5B, 5C, 5D ). ومن خلال متابعة حالة من تلك الحالات المدروسة بعد مرور سنتين من المعالجة باستخدام DAB-1 تبين عدم حصول أي انتكاس في الحالة.

**بالخلاصة:**

يعتبر DAB-1 قادرا على علاج اللايشمانيا الجلدية خلال ستة إلى ثمانية أسابيع بعد تطبيقه ويمكن مقارنته بشكل ذو أفضلية على أي من الأدوية الأخرى المستخدمة حيث تأخذ عملية الشفاء مدة قد تزيد عن 14 – 16 أسبوعا وفي بعض الحالات تكون المدة أطول.

لدى DAB-1 القدرة على تحريض النسيج البشري للتكاثر والهجرة. وهو يعتبر أكثر فاعلية من أي دواء آخر في توليد الأنسجة السليمة خصوصا بهدف الوصول إلى نتائج تجميلية.

إن DAB-1 يملك تأثيرا قويا مضادا وقاتلا لطفيلي اللايشمانيا. يمكن التأكيد على ذلك من خلال اختفاء الطفيلي من موقع الأذية بمرور الوقت.

يبدو أن DAB-1 يملك فعلا تحريزيا وجاذبا كيميائيا للكريات البيضاء المفصصة العذلة، التي تعمل على البنى المشعرة الندبية التي تتكون بواسطة الطفيلي وبهذه الطريقة تنقص من الأثر الذي قد ينجم بتشكيل ندبة لاحقا.

---

#### References:

- 1- N.I. Neouimine. Leishmaniasis in the Eastern Mediterranean Region. Eastern Mediterranean Health Journal. Volume 2, Issue 1, 1996, Page 94-101
- 2- Paul chester B. & Rodney Clifton Junk ( 1985 ) .- Animal Agents and Vectors of Human Disease. 5<sup>th</sup> Edition Lea & Febiber .
- 3- Esther J. S. K.Lai A Fat, MD, Martnus A. Vrede MD, Ph.D, Ramon M. Soetosenojo, MD and Rudy F. M. Lai Fat , MD , Ph.D ( 2002). Pentamidine, the drug of choice for treatment of cutaneous Leishmaniasis in Surinam. International Journal of Dermatology. 41 ,796-800.
- 4- Fact sheet N 116. The leishmaniasis and leishmania/ HIV co-infection. WHO. Revised May 2000.



5-Derya Gumurdulu, Melek Ergin, Ilhan Tuncer, Soner Uzun, Hamdi Memisoglu.

Histopathological and clinical evaluation of the cutaneous leishmaniasis in Southern Anatolia, Turkey. *Aegean Pathology Journal* **1**, 57–61, 2004.

6- Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: an overview. *Journal of post graduate medicine* .Year : 2003 | Volume : 49 | Issue : 1 | Page : 50-4

7- Conjivaram Vidyashankar ,MD. Et-al. Leishmaniasis. *E-Medicine Specialties*. Last Updated: February 27, 2006.

8- Kwang-Poo Chang<sup>1</sup>, Bradford S McGwire. Molecular determinants and regulation of *Leishmania* virulence. *Kinetoplastid Biology and Disease* 2002, **1**:doi:10.1186/1475-9292-1-1

9- Mohammed Wael Daboul: A Cytomorphologic Study of the Different Manifestations seen for the Amastigote form in Cutaneous Leishmania. *JABHS*; Vol. 10,No.2, 2009.

10- Mohamed Wael Tayseer Daaboul, Cutaneous Leishmania in Damascus. *East Mediterr Health j*, Vol. 15, No. 5,2009.

11- Mohamed Wael Daboul: The Pathological Features of Cutaneous Leishmania. *Damascus University Journal for Health Sciences*. Vol. 25, No. 1, 2009.

12- Daboul MW: Is the Amastigote form of *Leishmania* the only form found in Humans Infected With Cutaneous Leishmaniasis? *Labmedicine*; 2008:39:38-41.

-13 Daboul MW: Neutrophils role in cutaneous leishmania. *East Mediterr Health j*, 2010 Oct;16(10):1055-8.



Fig. 1A



Fig. 1B



Fig. 1C (Mag X1000)



Fig 1D ( Mag X 400)



Fig. 2A



Fig. 2B

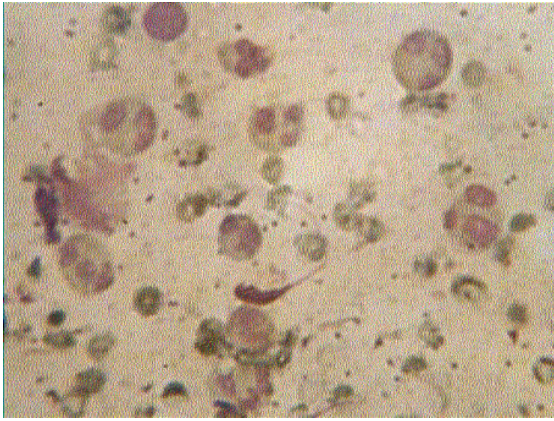


Fig. 2C ( Mag. X 400)

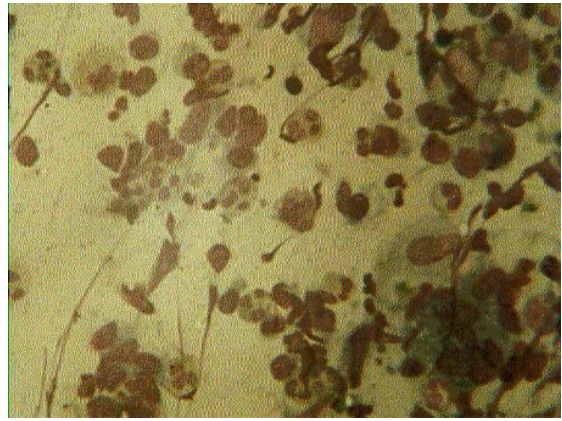


Fig. 2D ( Mag. X 200)



Fig. 3A



Fig. 3B

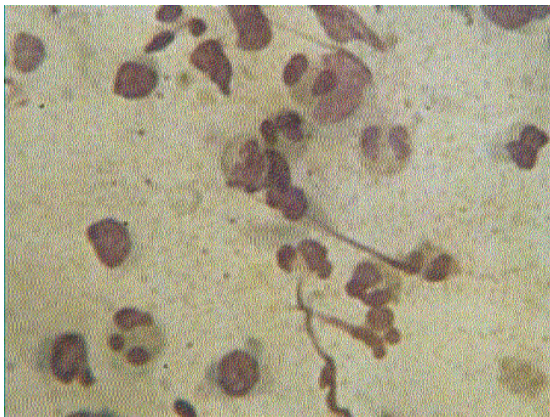


Fig. 3C ( Mag. X 400)

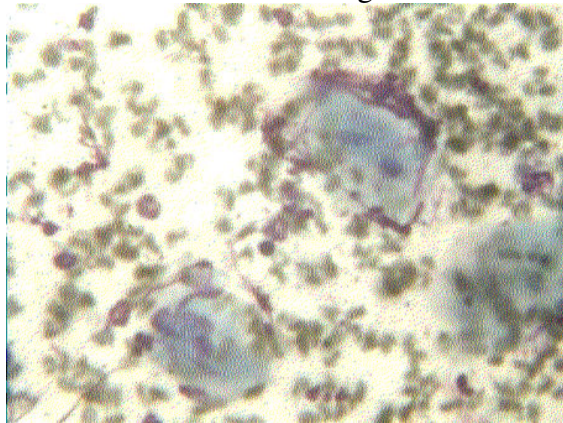


Fig. 3D ( Mag. X 100)



Fig. 4A



Fig. 4B



Fig. 4C (Mag. X 1000)

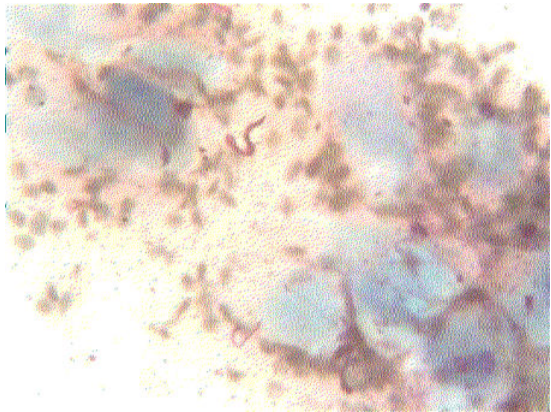


Fig. 4D (Mag. X 100)



Fig. 5A



Fig. 5B

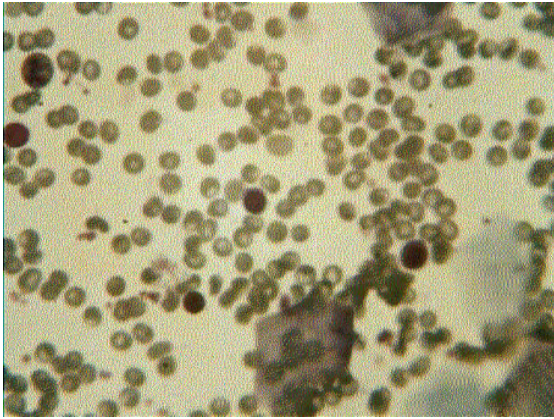


Fig. 5C (Mag. X 200)

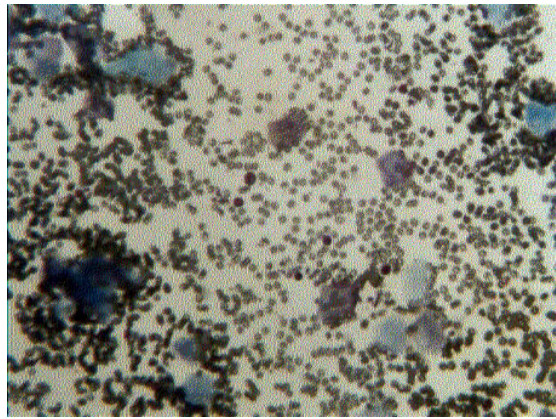


Fig. 5D (Mag. X 100)



Fig. 6A



Fig. 6B



Fig. 7A



Fig. 7B



Fig. 8A



Fig. 8B



Fig. 9A



Fig. 9B

## 9-الرعاية الصحية الأولية وطب الأسرة من خلال النموذج المرضي للايشمانيا الجلدية

**تعريف الرعاية الصحية الأولية:** هي ممارسة خدمية ذات صفة علمية راسخة تستخدم منهجية تقنية مقبولة اجتماعيا تؤمن الوصول وتحقيق الفائدة لجميع أفراد المجتمع بحيث تتيح لهم المشاركة الفعالة وبتكاليف معقولة تهدف إلى تحقيق الاعتماد على الذات والمشاركة الشخصية في اتخاذ القرارات ( منظمة الصحة العالمية واليونيسيف، 1978).

تعتبر الرعاية الصحية الأولية منهجا رئيسيا يجري تطبيقه على المستوى السكاني في مجتمع معين. وبما أنه يمثل استراتيجية سكانية، فإنه يتطلب التزاما من قبل الحكومات لتطوير هيئات تنظيمية ذات اهتمام بالسكان تقوم بتقديم خدمات في مجال الرعاية الأولية وذلك في سياق يتماشى مع الأنواع و الخطوات المختلفة الأخرى من الخدمات. فالرعاية الصحية الأولية قد تواجدت أصلا لتقديم خدمات العناية بالصحة ذات النوعية عالية الجودة بأسعار تشجيعية مقبولة تتيح الوقاية والعلاج وإعادة التأهيل في إطار خدمات صحية متكاملة لأبناء المجتمع، كل ذلك من خلال مقارنة نفسية اجتماعية شاملة تستند إلى معايير عالمية.

**الرعاية الأولية:** تمثل منظومة شاملة متاحة من الخدمات الصحية التي يقوم بها أطباء سريريون تشتمل مسؤوليتهم على تأمين خدمات تشمل غالبية المشكلات الصحية الرئيسية التي يحتاجها الأفراد وأن تكون ممارساتهم تلك منطلقة من سياق يأخذ بعين الاعتبار الأسرة والمجتمع. ( تقرير IOM لمستقبل الرعاية الصحية عام 1996 ) \*1.

تعتبر الرعاية الصحية الأولية واحدة من المؤسسات الأساسية الأولى التي يتم من خلالها الاتصال بين الأفراد والأسر والمجتمعات وبين النظام الصحي الوطني الذي تعتمده العديد من الدول. إنها طريقة لتحقيق المعافاة للجميع. لذلك فإنه ينبغي تبنيتها كنهج رئيسي من خطة الدولة العامة لأية دولة تسعى للتطوير الاقتصادي والاجتماعي للأمة.

لقد دعت منظمة الصحة العالمية وأكدت على ضرورة تحويل الخدمات الصحية باتجاه تقديم خدمات في إطار طب الأسرة بدلا عن تلك الخدمات التي كانت تقوم بها المؤسسات الصحية الإقليمية أو العالمية.

### خصائص طب الأسرة/ الممارسات العامة:

- تسعى إلى تقديم الاستشارات الملائمة عند الضرورة.
- تؤمن رعاية مستمرة خلال مراحل متابعة من حياة المريض
- تمثل بناء متكامل للمعرفة تؤمنه الفروع الطبية الأخرى إضافة إلى المساهمة المقدمة من طب الأسرة.
- وهي تتوجه إلى المريض ككل من خلال رؤية شاملة له كشخص متميز.

- وهي تحدد مشكلات المريض من خلال السياق العائلي، البيئي والثقافي.
- وهي تقوم بعلاج معظم تلك المشكلات خصوصا منها تلك التي تتكرر بشكل مستمر.
- تقدم استشارات وتعزز الخبرات الصحية ( للمرضى و ذويهم) .
- تأخذ بعين الاعتبار مراعاة رخص التكاليف العلاجية وفقا للخدمات المنجزة من قبل مؤسسات الرعاية الصحية الأولية.

#### التحديات الرئيسية التي تواجه أنظمة الرعاية الصحية في مناطق الكوارث في الشرق الأوسط:

- الفقر والعجز عن تأمين الخدمات الرئيسية.
- حالات تعليق البرامج الخدمية.
- غياب أو نقص الالتزام من قبل الحكومات.
- ضعف الاتصال بين مؤسسات الرعاية الصحية الأولية وبين المجتمع المتبدل.
- عدم كفاية توزيع المصادر ( سواء البشرية أو غير البشرية )
- تخرب البنى التحتية الهيكلية مثل أنظمة الصرف الصحي وآثار التحلل البيئي. \*2
- محدودية القدرات والإمكانيات البشرية والتنظيمية و غياب أنظمة المعلومات الصحية الإلكتروني.
- المعوقات التطبيقية في الانتقال من الأنظمة الصحية المعتمدة على المستشفيات باتجاه أنظمة الرعاية الصحية الأولية ( مثل الخبراء الصحيين، المجتمع وغير ذلك ).
- عدم الكفاية في متابعة تقديم الخدمات وذلك لأسباب تتعلق بالعاملين، والطرائق والمواعيد وغيرها \*3

#### المحددات الاجتماعية للصحة:

يقصد بالمحددات الاجتماعية للصحة تلك التي تتعلق بالملاحم الأساسية والسلوك و التي من خلالها يمكن للظروف الاجتماعية أن تؤثر على الصحة والتي من الممكن بشكل رئيسي أن يتم تعديلها باللجوء إلى إجراءات مدروسة \*4 .

#### المحددات الاجتماعية للصحة خلال الأزمات وعقب النزاعات الطارئة:

تؤثر الأزمات بشكل رئيس على الفئات الأضعف وهي الفئات الأكثر تصدعا في المجتمع. ومن المحتمل بشكل أكبر أن يزداد عدم التكافؤ في الفرص بين أولئك الذين يتمكنون من المغادرة وبين العاجزين الذين سوف يدفعون للبقاء. إن هؤلاء الأخيرين سوف يفقدون جزءا معتبرا من حقوقهم البشرية مثل الأمان، الغذاء، الملجأ، التواصل الاجتماعي و الرعاية الصحية وغير ذلك. تترافق الأزمات دائما بخروقات في الحيادية الطبية وبالتالي الانتقال المتدرج نحو الضغوط والآلام ومن ثم الأمراض. \*5

#### المساواة في الصحة والخدمات الصحية:



يقصد بها غياب أي نوع من التباين والاختلاف في التطبيقات العلاجية بشكل مبرمج ومخطط يتعلق بأي وجه من وجوه الخدمات الصحية بين المجموعات المختلفة في المجتمع، وذلك بناء على أسباب جغرافية أو ديموغرافية أو اجتماعية.

تختلف البحوث المتعلقة بالمساواة عن تلك البحوث المتعلقة بالمحددات الاجتماعية: حيث تتناول بحوث المحددات الاجتماعية النموذج الفردي كنموذج للاعتبار الصحي، في حين أن بحوث المساواة تقارب النموذج المجتمعي كمجموعة أفراد للاهتمام الصحي.

**الفوائد المتبادلة التي تقدمها الرعاية الصحية الأولية PHC و مركز الرقابة على الأمراض CDC كل منهما للآخر:**

- إن مركز مراقبة الأمراض السارية يلعب دورا حيويا في تحقيق مفهوم " الصحة للجميع".
- إن دمج مفاهيم مراقبة الأمراض السارية والبرامج الوقائية بالرعاية الصحية الأولية يعتبر ضروريا وذلك لتأكيد:
- الوصول الأفضل إلى الخدمات الوقائية والعلاجية.
- المساواة في توزيع الخدمات.
- بقاء واستمرارية تلك الخدمات.

**تدعيم الرقابة على الأمراض السارية من خلال برامج الرعاية الصحية الأولية:**

- تحري الإصابات الجديدة المكتشفة: حيث يتم الاستعانة بفنيين في مختبرات مركزية لاستقصاء الأمراض السارية.
- سهولة تأمين الأدوية وتوفير العلاج المنضبط: فمركز المقاطعة يحتفظ بسجلات دائمة للأمراض السارية ويقوم بتقديم العلاجات الضرورية.
- تزويد اللقاحات: تعتبر مراكز الرعاية الصحية الأولية الوحدات الرئيسية التي تقوم بتزويد خدمات اللقاحات.
- مراقبة وتقييم النظام: وذلك من خلال الحفاظ على سجلات للحالات المرضية و اللقاحات.

**المساهمات التي يقدمها مركز الرقابة على الأمراض لنظام الرعاية الصحي:**

- بناء قدرات بشرية من خلال التدريب الأساسي، و متابعة التأهيل في حقل العمل والإشراف الدائمين والمتابعة المستمرة.
- التأكيد على الاستخدام الأفضل للمصادر البشرية: مثال العمال الصحيون الذين يؤدون الخدمات المتعددة.

- التطعيم واللقاحات ومراقبة الأمراض التي يتم الوقاية منها بواسطة اللقاحات. \*6

**ربط الفعاليات المرتبطة باللقاحات والمناعة بالرعاية الصحية الأولية:**

- 1- يتم تقديم اللقاحات بشكل أساسي من خلال مراكز الرعاية الصحية الأولية.
  - 2- اعتبار الوصول إلى كل المواقع والمقاطعات. يؤكد هذا الإجراء على :  
- الوصول إلى كل القرى على الأقل أربع مرات في كل عام وذلك من خلال خدمات اللقاحات التقليدية.
  - اللجوء إلى الفعاليات الثابتة والمتحركة والممتدة كي تغطي كافة المواقع.
  - الاستخدام الأمثل للمصادر المتوفرة وذلك من خلال التكامل في العمل مع الفعاليات الأخرى للرعاية الصحية الأولية.
  - المشاركة الفعالة للمجتمع في التخطيط والتطبيق والمراقبة لفصول التطعيم.
- الإنجازات التي تم تحقيقها من خلال تعاون مركز الرقابة على الأمراض و الرعاية الصحية الأولية بين عامي 1990 و 2008 :
- قبل عام 1990 : لم يكن هنالك أنظمة وطنية معتبرة وكانت هنالك شروخ ومحاباة خاطئة. أما بعد عام 2008: فقد تحسنت مشكلة الشروخ والمحاباة والتميز إضافة إلى تأسيس برامج وطنية في كل البلاد.
- العقبات والتحديات:**

- 1- لا تزال الأمراض السارية مسؤولة عن ما يقرب من ثلث الوفيات وثلث الأمراض في منطقة الشرق الأوسط.
  - 2- إن كل تلك الوفيات والأمراض يمكن منع حصولها تقريبا.
  - 3- الأدوات الضرورية لذلك معروفة تماما.
  - 4- يعتبر استخدام الوسائل الضرورية بشكل فاعل ومتساوي أمرا يعاني من تحديات كبيرة.
  - 5- هنالك عدم تغطية كافية لتوفير خدمات الرعاية الصحية.
  - 6- صعوبة الوصول إلى السكان في مواقع معينة أثناء حالات الطوارئ.
  - 7- عدم كفاية وسرعة مغادرة العمل من قبل أصحاب الكفاءات.
  - 8- ضعف مساهمة المجتمع.
  - 9- نقص التنسيق بين المؤسسات الحكومية الوطنية ومشاركة القطاعات الخاصة.
- لقد تحقق العديد من الإنجازات. لكن يمكن للايشمانيا الجلدية أن تكون مثالا عن التحديات حيث تمثل نموذجا للمعوقات الموجودة في منطقة الشرق الأوسط:
- فعلى الرغم من تلك الإنجازات فإن القليل من الأمراض السارية غير المعتبرة لا تزال تنتشر بشكل سريع وهي قد تحولت إلى أوبئة في أماكن عديدة في الشرق الأوسط. مثال ذلك اللايشمانيا الجلدية في سوريا:
- تعتبر اللايشمانيا الجلدية مرضا مستوطنا في أكثر من سبعين دولة. تقدر النسبة السنوية للإصابات الجديدة في العالم بمليون إصابة. تعتبر مدينة حلب بؤرة استوطنها هذا المرض لعقود طويلة من الزمن. لكن المرض

أخذ في الانتشار في كل سوريا ووصل إلى دمشق جنوبا. يقدم الجدول (1) فكرة عن تعداد المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بين عامي 2005-2009 في سوريا حيث يقارب العدد الألف و خمسمائة حالة. أما الجدول (2) فهو يقدم فكرة عن توزيع الحالات المشخصة بحسب المنطقة التي شخّصت الحالات فيها. من الواضح أن مدينة دمشق سجلت أعلى نسبة حالات مشخصة وبشكل مرتفع مقارنة ببقية المحافظات حيث شخّصت 1261 حالة في دمشق بينما في بقية المحافظات مجتمعة شخص 217 حالة. فقط ربما يعود سبب ذلك إلى صعوبة التشخيص ونقص الخبرات الفنية في بقية المحافظات الأخرى مما يعني أن العديد من الحالات في المحافظات لم يجر تشخيصها أو اكتشافها نظرا لنقص الخبرات. ويقدم الجدول (3) فكرة عن النسبة المئوية للحالات المشخصة في كل محافظة لكنها وإن قدمت بيانا رقميا فهي لا تمثل النسبة الحقيقية للإصابات في كل منطقة.

Table (1) Total number of patients diagnosed with cutaneous leishmania between 2005 - 2009 in Syria

Total number of patients	1478
Number of females	454
Number of males	976
Number of undefined gender	48

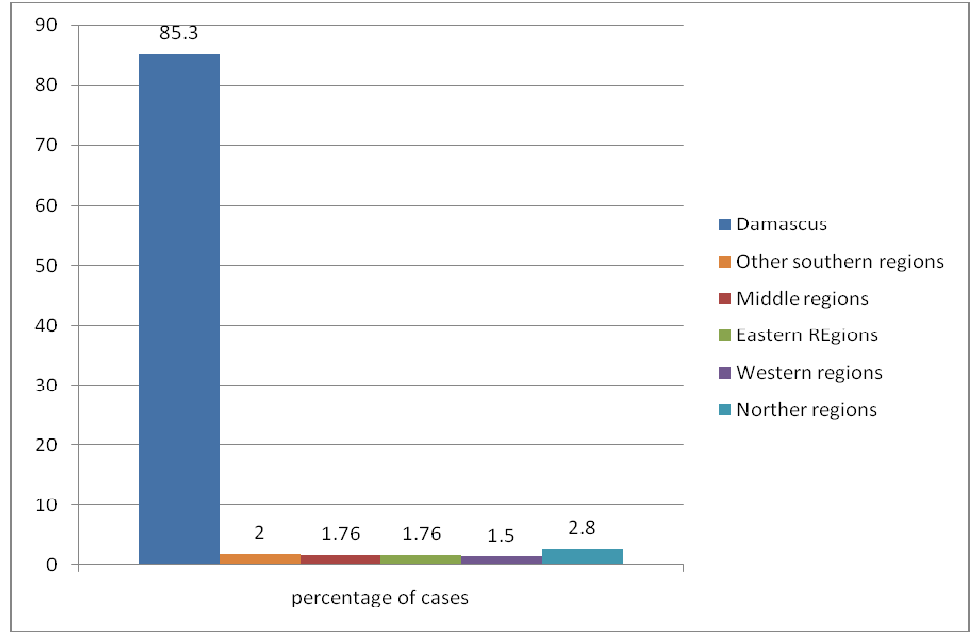
Table (2) Distribution of identified cases according to the regions in Syria

City	Number of patients	Region
Hims	7	Middle
Hama	19	Middle
Lathikiyah	7	North West
Al Hasaka	7	North East
Idlib	9	North
Ar rakka	7	East
Al Suwaida	5	south
Al Qamishli	5	North East

Al Qunaitirah	6	South
Banias	6	North West
Al Sheikh Mountain	1	
Jablah	3	North West
Daraa	19	South
Deir Al Zur	7	East
Tartus	6	west
Aleppo	33	North
Unclassified	71	
Damascus	1261	South

Table (3) The Disease incidence according to the region

Region	City	Number of patients	Total NUmber	percentage
Middle	Hims	7	26	1.76 %
Middle	Hama	19		
East	Al Hasaka	7	26	1.76 %
East	Ar rakka	7		
East	Al Qamishli	5		
East	Deir Al Zur	7		
West	Jablah	3	22	1.5 %
West	Banias	6		
West	Tartus	6		
West	Lathikiyah	7		
Region	City	Number of patients	Total Number	Percentage
South	Al Suwaida	5	31	2 %
South	Al Sheikh Mountain	1		
South	Al Qunaitirah	6		
South	Daraa	19		
North	Aleppo	33	42	2.8 %
North	Idlib	9		
South	Damascus	1261		85.3 %
	Unclassified	71		4.8 %



A Diagram representing the Disease incidence in percentage according to the region

إن نقص الرقابة على المرض والانتشار السريع له بحيث قد يهدد بالتحول إلى جائحة خصوصا في هذه الأوقات، كل ذلك يمثل تحديا لمنظومة الرعاية الصحية في منطقة الشرق الأوسط. وبالعودة إلى المعوقات والتحديات التي تم تقديمها أعلاه فمن المعلوم بالنسبة لمرض اللايشمانيا الجلدية على وجه التحديد أنه:

1- يمكن الوقاية من هذا المرض وذلك من خلال التحكم بكل من الفراشة الناقلة للمرض (Phlebotomus sp and Lutzomyia sp) وكذلك متابعة البيئة الحاضنة كالحوانات الفقارية بالوسائل العلاجية المناسبة.

2- إن الأدوات المتطلبة للتحكم بهذا المرض معروفة تماما: فالتحكم بالعامل الناقل للمرض وهو فراشة الرمل يمكن أن يتم من خلال تجفيف وتخريب أماكن وظروف نمو تلك الحشرة في بؤر توالدها وتكاثرها. فالحشرة تفضل الأماكن القذرة مثل مواقع الصرف الصحي المكشوفة وأماكن رمي القمامة. لذلك فإن إجراءات خدمية تعدل من تلك البيئات الحاضنة للفراشة من شأنها أن تقضي عليها. كما يمكن استخدام المبيدات الحشرية الفعالة التي يمكن أن تقتل تلك الحشرة. أما معالجة المصابين من البشر فيمكن أن يتم من خلال مؤسسات الرعاية الصحية الأولية وطب الأسرة وذلك باستخدام الإجراءات المناسبة بدءا من تشخيص المرض بالاستعانة بأخصائيي المختبرات الطبية ومن ثم اللجوء إلى المعالجة المناسبة عن طريق فريق طب الأسرة.

3- أما بالنسبة لبقيّة التحديات والمعوقات: 3 – 8 : فإنّ المحدودية في تقديم الخدمات المناسبة في حالة اللايشمانيا الجلدية بسبب تلك المعوقات هي أمر واقع ليس فيه شك. لكن هنالك عامل مهم ينبغي توجيه الأنظار إليه وهو التأكيد على دور الطب المخبري في تشخيص المرض وتحديد العامل الممرض. وبالإضافة إلى ذلك فلا يمكن التقليل من أهمية الاكتشافات التي قدمها الطب المخبري للرعاية الصحية الأولية ممثلة بابتكارات جديدة لتشخيص وتحديد العوامل الممرضة في العديد من الأمراض السارية. وفي حالة اللايشمانيا الجلدية على وجه الخصوص، فقد أجريت دراسات واسعة في هذا الصدد (7\* ) وكانت النتائج التي تم الحصول عليها قد قدمت مفاهيم جديدة تشخيصية لطريقة اللطاخة المجهرية من الممكن أن يجري تطبيقها بشكل سهل وميسر لإجراء تشخيص سريع للمرض. لسوء الحظ وعلى الرغم من نشر تلك النتائج على شكل بحوث في مجلات إقليمية وعالمية بما في ذلك المجلة الإقليمية الصحية لمنظمة الصحة في منطقة البحر المتوسط ( 8\* ) فلا تزال إجراءات المتابعة محدودة أو غير موجودة. وهذا بالتأكيد يمكن أن يتسبب في تأخير في مكافحة المرض وقد يساهم بذلك في زيادة انتشاره وتشكل بؤر جديدة له. إن أهمية الاكتشاف تكمن في أن العناصر المجهرية الجديدة المكتشفة والمشاهدة في حالات اللايشمانيا الجلدية والتي يمكن التعويل عليها كدلالة تشخيصية. فإذا ما أخذت تلك المكتشفات المجهرية بعين الاعتبار في تشخيص الحالة، فإن حساسية الطريقة المجهرية يمكن أن ترتفع بشكل درامي من 60% كحد أعلى نحو 100% إضافة إلى ارتفاع الخصوصية أيضا بشكل شاقولي. إن تقدير تلك الاكتشافات والمعطيات في الوقت المناسب قد يكون له أهمية في إغلاق الفجوات في بعض المعوقات التي تم ذكرها أعلاه، خصوصا مع رخص تكاليف تلك الطريقة المجهرية وسهولة تدريب العناصر البشرية على إجرائها واكتسابهم الخبرة في ذلك. وعلى هذا فإذا ما تم أخذ تلك الطرق التشخيصية المكتشفة بعين الاعتبار وتم تطبيقها، فإن تغطية مناسبة لخدمات الرعاية الصحية المتعلقة بالاختبارات المخبرية يمكن أن تتحقق بشكل ناجح. وبسبب سهولة إجراءات الطريقة المخبرية، فمن الممكن وبسهولة بالغة الوصول إلى السكان في الحالات الطارئة. أما كون تلك الطرق رخيصة التكلفة فهذا يساعد المجتمع على قبولها والمشاركة من قبل أفراد بشكل أكثر فاعلية.

### النظرة الاستراتيجية: " المبادرة التي تستند إلى المجتمع "

هنالك ضرورة ملحة في أن يشترك الجميع بعبارة واحدة. مفتاح كل ذلك هو تحديد هدف واضح. يعكس هذا الهدف تحولا في صاحب القرار في المنظومة الصحية ( بحيث يتم إشراك الناس في القرار). من المفيد أن يتم تولية المعايير الاجتماعية أهمية أكبر. تمثل هذه استراتيجية تتيح للناس المشاركة في مجريات المسائل

الصحية. أمثلة ذلك الوقاية ، العلاج، إعادة التأهيل والتأمين الصحي. وفي مثل هذا الأمر فمن الأهمية بمكان أن يتم تحديد الأدوار لكل لاعب وفقا لاختصاصه. إن تدعيم الدور القيادي يعني أن تكون القيادة بيد الناس والتي من المأمول أن تتعدى إشكالية مقاومة التغيير (9\*). إن تلك القدرات والقيادة الفاعلة ينبغي أن تكون في كل المستويات:

- رفع مستوى الخبرات لدى المجتمع من خلال التدخل الإيجابي وذلك بالاعتماد على العمال من أفراد المجتمع.
  - المشاركة الكاملة للقطاع الخاص في التنظيمات الحكومية الوطنية.
  - تأمين آلية فعالة للتناغم بين القطاعات المختلفة.
  - إحداث اندماج بين البرامج المختلفة وخصوصا في المجالات المتداخلة.
- دعونا نعمل سوية. لأننا سوف ننجز التغيير المطلوب.

#### شواهد على إنجازات طب الأسرة:

- إن التدريب المناسب من خلال طب الأسرة قد نجم عنه أن الإحالات إلى المراكز الكبرى أصبحت أقل ونجمت خدمات ذات نوعية أفضل في تايلاند (Jaturapatporn, 2006).
- لقد أسهم أعضاء طب الأسرة في تحسين كمية الخدمات من خلال التواصل وتمكين إيصال الخدمات مقارنة بالأطباء العاميين و الأطباء المقيمين في تايلاند ( Jaturapatpron, 2007 ).
- إن العمل الجماعي داخل إطار الرعاية الصحية الأولية عادة ما يترافق بنتائج صحية أفضل ويحقق خبرات احترافية كما لوحظ في الولايات المتحدة ( Solheim, 2007 ).
- تقترح البحوث المجراة أن فريق العمل في الرعاية الصحية الأكثر اندماجا سوف يقود إلى نتائج أفضل فيما يتعلق بخدمات المرضى وبالتالي رضى أكثر من قبل المرضى. ( Grumbach , 2004 ).
- إن الدراسات الشاملة فيما يتعلق بالتمريض قد بينت أن جهاز التمريض المتدرب يمكنه أن يحقق منجزات صحية تكافئ ما يحققه الأطباء للمرضى. ( Laurant, 2005 ).
- لقد تم تدريب الإناث من العاملات الصحيات في باكستان بشكل ناجح في أنظمة الرعاية الصحية وقد حققن نجاحا في إنقاص حالات الوفيات لدى الأطفال و حديثي الولادة. ( Barzgar, Sheikh et al, 1997 ).
- إن عمال الرعاية الصحية ذوو القواعد المجتمعية والذين تم تدريبهم على العلاج النفسي قد حسنوا حالات الاكتئاب بين الأمهات اللاتي يعشن في الأرياف في باكستان. ( Rahman, 2008, Lancet Series ).

- العمال الصحيون الذين كان نصيبهم من فترة التدريب أقل قد حققوا إنجازا يعدل وعادة ما يفوق أولئك الذين تدربوا فترات أطول وذلك في مجالات تقييم وتصنيف وإدارة الحالات التقليدية المتعلقة بأمراض الأطفال. ( Huicho, 2008 Lancet Series ) .

#### الرعاية الصحية الأولية في البلدان التي أعدت نفسها للبرنامج:

- لدى تلك البلدان توزيع أكثر عدلا لمصادر الخدمات.
- لدى تلك البلدان خدمات و تأمينات صحية تقدمها حكومات تلك البلاد.
- التأمين الصحي في القطاع الخاص محدود أو معدوم.
- الخدمات الصحية إما مجانية أو بتكلفة زهيدة للغاية.
- تعتبر الخدمات هي الأفضل من منظور السكان.
- لدى تلك المجتمعات رعاية أولية تتضمن خدمات أكثر وهي موجهة تجاه الأسرة.
- لدى تلك المجتمعات أوضاع صحية أفضل وبتكاليف أقل (10\*).

#### بالنتيجة:

- 1- إن الرعاية الأولية ممثلة (بالعناية بالفرد) كجزء من الرعاية الصحية الأولية ( للمجتمع المندرج بالرعاية) سوف تحسن الصحة العامة.
- 2- يعتبر طب الأسرة بصفته اختصاصا في الرعاية الأولية قادرا على أن يلعب دورا فاعلا في توصيل خدمات الرعاية الصحية الأولية.
- 3- على الرغم من أن الهدف من تطوير كادر من أطباء الأسرة يقومون بالمشاركة ويقودون عملية التطوير في مجتمع منتظم من الرعاية الأولية هو هدف نبيل لكنه قابل للتحقيق.
- 4- على البلدان والأقاليم أن تتقاسم المصادر والتجارب لتحقيق أهدافها المشتركة.
- 5- إن التوزيع الحذر للمصادر يعتبر أمرا مهما للغاية.
- 6- إن الطب الاختصاصي عالي التقنية يعتبر مهما، لكن الطب منخفض التقنية يمكن أن يقدم المريض المناسب إلى الطب ذو التقنية المرتفعة في الوقت الأكثر ملاءمة.
- 7- ينبغي إعادة النظر في تقييم الدور الذي يلعبه الطب المخبري وخبراء المخبر في مستوى فريق العمل الخاص بالرعاية الصحية الأولية .
- 8- ينبغي إغارة الاكتشافات والتقنيات الجديدة المستحدثة من قبل فنيي التكنولوجيا الطبية والتي تفيد التشخيص جديا أكثر.



References:

- 1- J. Montegut, MD , The Power of Primary Care: Is Family Medicine the Solution?  
Qatar Primary health Care Conference 01-04 November 2008.
- 2- Mohammad Assai, RA/CBI,WHO/EMRO. Twenty Years Experiences of Community-based Initiatives in the Eastern Mediterranean Region  
1st International PHC Conference Qatar, 1 - 4 November 2008.
- 3- Ghanim Alsheikh, Health Workforce in PHC: Achievements and Short comings and the Way Forward . Qatar Primary health Care Conference 01-04 November 2008
- 4- Krieger N. A glossary for social epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:693-700
- 5- Sameen Siddiqi and Susan Watts, Social Determinants of Health in the Eastern Mediterranean Region. International Conference on Primary Health Care Doha, Qatar 1-4 November 2008
- 6- Jaouad Mahjour, Trend Of Communicable Diseases In The EMR 1978-2008. Qatar Primary health Care Conference 01-04 November 2008
- 7- Mohammed Wael Daboul, APPLICATION OF THE MICROSCOPIC METHOD IN CUTANEOUS LEISHMANIA DIAGNOSIS (Our Dermatol Online. 2011; 2(4)
- 8- Mohammed Wael Daboul, Neutrophils role in cutaneous leishmania (Eastern Mediterranean Health Journal, WHO) 2010
- 9- Amorn Nondasuta, STRATEGY for ENHANCING LEADERSHIP IN PRIMARY HEALTH CARE . Qatar-EMRO Primary Health Care Conference. Doha, Qatar. November 2008
- 10- Barbara Starfield, MD, MPH, Equity in Health and Health Services  
Qatar-EMRO Primary Health Care Conference. Doha, Qatar. November 2008.

### خلاصة البحث:

تعتبر اللايشمانيا من الأمراض المستوطنة الطفيلية في ثمان وثمانين بلداً في العالم. وهي منتشرة بشكل واسع في بلدان مختلفة من العالم. تنجم عادة عن طفيلي ذو سوط من جنس اللايشمانيا يتوالد في حشرة ناقلة ويصيب الإنسان متظاهراً بشكل ذو سوط يغزو الوسط الدموي حيث ينقلب هناك إلى متعض داخل خلوي مجبر. يتابع هذا الطفيلي دورة حياته متحولاً إلى الشكل الممشوق داخل المعى الأوسط للثوي الناقل (ذبابة الرمل) ومن ثم ينتقل في شكله الممشوق إلى المضيف البشري أثناء لدغ الذبابة لجلد الإنسان. وهناك أشكال أخرى غير اعتيادية لانتقال العدوى للإنسان تحدث إما بسبب حوادث عارضة في المختبرات أو بواسطة الانتقال المباشر من شخص إلى آخر، أو من خلال نقل الأعضاء ونقل الدم لمرضى مصابين. وهناك عدة شواهد تشير إلى حدوث انتقال اللايشمانيا خلال فترة الحمل أو أثناء الولادة. يعتبر الشكل الممشوق (المسوّط) المتعضي الرئيسي الفاعل في نقل العدوى بين الذبابة الحاملة والمضيف البشري. إلا أنه ونتيجة لعدم إتاحة المجال له بمتابعة دورة حياته والانتقال إلى الشكل الممشوق داخل الذبابة الناقلة آخذين بعين الاعتبار الطرق المختلفة الأخرى لنقل العدوى التي لا يدخل فيها الطفيلي دورة حياته داخل الذبابة الناقلة، فإنه من المعقول افتراض حصول البديل ألا وهو تواجد الشكل الممشوق للطفيلي في حد ذاته داخل البؤرة المصابة باللايشمانيا الجلدية عند الإنسان أو المضيف الم الثدييات. إن المعلومات المقدمة هنا تبين أن تحولاً حقيقياً من الشكل اللايشماني داخل الخلوي المجبر إلى الشكل الممشوق قد طرأ داخل الآفة الجلدية المصابة عند المضيف البشري في السائل بين الخلوي بعد أن تم تمزق الغشاء الخلوي للخلية البالغة الكبيرة المصابة وتحررت الأشكال اللايشمانية منها. يوصى باستخدام التقنيات المعاصرة في الدراسات المستقبلية من أجل إثبات هذه الاكتشافات متضمناً ذلك استخدام التفاعل المتدرج الخمائري المتبلمر (PCR) وتطبيق تقنيات كيمياء المناعة النسيجية باستخدام الأضداد أحادية النسيلة ضد مكونات جدار الشكل السوطي الممشوق.

مقدمة:

يعتبر الداء اللايشماني من الأمراض الطفيلية المنتشرة بشكل واسع في العالم، وهو مرض مستوطن في المناطق الاستوائية والمجاورة لها في ثمان وثمانين بلداً. يقدر عدد الإصابات السنوية بحوالي مليوني إصابة جديدة عالمياً حيث أن معظم تلك الإصابات تتمثل بالنمط الجلدي أو المخاطي [1]. ينجم الداء اللايشماني عن طفيلي دموي داخل خلوي مجبر ذو سوط يتوالد داخل ثوي ناقل من جنس اللايشمانيا. تنتقل الأشكال المتنوعة من اللايشمانيا عن طريق لدغة ذبابة الرمل المنتسبة لجنس (فليبوتوموس) *Phlebotomus*. تستحصل ذبابة الرمل على الشكل اللايشماني مباشرة من الجلد المتأذي أو من خلال امتصاص الطفيلي الجائل داخل دم المضيف الحامل للمرض. وهناك داخل ذبابة الرمل فإن الشكل اللايشماني ينقلب إلى الشكل

الممشوق المسوّط الذي يعتبر معديا للإنسان. وبعد أن يتم حقن المضيف البشري بالشكل الممشوق، يقوم هذا المتعضي بالدخول إلى البالعات الكبيرة أو الخلايا الناسجة المتواجدة في أدمة الجلد متسببا في حدوث الإنتان حيث يجري من جديد انقلابه إلى الشكل اللايشماني، وهو شكل للطفيلي داخل خلوي مجبر قادر على أن يقوم بعملية الانقسام المنصف. بعد تكاثره، فإن الأشكال اللايشمانية المتوالدة تقوم بغزو الخلايا الناسجة والبالعة المجاورة [2].

على الرغم من أن هذا الطفيلي غالبا ما ينتقل بالعدوى بواسطة لدغة ذبابة الرمل الناقلة، فإنه يمكن له أن ينتقل أيضا بطرق أخرى منها: الحوادث داخل المختبرات، والانتقال المباشر من شخص لآخر بواسطة الزرق المباشر أو من خلال زرع الأعضاء ونقل الدم المصاب. وهناك شواهد تشير إلى انتقاله في الرحم أو أثناء الوضع إلى الجنين. علينا أن نأخذ بعين الاعتبار في كل هذه الأشكال من انتقال العدوى غياب الشكل الممشوق عن الساحة [3,4].

وبخلاف لدغة ذبابة الرمل آخذين بالاعتبار المظاهر المتنوعة الأخرى لانتقال العدوى والتي يكون فيها الشكل الممشوق مختفيا تماما من بؤر الإصابة كما تشير إلى ذلك الدراسات البحثية بمجملها بالرغم من أنه يفترض فيه أن يكون بشكل أساسي المصدر الأول لنقل الإصابة إلى الإنسان. على حين أن الشكل اللايشماني داخل الخلوي هو الشكل الوحيد الذي تقترح تلك الدراسات وجوده لدى المضيف البشري إلا أنه ليس من وظيفته نقل العدوى كما أكدت تلك الدراسات. ومن خلال تقديم هذا التناقض والاضطراب في الدراسات التي تتناول تحديدا هذا الموضوع، فإن الهدف من هذه الدراسة البحثية هو إمطة اللثام من خلال البحوث المحدودة المنشورة ذات الارتباط بالموضوع حول إمكانية التواجد المفترض للشكل الممشوق كبديل حقيقي عن فكرة غيابه عن موقع الإصابة في داخل الآفة عند المضيف البشري أو عند الثدييات الحاملة.

**مراجعة الأدبيات ذات الصلة:**

**مواضيع تثير تساؤلات حول صواب التقديرات لطرق انتشار اللايشماني الجلدية:**

هناك تقارير محدودة تفيد بوجود حالات حدث فيها انتشار لطفيلي اللايشماني الجلدية عبر الدوران الدموي ومن خلال الكريات البيضاء من عضو في جسم الإنسان إلى عضو آخر. قدمت إحدى الدراسات تقريرا يبين أن طفيلي اللايشماني قد تم تحريه في الدم المحيطي لدى عدد لاقت من المتبرعين بالدم في منطقة البحر المتوسط [5]. إلا أن الانطباع العام في مثل تلك الحالات اعتبر أنها حالات استثنائية لأن اللايشماني الجلدية من حيث طبيعتها هي آفة موضعة في الجلد لذلك فمن غير المتوقع تماما تحري وجود الشكل اللايشماني وهو الشكل الوحيد المفترض وجوده عند الحاضن البشري في الدم المحيطي لدى هذا العدد المعترف من المتبرعين. يتضمن الأمر أيضا في حالاته غير المعتادة النكس الذي حصل بعد عدة سنوات على حالات تنذبات (لحبة حلب) تقرر سابقا أنها شفيت من الإصابة باللايشماني الجلدية. وبالنظر إلى أن الشكل اللايشماني يختفي من موقع الأذية عند اقتراب الشفاء كما بينت ذلك الاستقصاءات النسيجية [6]، فإن مثل تلك الحالات من ارتداد

الآفة تثير سؤالا كبيرا حول ماهية المسبب الحقيقي وراء هذا النكس الحاصل. وقد اعتقد في مثل تلك الحالات أن المصدر الحقيقي الذي سبب النكس هو طفيلي متعض مستديم يستقر في الآفة الجلدية دون تقديم أية تفاصيل أخرى[6]. ولقد قدم كروز وزملاؤه تقريرا يفيد بأنه قدم تم تحري وجود متعضي اللايشمانيا باستخدام طريقة (PCR) التفاعل المتدرج الخمائري المتبلر لدى 32-52% من المحاقن المستهلكة من قبل مدمني المخدرات في إسبانيا. يبين هذا أن انتقال المرض يتم مباشرة من إنسان إلى آخر دون الحاجة للذابة الرمل للإنسان وتقديم الشكل الممشوق من مصدر خارجي. كما لاحظت الدراسة عينها أن قطاعا جينية ذوات بنية وراثية متطابقة تتواجد في 20% من العينات التي تمت دراستها، مما يقترح أن نسيلا محددة من اللايشمانيا يمكن أن تنتقل بالعدوى عبر تداول نفس الإبر والمحاقن [8]. إن هذا البيان يوضح أن انتقال العدوى قد حدث من خلال مايفترض أنه الطفيلي الوحيد المزمع تواجده داخل الآفة والذي ينبغي أن يكون الشكل اللايشماني تحديدا. وبالتالي فإن الأمر يطرح تساؤلا مهما حول المعلومات المتداولة التي تشير إلى أن الشكل الممشوق هو الشكل الرئيسي الذي يحدث انتقال المرض عن طريقه!

إن قابلية الإصابة باللايشمانيا الجلدية من الممكن أن تتأثر بشكل كبير نتيجة لنقص التغذية، تثبيط المناعة مثال (حالات الإيدز) وكنتيجة للخلفية الوراثية للشخص المضيف. وإن التقدم الذي طرأ خلال السنوات الأخيرة من خلال استخدام العلاج الكيميائي للأورام واستخدامه أيضا مع زراعة الأعضاء وعلاج أمراض المناعة الذاتية قد قاد إلى نتائج تشير إلى إعادة تنشيط العديد من الطفيليات داخل المضيف في تلك الظروف مما يثبت الصفات والخصائص الانتهازية والاستدامة لتلك العوامل الممرضة. يعرف عن الطفيليات داخل الخلية أنها تبقى مدى الحياة داخل جسم المضيف من الثدييات بالرغم من حدوث الشفاء السريري من المرض، إلا أن آلية بقاء تلك العضويات لاتزال غير مفهومة بشكل كامل[9]. ومن غير المؤكد أن طفيلي اللايشمانيا قد يختفي نهائيا خلال الشفاء السريري من حالات اللايشمانيا الجلدية. تقترح النتائج التي بينتها دراسات اللايشمانيا الجلدية الأمريكية (ACL) أن الشفاء السريري نادرا ما يترافق مع عقامة مرافقة وشفاء كامل من العامل الممرض[10]. ومن خلال تجربة للايشمانيا الجلدية فقد تبين وجود طفيليات حية في أنواع عديدة من الفئران بعد حدوث الشفاء السريري باستخدام الأدوية الكيميائية. لقد شوهد أن الفئران التي تعرضت للإنتان باللايشمانيا الرئيسية الجلدية تجريبيا وحصل شفاءها سريريا قد استمرت باحتفاظها داخلها بالطفيليات الممرضة لعدة أشهر لاحقة[11]. ولقد لوحظ في النموذج التجريبي عند الفئران للايشمانيا الجلدية أن بقاء عدد قليل من الطفيليات داخل الجلد بعد الشفاء يبقى على المضيف كمصدر مخزون مسبب للإنتان بواسطة ذبابة الرمل. أما في الإنسان فإنه وفقا للايشمانيا الجلدية الأمريكية (ACL) فقد تم الاستدلال على استمرارية بقاء طفيليات اللايشمانيا بعد العلاج والشفاء السريري من خلال تحري ال (DNA) في الدم المحيطي وداخل النذب عند المرضى. إن مثل هذا البقاء للطفيلي قد جرى وصفه أيضا في حالات أنواع أخرى من اللايشمانيا

[10]. في معظم هذه الحالات فإن انتكاس المرض يمكن أن يعزى إلى حالة عدوى ذاتية بوجود الطفيلي المتبقي لكن مرة أخرى دون تحديد صنف الطفيلي فيما إذا كان من الشكل اللايشماني أو الشكل الممشوق.

#### دراسات تثير تساؤلات حول صواب منحى الآليات الخلوية المتعلقة باللايشمانيات الجلدية:

لقد تم مؤخرا تبيان أن الكريات المفصصة المعتدلة عند الإنسان يجري تنشيطها كنتيجة للتعرض للإنتان بواسطة اللايشمانيات الأمزونية أو مركب الليبوفوسفو غلايكان (LPG) وذلك من خلال إنتاج مركب (LTB-4) الذي يترافق مع تحلل الكريات البيضاء المفصصة وقتل الطفيلي [12]. إضافة إلى أن تحرر ال DNA خارج المفصصات والحاوي على بيبتيديات مضادة للجراثيم يعتبر آلية مهمة في قضاء المفصصات المعتدلة على الطفيلي [13]. يحدث هذا القتل للطفيلي في الوسط خارج الخلوي والذي لا يفترض به أن يكون وسطا ملائما لبقاء الشكل اللايشماني حيا. من هنا نستنتج على أنه من الضرورة تواجد شكل آخر من أشكال الطفيلي الحية التي بوسعها البقاء على قيد الحياة في الظروف خارج الخلوية.

إن السيطرة على الإنتان الناجم عن اللايشمانيات يشتمل على استجابة خلوية مناعية للخلايا التائية المساعدة (Th1). وبالتالي فإن ملاحظة وجود صفة انتهائية لمثل تلك الطفيليات خلال السنوات الأخيرة الماضية لم يكن بالأمر المستهجن والتي تسببت بحدوث الإصابة بالطفيلي عند أولئك المحبطين مناعيا خصوصا عند مرضى الإيدز [14]. وفي تقارير أفادت أن 35 من أصل 88 بلد يعتبر فيها اللايشمانيات مستوطنا هنالك ترافق بالمرض مع مرض الإيدز. لقد تبين أن اللايشمانيات والإيدز يمكن أن يتفاعلا وفق حلقة توكبية من التأثير التبادلي المضاعف. وفي حالات الإيدز كثيرا ما يكون هنالك مشاركة له مع أمراض انتهائية أخرى كالسل والداء الفطري مما يوضح حالة التثبيط المناعي المتولدة لدى هؤلاء الأشخاص. وفي مثل تلك الحالات على وجه الخصوص فإن الإنتان باللايشمانيات يبدي تشابها واضحا مع الأمراض الإنتانية المزمنة الأخرى كالسل وذلك من خلال إمكانية اشتراك كلا المرضين مع مرض الإيدز.

وكملخص لما سبق فإن الطفيلي الذي يحدث مرض اللايشمانيات الجلدية عند الإنسان يتصف بما يلي: أن يكون قادرا على البقاء والاستمرار في الحياة في الأوساط خارج الخلوية، وهو قادر على أن يتسبب في نقل العدوى ولاحقا انتكاس المرض، وله القدرة على التواجد في الدم المحيطي وهو أيضا قادر على أن يبقى مختبئا صامتا لمدة زمنية طويلة، إضافة إلى ذلك والأمر الأكثر أهمية هو أن تلك المتعضيات تستطيع أن تتكاثر وتبقى حية وتقوم بنقل العدوى دون أية حاجة لذباب الرمل. إن المعلومات التي تم تقديمها تقود إلى الاستنتاج أن العامل الممرض المفترض الذي يتواجد داخل الآفة المرضية في الإنسان والذي يتسبب في حدوث المرض أو ارتكاسه لاحقا أو أنه يتسبب في نقل العدوى يحمل في صفاته نفس صفات الشكل الممشوق الذي يتواجد في ذباب الرمل والذي يقوم بنقل العدوى من خلال لدغة الذبابة ولا يمكن أن يكون هو الشكل اللايشماني داخل الخلوي المجرى.

**بقاء الشكل الممشوق على قيد الحياة ودور الروابط السكرية (glycoconjugates) في ذلك :**

تعد طفيليات اللايشمانيا قادرة على البقاء والتكاثر وذلك من خلال الحماية التي يؤمنها لها معقد مميز من الروابط السكرية يتواجد على سطح الطفيلي أو يفرز من خلاله. إن معظم هذه الجزيئات ما هي إلا أعضاء في عائلة الفوسفوغلايكان أو الدسم الفوسفورية للغلايكوسيل إنيسنتول. إن الرابط السكري الرئيس في الغلاف السطحي لأي شكل ممشوق من أنواع اللايشمانيا المختلفة هو جزيء يدعى (ليبوفوسفوغلايكان) (LPG) وهو الذي يتيح المجال للطفيلي للالتصاق باللاكتين على الخلايا البشرية في المعى الأوسط لذبابة الرمل مما يفسح المجال للطفيلي لكي يبقى في المعى الأوسط خلال عملية استخلاص الغذاء من الدم المهضوم حيث يدعى هذا المتعضي هنا بالشكل الممشوق ما قبل الدوراني. أما خلال مرحلة التصنيع للشكل الممشوق مابعد الدوراني وكما هو مشاهد في طفيلي اللايشمانيا النوع الرئيسي فإن جزيء (LPG) فيه يطرأ عليه تحول نوعي كبير مما يتيح المجال للممشوق ما قبل الدوراني بالتححرر من المعى الأوسط والهجرة باتجاه المعقد الفموي للحشرة.

أما عند المضيف من الثدييات فإن الشكل الممشوق ما بعد الدوراني المسبب للإنتان يظهر مقاومة زائدة اتجاه العوامل المختلفة التي تسبب تحلله والتي تتظاهر من خلال جملة المتممة في المصل الدموي. يلعب كل من مركبي الليبوفوسفوغلايكان LBG ومركب بروتوفوسفوغلايكان PPG من الروابط السكرية دورا حاسما في حماية الشكل الممشوق ضد أشكال الدفاع اللانوعية وأي شكل من أشكال التفاعل مع مكونات مصل دم المضيف. وكلما زاد طول معقد LPG كلما قدم حماية أفضل للشكل الممشوق مابعد الدوراني ضد عوامل المصل وذلك من خلال منع معقد جملة المتممة C5b-9 المهاجم للجدار الخلوي من الوصول ومهاجمة جدار الممشوق. لذلك يعتبر جزيء LPG ذو دور مهم في حماية الطفيلي من حدوث هضمه بواسطة الأنزيمات الهاضمة لأن تلك الجزيئات المتكررة من LPG تعتبر فعالة تماما في استقطاب جزيئات نظائر الهايدروكسيل وجزيئات سوبر أوكسيد الشاردية السالبة. لقد اقترح أن تلك الجزيئات LPG من الممكن أن تقوم بحماية الممشوقات من المستقلبات السامة الأوكسجينية المتولدة أثناء عملية الأكسدة. يستنتج أن كل ذلك من الممكن أن يقوي الأفضلية النوعية للممشوقات مقارنة مع الشكل اللايشماني أثناء عملية البقاء على قيد الحياة في الوسط السائل خارج الخلوي في المضيف البشري خارج الخلايا البالعة [15].

### المناقشة:

إن تقرير آلية انتقال العدوى في اللايشمانيا الجلدية سواء من خلال لدغة ذبابة الرمل أو من خلال الانتقال المباشر من إنسان لآخر بواسطة الطرائق الأخرى البديلة المذكورة يمكن أن يقدم لنا حافزا مهما لإعادة فهم الدورة الحياتية للطفيلي وتحديد دور كل من الثوي الناقل والمضيف. إعادة تفعيل اللايشمانيا بعد التعرض لفيروس الإيدز أو انتقال العدوى إلى الأجنة من الأم أو انتقال العدوى المباشر بين المتشاركين بنفس المحاقن من مدمني المخدرات أو انتقال العدوى خلال نقل الأعضاء البشرية وحتى بالزرع المباشر للآفة كل ذلك

يعتبر شكلا لا علاقة له بالثوي الناقل وطرق انتقال العدوى بواسطته. على حين أن الأدييات في هذا المجال تشير إلى أن الشكل الممشوق ينمو ويتحول داخل ذبابة الرمل الناقلة من الشكل اللايشماني وأن مرض اللايشمانيا يحدث بشكل رئيسي بواسطة الشكل الممشوق الذي يخترق طبقات الجلد بعد لدغة ذبابة الرمل. إلا أن هذا لا يبدو أنه هو ما يحصل في الحالات الأخرى لانتقال العدوى التي أتينا على ذكرها آنفا [3] إن الوقائع المستقاة أعلاه في انتقال العدوى والتي يستثنى منها لدغة ذبابة الرمل يمكن أن تطرح تساؤلا حول الدور الحصري لذبابة الرمل الناقلة في دورة حياة الطفيلي من خلال التحول من الشكل اللايشماني إلى الشكل الممشوق [16].

### وبالعودة إلى المقالات التي أتينا عليها في بحثنا بالتسلسل:

إن انتشار طفيلي اللايشمانيا الجلدية في الدوران الدموي وانتقاله عبر الكريات البيضاء من عضو إلى آخر في الجسم لا يمكن اعتبارها حالة اعتيادية خصوصا أن الشكل اللايشماني (Amastigote form) هو الشكل المفترض وجوده جائلا في الدم. ينبغي ملاحظة أن المؤلف هنا لم يحدد الشكل اللايشماني بمسماه وإنما أشار إليه بمسمى ( طفيلي اللايشمانيا). وعلى اعتبار أن الشكل اللايشماني هو متعضي داخل خلوي مجبر فإنه عادة ما يتواجد داخل البالعات الكبيرة ولا ينتقل بشكل اعتيادي إلى الأعضاء المختلفة الأخرى. إن التقرير هنا يتناقض بشكل واضح مع المفاهيم الأساسية للباثولوجيا المرضية للايشمانيا الجلدية. لقد أشارت الدراسة إلى أنه تم تحري وجود طفيلي اللايشمانيا في عينات الدم المحيطي لدى عدد ضخم من المتبرعين بالدم المقيمين في منطقة البحر الأبيض المتوسط. ومن خلال الإشارة إلى تعبير العدد الضخم فإن هذا يعني أن الأغلبية من بين المصابين باللايشمانيا الجلدية لديهم الشكل اللايشماني في دمهم المحيطي. إن هذا أيضا يتناقض مع المفهوم الأساسي لهذا المرض باعتباره مرضا موضعيا. مرة أخرى ينبغي التنويه إلى أن المؤلف قد أشار إلى الطفيلي دون تسميته بمسماه ( الشكل اللايشماني). إن الانطباع العام حول مثل تلك الظواهر هو أنها ظواهر لانموذجية. من الواضح أن وجهة النظر هذه تعود إلى عدم التوافق بين المفهوم العلمي الأصلي للمرض والملاحظة غير المتوافقة مع هذا المفهوم. لذلك فإن اعتبار تواجد الشكل الممشوق بدلا عن اللايشماني لدى المضيف يمكن أن توضح المسألة بشكل أفضل. فعلى الرغم من أن الأشكال اللايشمانية من الممكن أن تتواجد خارج البالعات الكبيرة عند تحررها منها بعد تمزق الغشاء الخلوي لتلك البالعات المصابة وذلك بقصد نقل العدوى إلى بالعات أخرى، فإن هذا التواجد هو تواجد لحظي وانتقالي وهو يحدث خلال فترة زمنية وجيزة. فالشكل اللايشماني بخلاف الشكل الممشوق لا يملك وسائل دفاعية لمقاومة البيئة القاسية في أوساط السوائل خارج الخلوية. فالممشوقات ماقبل ومابعد الدورانية لكل أنواع اللايشمانيا المختلفة تبدي على سطحها كميات كبيرة من جزيئات الليبوفوسفوغلايكان وذلك بخلاف الأشكال اللايشمانية التي ينحدر فيها مقدار هذا المركب إلى 1/1000 أو أكثر مما هو عليه عند الممشوقات. بالتالي فإن الشكل

اللايشماني لديه قدرة محدودة على مقاومة آليات الانحلال التي تقوم بها جملة المتممة وغيرها في سائل الجسم.

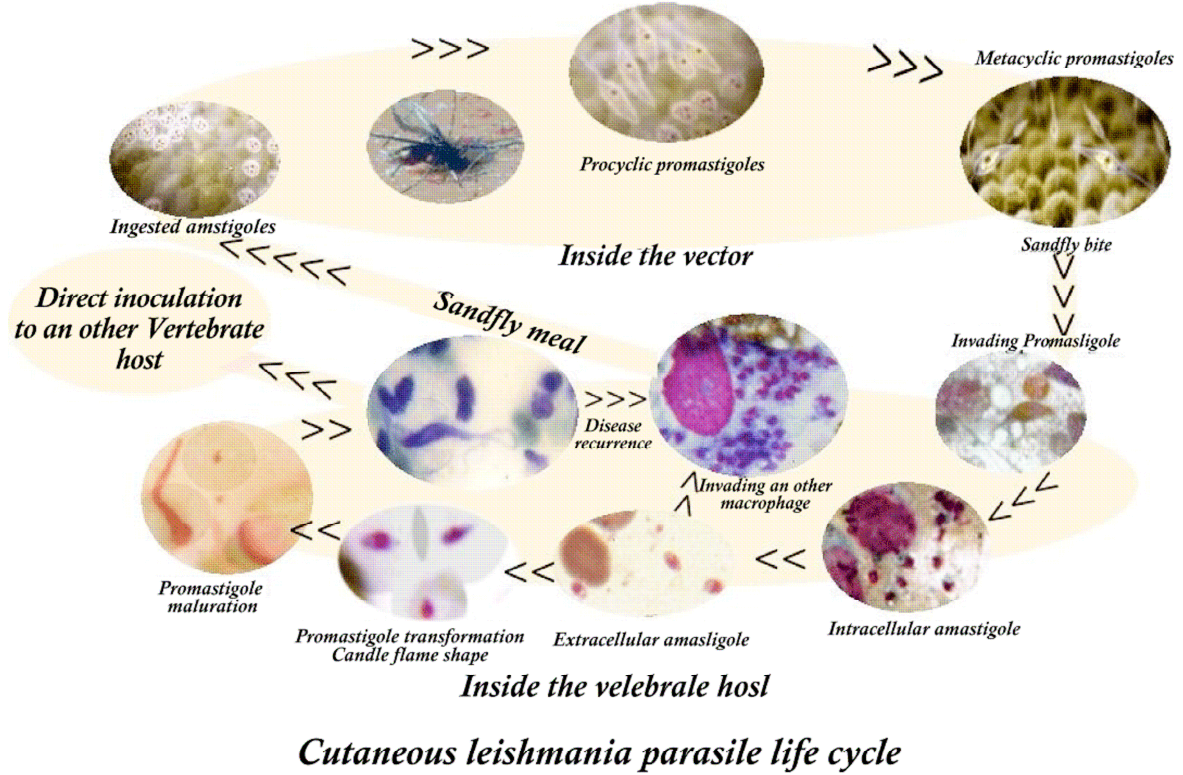


Figure 1: Cutaneous Leishmania parasite life cycle.

تعتبر هذه الإشكاليات إلى جوانب عوامل أخرى عاملا حاسما في تخرب الشكل اللايشماني واختفائه حالما يتحرر من البالعات الكبيرة المصابة. بالمقابل فإن الشكل الممشوق بوجود الواقي لبيوفوسفوغلايكان و بروتوفوسفوغلايكان من الروابط السكرية والتي تقي ضد أشكال الدفاع اللانوعية التي يبديها جسم المضيف هي التي تمنع ذلك التفاعل مع مكتنفات مصل المضيف وتحميه ضد عوامل التحلل في جملة المتممة من خلال فعل مركب C5b-9 المخرب للأغشية.

تعتبر الأشكال الممشوقة ما قبل الدورانية وغير المحدثة للأمراض من كل أنواع اللايشماني حساسة جدا اتجاه الأمصال الطازجة. فعلى سبيل المثال إن الممشوق ما قبل الدوراني للايشماني الرئيسية عادة ما يتسبب في تفعيل نظام المتممة سريعا من خلال الطرائق البديلة التي تترافق مع إيداع تراكمي لمركب C3b بروابطه المشتركة على سطح الطفيلي. بالمقابل فإن الممشوق ما بعد الدوراني يبدي عادة مقاومة أشد لعوامل التفكيك [15]. من المنطقي والحالة هذه أن نفترض أن الشكل المتحول الممشوق الذي يتواجد داخل جسد الفقاري



المضيف بحسب خصائصه ولأسباب تتعلق ببقائه وتكاثره يغلب أن يكون مشابهاً للشكل مابعد الدوراني وإن كان الأمر يحتاج لمتابعة استقصائية مستفيضة (Figure 1).

أما بالنسبة لحالات النكس في حبة حلب فقد أبلغ في التقرير أنها حالات غير اعتيادية نظراً لاختفاء الشكل اللايشماني من الآفة عند اقتراب موعد شفائها. لكن اختفاء الشكل اللايشماني يعني أن النكس الذي حصل لاحقاً لا بد أنه حصل من خلال تفعيل لطيفي متبقي في حالة خمود ويفترض في مثل تلك الحالة أن يكون ذو صفة انتقالية مخالفة في خصائصها للشكل اللايشماني.

وفي حالة فصائل اللايشماني التي تم تحريها بطرق (PCR) لدى 32-52% من المحاقن المرمية من قبل مدمني المخدرات الإسبان، فإن انتقال المرض هنا الذي حصل بواسطة الحقن المباشر قد اعتبر لانمطياً كونه شكلاً إضافياً لكنه نموذج نادر من نماذج نقل العدوى. يمكن لمثل هذا الدراسة أن تفتح باب التساؤل عريضاً بشأن الاضطراب في فهم قضية حصر الطفيلي المتواجد داخل المضيف من الثدييات بالشكل اللايشماني فقط، ومن خلال ذلك يمكن أن يعكف على الناحية الأخرى وهي حقيقة دور كل من الثوي الناقل والمضيف في دورة حياة الطفيلي كون الشكل الممشوق لا بد من تواجده أصلاً عند المضيف بصرف النظر عن انتقاله من الثوي الناقل.

أما قضية تلك الجزئيات الوراثية المشتركة المتطابقة والتي وجدت لدى 20% من عينات مدمني المخدرات الذين يشتركون بنفس المحاقن فإن المعطيات المقدمة في هذه الدراسة على وجه الخصوص تنفي بشكل تام نمط ذبابة الرمل في نقل العدوى. وهذا بدوره يثبت آلية الحقن المباشر مما يطرح تساؤلاً حول تواجد الشكل الممشوق في الدم المحيطي لدى المضيف.

إن الإقرار بحقيقة أن نقص المناعة كما هو الحال في مرض الإيدز والحالات الناجمة عن استخدام العلاج الكيميائي عند مرضى الأورام أو لدى من قاموا بزراعة الأعضاء أو لدى من عالجوا أمراض المناعة الذاتية قد قاد إلى إعادة تنشيط الأوالي من الطفيليات في ظل تلك الظروف، هذا الإقرار يعتبر من المزايا الإضافية الإيجابية التي تصب في قالب إدراك أفضل لطبيعة هذا النوع من الأمراض مبيناً فيه الجانب الانتهازي والصفة الاستكانية التي يمتاز بها هذا العامل الممرض. وهذا الإدراك يعتبر بمثابة إقرار أن العامل الممرض لدى الشخص المضيف قادر بنفسه على إعادة استحداث المرض. إن كون العامل الممرض يملك خصائص انتهازية واستكانية فهذا يعني أن الطفيلي ذو الصلة من غير المرجح أن يكون الشكل اللايشماني بل لا بد أن يكون شكلاً آخر انتقالياً. فالانتهازية تعني أن يكون قادراً على إعادة تفعيل المرض حالما تصبح الظروف مواتمة لصالح الطفيلي الممرض. مثل ذلك التفعيل يتطلب حتماً مشاركة الشكل الممشوق السوطي والذي من أولى مهامه نقل العدوى أو تفعيلها.

إن عمل المفصصات المعتدلة أثناء تفككها وتحرر ال DNA منها إلى الوسط خارج الخلوي يعتبر بحد ذاته علامة على وجود الطفيلي في الوسط خارج الخلوي إذ أن آلية أداء المعتدلات عند تحريرها لمكتنفتاتها الفاعلة إلى الأوساط الخارجية يتطابق مع كون الطفيلي موجودا أيضا في الوسط الخارجي نفسه.

ومن خلال كون الطفيلي يتسبب في حدوث المرض الإنتاني لابد من التساؤل لماذا يحدث هذا لدى مرضى المناعة المثبطة وخصوصا لدى المرضى المصابين بالإيدز. إن الإجابة هي أن الأصالة باللايشمانيا تستدعي حدوث استجابات مناعية خلوية تتوسطها الخلية التائية المساعدة (1) (Th1). إن ملاحظة أن الخلايا التائية تلك عند حضانها بوجود الليبوفوسفوغلايكان المنقى قد حرض فيروس HIV-1 على النشاط مما يشير إلى أن إنتان اللايشمانيا قد يكون له دور مساهم في الآلية الإمرضية لإنتان فيروس HIV-1[15].

تتأثر الخلية التائية المساعدة -1 (Th1) بشكل رئيسي بفيروس HIV-1 ومن الجلي أن الاستجابة الخلوية المناعية تضطرب، إلا أن هذا كله يدعو إلى التساؤل حول ماهية الآلية في إعادة استحداث مرض اللايشمانيا الجلدية؟ والإجابة تكمن في الخاصة الانتهازية التي يملكها الطفيلي حيث يملك القدرة على إعادة تفعيل نفسه داخل النسيج الجلدية مسببا إنتاج المرض من جديد. هذا يقود إلى الاستنتاج بأن المتعضي الباقي المستكين هو من يقوم بتنشيط المرض من جديد ومن المعلوم أن ذلك الأمر خارج عن نطاق عمل الشكل اللايشماني.

إن الطبيعة الاستكانية للطفيلي داخل المضيف في نموذج الدراسة لدى الفئران للايشمانيا الجلدية وإنتاناتها المرافقة تقدم لنا صفة مزدوجة حول الطفيلي الممرض حيث يمتاز بقدرته على كل من نقل العدوى وإعادة استحداث المرض آخذا وظيفة كل من الشكل اللايشماني والشكل الممشوق معا.

ومن خلال وضع كل تلك الحقائق جميعها أمامنا ومع استثناء دور ذبابة الرمل يمكن للمرء أن يستنتج أن انتقال العدوى بمرض اللايشمانيا الجلدي بين البشر يحدث بواسطة الشكل الممشوق غير المكتشف وجوده بعد حيث يكون مختبئا كامدا في مكان ما من طبقات جلد الإنسان. أو أنه (ويعتبر هذا الأمر مستبعدا)، أن نقل العدوى يمكن أن يحصل من خلال الشكل اللايشماني نفسه وذلك على اعتبار أنه الشكل الوحيد المفترض سابقا وجوده في البشر[17,18]. لكن في مثل الحالة الأخيرة يبرز لدينا سؤال مهم وهو إذا كان الشكل اللايشماني هو المقترح لنقل العدوى فكيف لطفيلي داخل خلوي مجبر أن يتمكن من نقل العدوى إلى مضيف بشري آخر؟ هل هو نقل مجمل للخلية البالغة الكبيرة المصابة والحاوية بداخلها على الشكل اللايشماني للطفيلي إلى المضيف الجديد؟ إن دقة وحساسية الحالة قد لا تسمح بانتقال العدوى وفقا لهذه الطريقة الافتراضية. وحتى لو افترض إمكانية ذلك تجاوزا، فإن الشكل اللايشماني في تركيبته لا تمكنه من نقل المرض لأنه حالما يخرج من الخلية البالغة لكي يقوم بالانتقال إلى الخلية الأخرى كناقل في وسط عدائي قاس هو الوسط خارج الخلوي فلن يكون بمقدوره البقاء حيا فاعلا فترة كافية كما تخبرنا الأدبيات في هذا الموضوع [19,20]. فباعتبار أن الشكل اللايشماني هو شكل مجبر للطفيلي داخل الخلايا البالغة في أنسجة الجلد عند الثدييات، فهو في حقيقة الأمر لا يملك القدرة وغير مؤهل تقنيا أو وظيفيا كي ينقل العدوى إلى مضيف

آخر ما لم يطرأ عليه تحول جذري إلى شكل آخر وهو الشكل المشقوق. إذن لابد من تواجد الشكل المشقوق لكي يتم نقل العدوى من مضيف إلى آخر. وهذا بالطبع يوصلنا إلى الاستنتاج بأن شكلا ما من أشكال الاستحالة قد طرأت على الشكل اللايشماني بتحوله إلى الشكل المشقوق داخل أنسجة الجلد المصاب عند المضيف من الثدييات [21] (Figure 2).

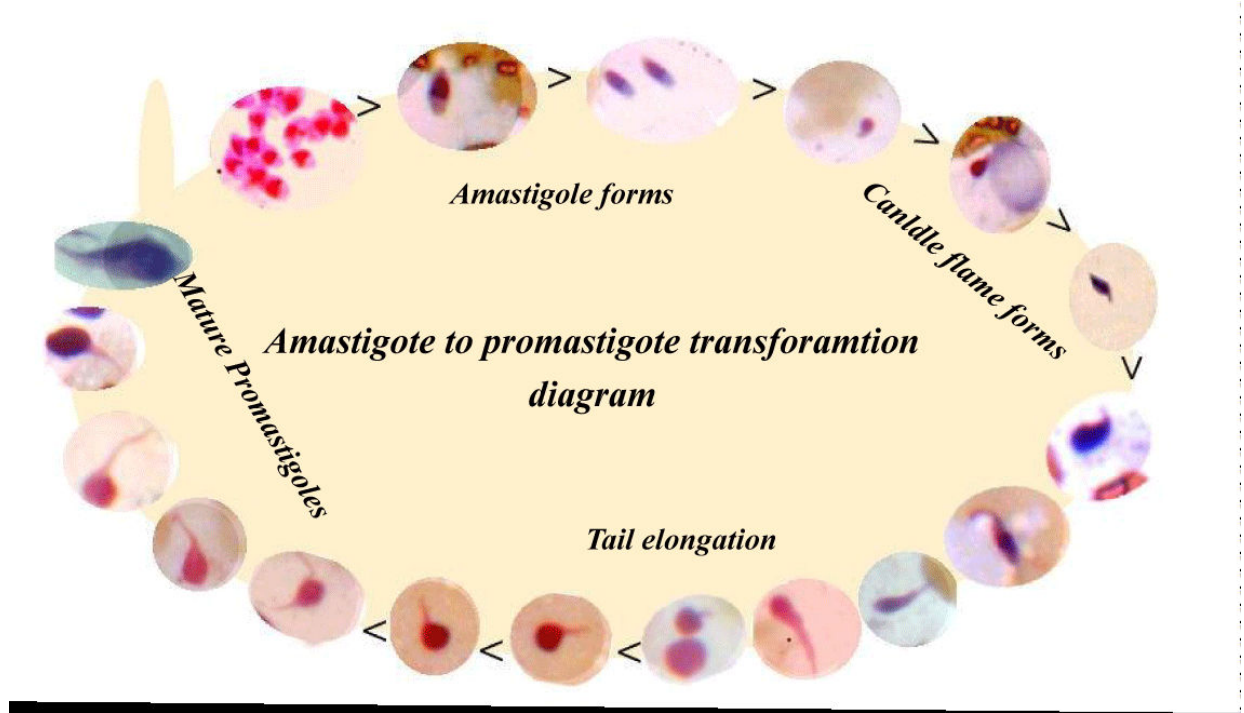


Figure 2: Amastigote to promastigote transformation.

في مرحلة متأخرة، وفي الوقت الذي يكون فيه المرض لايزال فاعلا ولم يحصل الشفاء التام بعد فإن اختفاء الشكل اللايشماني (جسيمات LD) تماما من اللطاخة المجهرية مع بقاء الطفيلي الممرض موجودا في الآفة كما أثبتته تحريات ال (DNA) داخل الندب المصابة بالاستناد إلى نتائج دراسات اللايشماني الجلدية الأمريكية (ACL) تلك النتائج مرة بعد أخرى تقترح وبقوة تواجد شكل انتقالي متحول للطفيلي إما أنه لم يكن بالإمكان تحريه فيما مضى أو أنه قد تم إنكاره في اللطاخات المأخوذة من الآفة بالطرق التقليدية [6]. إن عملية التليف المترافقة مع الشفاء السريري الحاصل للآفة قد لوحظت في الندوب النهائية على الرغم من وجود بؤر التهابية مستديمة في بعض تلك الآفات. تتوافق هذه الظواهر مع الدراسات النسيجية المتتابعة والتي توثق أن الشفاء السريري لم يترافق دائما مع شفاء نسيجي حقيقي. إن متابعة تلك الحالات لأكثر من خمسة عشر عاما فإن النتائج التي بين أيدينا والمدعومة بالكثير من الصور المجهرية المرافقة تشير إلى حدوث تحول حقيقي من الشكل اللايشماني باتجاه الشكل المشقوق داخل موضع الآفة في السائل خارج الخلوي وذلك يعد تمزق غشاء الخلية البالغة الكبيرة وتحرر الأشكال اللايشمانية منها (Figure 3).

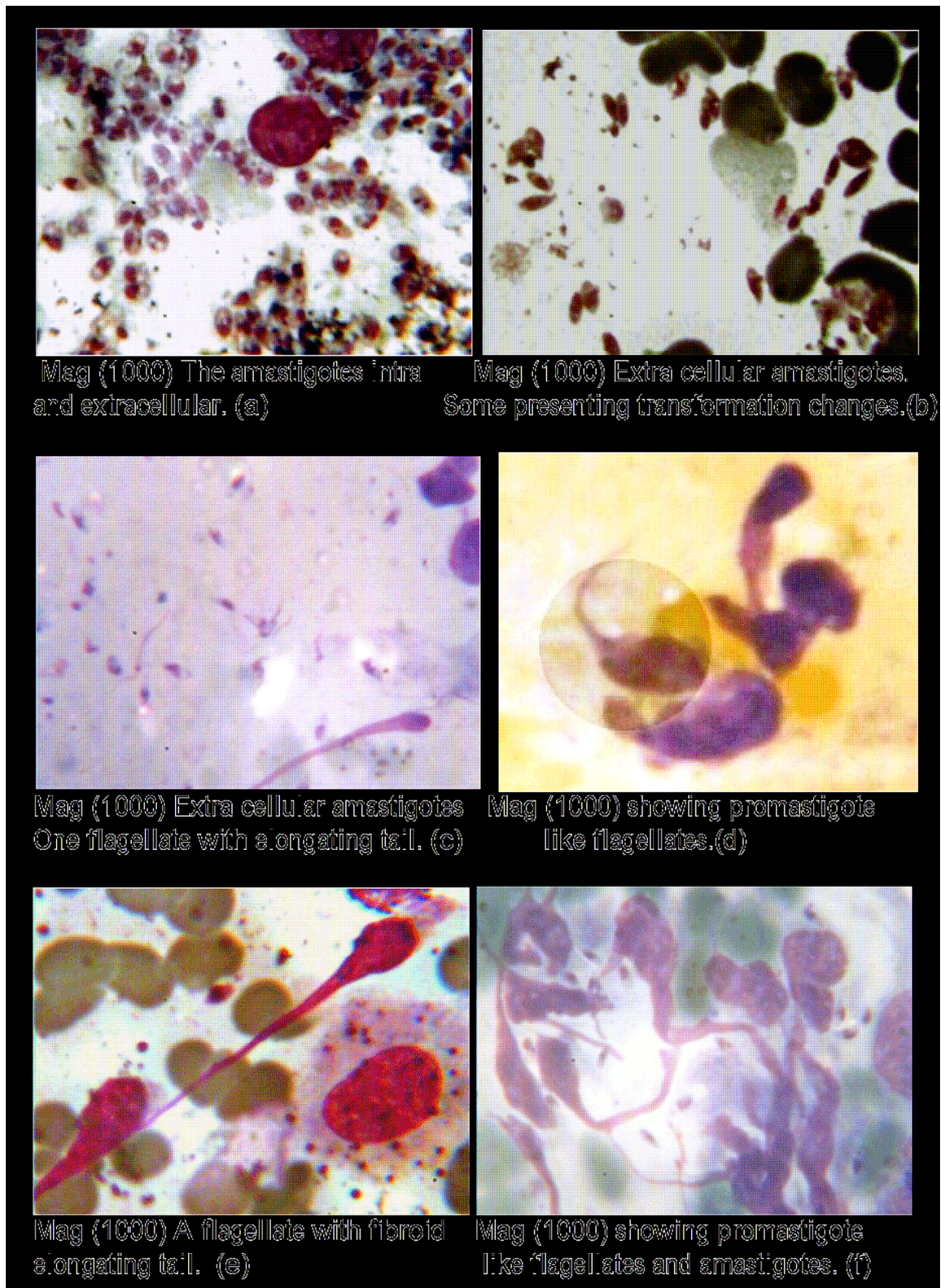


Figure 3: Images showing the transformation of the amastigote form in the extracellular fluid of human skin lesion to a flagellate-like promastigote form (Wright stain).

في دراسة قام بنشرها ابراهيم حمد وزملاؤه في مجلة الأمراض الإنتانية عنوانها " الغوريللا البرية كخزان محتمل للايشمانيا الرئيسية" لقد برهن في دراسته هذه على ظهور الشكل الممشوق للايشمانيا تلك في البراز

المستحصل من الغوريلا البرية. ونقلنا عنه " لقد تم لاحقا استخدام تقنية الفلورة المولدة داخل النسيج لرؤية طفيليات اللايشمانيا الرئيسية في عينات براز مستحصلة من حيوانات الغوريلا. ولوحظ تواجد كل من الشكل اللايشماني والشكل المشوق. إن هذه الدراسة تقترح بقوة أن الغوريلا البرية تحمل طفيلي اللايشمانيا الممرض" [24].

أما لورا Laura Quin~onez-Díaz وزملائها في دراستها التجريبية " تأثير الحرارة الانتقائية على المظاهر السريرية للايشمانيا الجلدية المنتشرة في نموذج على الجرذان" فإنها قد جاءت بنتائج مهمة جدا تدعم وتثبت تواجد الشكل المشوق في المضيف الفقاري. ووفقا لما كتبه " إن تواجد الشكل المشوق على سطح الجلد من الممكن أن يعوق تحري وجود اللايشمانيا وذلك لأن هذا الشكل للطفيلي ليس متوقعا من قبل أي من الأطباء أو الفنيين في المختبرات وهو ليس من السهل تحري وجوده وذلك لكونه من دخلا مع الخلايا البشرية الشائكة. وفي الواقع فقد طرأ مؤخرا نوع من الشك حول كون الشكل اللايشماني هو الشكل الوحيد من أشكال طفيلي اللايشمانيا الذي يمكن تحريه في آفات اللايشمانيا الجلدية وفقا (لدعبول 2008 ) من خلال ما تم رؤيته في دراسة لمحاضرات مأخوذة من آفات جلدية حيث لوحظ أن في 24/22 من الحالات ظهر وجود الشكل المشوق واضحا، وهذا يتوافق مع ما اكتشفناه. وفي الواقع فمن العسير تحري الأشكال الطفيلية التي عادة ما تتداخل مع القشرة الجلدية أو تتحد بالأشعار عندها تكون الفلورة المناعية مهمة جدا لرؤيتها." [25]

إن مكتشفاتنا إضافة إلى الدراسات المقدمة هنا تقترح بقوة أن الشكل اللايشماني وفي مرحلة معينة من مراحل المرض يتحرر من الخلايا البالغة المصابة باتجاه السائل خارج الخلوي [23] . وهناك في الوسط خارج الخلوي تحصل عملية بقاء على الحياة تتضمن تحولا تدريجيا للعديد من تلك الأشكال اللايشمانية المتحررة إلى النموذج المشوق [21] . أما آلية التحول فهي إلى حد ما مشابهة لما يحدث في المعى الأوسط في ذبابة الرمل (Figure 4) .

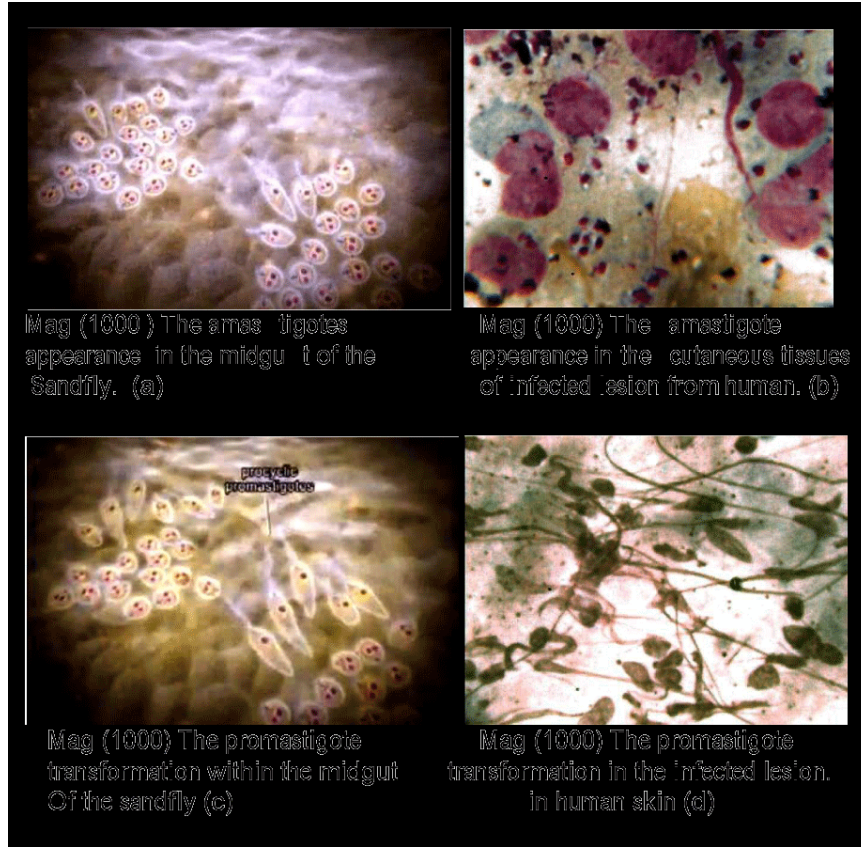


Figure 4: A microscopic comparison in cytomorphology between the parasite appearance and transformation in both the mid gut of the sandfly victor and the extracellular fluid of the skin infected lesion in human ("The life cycle of leishmania in the insect vector" produced by Dirceu E. Teixeira, Marlene Benchimol, Juliany C. F. Rodrigues, Paulo Henrique Crepaldi, Paulo F. P. Pimenta and Wanderley de Souza).

يعتبر هذا التقرير داعماً لاستدامة الحالة الإنتانية لدى الأنواع المختلفة من طفيليات اللايشمانيا التي تتسبب عادة بالإصابة باللايشمانيا الجلدية. وهذه الظاهرة لاشك أنها مهمة خصوصاً مع تزايد الحالات التي يحصل ترافق فيها بين اللايشمانيا و الإيدز. ومن المنطقي أن يتم إجراء استقصاءات لدى مرضى نقص المناعة المكتسب السليمين سريريا حيث يمكن أن يمثلوا خزانا لعدوى اللايشمانيا خصوصاً في المناطق الموبوءة. يوضح الجدول (1) الاختلافات الملاحظة بين الطريقتين المختلفتين لنقل العدوى في اللايشمانيا الجلدية طريق ذبابة الرمل أو الطريق البديل.

الطريقة التقليدية للعدوى من خلال ذبابة الرمل	الطريقة البديلة لنقل العدوى
هنالك تدخل للثوي الناقل (ذبابة الرمل)	لا تدخل للثوي الناقل
توالد لكل من الشكل المشوق ماقبل وبعد الدوراني	تولد تحولي من الشكل اللايشماني للمشوق
إنتقال الأمراض باندخال الشكل بعد الدوراني	انتقال العدوى بواسطة المشوق المتحول
امتصاص الشكل اللايشماني من المضيف إلى الذبابة	تحول تدريجي للشكل اللايشماني إلى المشوق

انتقال مباشر أو تفعيل متأخر	اختراق للجلد من قبل الشكل مابعد الدوراني
نوع محدد يعتبر المسؤول عن العدوى	أنواع متعددة جينيا من الطفيلي يمكن أن تعدي

الجدول (1) الاختلافات الملاحظة بين الطريقتين المختلفتين لنقل العدوى في اللايشمانيا الجلدية طريق ذبابة الرمل أو الطريق البديل.

لقد لوحظ أن إنتان اللايشمانيا خلال مراحل تدرجه يترافق في المرحلة النهائية مع تشكل ندبة دون أن يحدث شفاء كامل للأنسجة البشرية وهذه الظاهرة في عمومها يمكن أن تتقاسم مزايا مشتركة مع مرض السل. فكلاهما يمكن أن يبقى قائما في جسم المضيف المعافى لفترة زمنية طويلة دون أية أعراض إلا في فترة الإصابة الأولية. وبعد سنوات عديدة فإن جرثومة السل يحدث أن تنشط في البؤر القديمة لدى بعض الحاملين للمرض مما يقود إلى حالة السل الثانوي. في حين أنه في حالة اللايشمانيا الجلدية فإن طفيلي اللايشمانيا المندخل بين طبقات الجلد في الندبات ومن خلال المساعدة التي تقدمها ذبابة الرمل أو من خلال طرق العدوى الأخرى البديلة وترافق ذلك مع تثبيط المناعة سوف تتسبب في إحداث إنتان جديد أو حصول انتكاس في الحالة بحيث يستعيد الطفيلي الخامد دورة حياته.

خلال الفترة التي لا تكون فيها الأعراض ظاهرة يعتقد أن جرثومة السل قادرة على البقاء في البؤر القديمة للإصابة، في حين أن الحالة في اللايشمانيا تكون بأن يقوم الطفيلي بتحنيط نفسه داخل أنسجة الجلد في موقع الندبة[21]. ومع هذا فإن العديد من البؤر في حالة السل تبقى سلبية عند إجراء الزرع للسل وحتى من خلال التلوين بطريقة تسيل نلسن التقليدية. هذا الأمر بشكل مشابه يلاحظ في اللايشمانيا الجلدية حيث أن الطريقة المجهرية التقليدية لتحري الطفيلي تكون في المراحل المتأخرة من المرض سلبية لجسيمات LD لايشمان دونوفان [6].

إن التوضع الفعلي والمقدار الكمي للعصية السلية داخل البؤر الإنتانية القديمة في حالة السل أو في الحالة المتأخرة للايشمانيا لم يتم فهمها بعد بشكل صحيح. هنالك في اللايشمانيا الجلدية تفسير يوضح تلك السلبية للنتائج التي تتحرى وجود الطفيلي من خلال الاستقصاء بالطريقة التقليدية المجهرية. فالطريقة التقليدية المجهرية وهي طريقة لايشمان دونوفان تعتبر طريقة محدودة في استقصائها حيث تتحرى فقط جسيمات لايشمان دونوفان LD داخل الخلايا البالعة وهذا مايمثل مبدأ الطريقة المجهرية في تشخيص اللايشمانيا الجلدية. لكن منذ أيام لايشمان- دونوفان أو منذ ما ينوف عن المائة عام، تكونت قناعات راسخة استحالت فيما بعد إلى شكل من أشكال التبني ولم تعد تناقش أو تقيم من جديد. تلك هي الفكرة التي تقول بأن الشكل اللايشماني داخل الخلوي هو الشكل الوحيد الذي يتواجد في المضيف عند الثدييات. لكن الحقيقة هي أن العديد من تلك الأشكال اللايشمانية المتبقية في المضيف قد فقدت شكلها الاعتيادي (الشكل اللايشماني) واستحالت إلى شكل آخر سوطي توضع في المقاطع النسيجية للآفات القديمة وتعذر استكشافه بالطريقة المجهرية التقليدية[23]. وإلا كيف لنا ببساطة أن نقدم شرحا عن اختفاء الشكل اللايشماني مع اختفاء الخلايا البالعة

المصابة في كثير من التقارير في المراحل المتأخرة من المرض في حين أن المرض يبقى فاعلا ومستمرًا لفترة لاحقة طويلة. فالأمر هنا يبدو كما لو أن هناك مرض مع غياب العامل الممرض المسبب له. إذن عند نهاية المرض نادرا ما تحتوي الآفة على الأشكال اللايشمانية وإنما تكون في محتواها الأشكال المستحيلة.

**وبالنتيجة:**

نحن هنا نقدم تقريرا يرى أنه في حالة اللايشمانيا الجلدية وبوجود الندبة المتشكلة، فإن تواجد آفة حبيبية ذات طبيعة ليفية هي حالة وصفية لتطور المرض باتجاه الشفاء. إن هذه البنية الليفية في الآفة تتميز بتواجد الطفيلي الممشوق ذو السوط مستبطنًا بالنسج بأشكال وصور متنوعة [23]. وهذا يتيح القول بأن المرحلة النهائية للمرض وهي مرحلة التندب غالبا ما ستكون ايجابية لمورثات الطفيلي الميسيط إذا ماتم إجراء الاختبار التشخيصي باستخدام الطرق المخبرية الأخرى البديلة. يوصى باستخدام الطرق الجديدة وذلك للدراسات المستقبلية لتأكيد تواجد الشكل الممشوق حصريا خصوصا في الحالات التي يختفي فيها الشكل اللايشماني في اللطاخة المجهرية عند نهاية المرض. ومن تلك الطرق الموصى بها استخدام الاستقصاء بواسطة التفاعل المتدرج الخمائري المبلمر PCR الذي يعتبر تقنية عالية الحساسية والخصوصية تسمح بتحري طفيلي اللايشمانيا في الأنسجة الندبية في آفات اللايشمانيا القديمة. من الممكن أيضا أن نرفق الاستقصاء بأداء استقصاء آخر باللجوء إلى تقنية الكيمياء المناعية النسيجية وذلك باستخدام الأضداد أحادية النسيلة الموجهة ضد المكونات الجدارية للشكل الممشوق [26]. وهذا يتطلب بالمستقبل تطبيقا واسعا لكلتا الطريقتين.

من المهم أن نلاحظ أن الاكتشافات الجديدة التي تم تقديمها هنا لديها تأثير مباشر على الجوانب السريرية. فتطبيقات هذه الاكتشافات على تشخيص المرض تعتبر قيمة جدا. فعند الأخذ بعين الاعتبار تواجد الشكل الممشوق في اللطاخة المدروسة بالطريقة المجهرية التقليدية فإن هذا سوف يقدم إضافات معتبرة لمعايير الدقة في الطريقة حيث ترتفع حساسية الطريقة وخصوصيتها إلى نسبة 100% جاعلا من تلك الطريقة واحدة من أهم وأبسط الطرق التشخيصية قيمة.

موضوع الوقاية هو موضع لامسته هذه الاكتشافات. إن اكتشاف بقاء الطفيلي بشكل مستديم داخل المضيف إضافة إلى دوره المهم في الانتكاس اللاحق للمرض ينبغي أن يوجه اهتمام الجهات المسؤولة لأخذ الاحتياطات اللازمة للوقاية خصوصا مع قدرة هذا الشكل الممشوق على إحداث كل من الانتكاس ونقل العدوى [27-30]. إن ما توصلنا إليه له تأثيره أيضا على الجانب العلاجي لهذا المرض. لسوء الحظ فإن النتائج التي حصلنا عليها تخبرنا بأنه حتى هذا الوقت ومع تكرر حالات النكس في الكثير من الإصابات وبعد فترات علاج طويلة ومكثفة، أن معظم الأدوية المستخدمة في العلاج ليس في مقدورها تقديم علاج دائم شاف للمرض ولا بد من إجراء دراسات إضافية في ذلك الاتجاه للوصول إلى أدوية ناجعة. إن المجازفة الفعلية في إعادة تفعيل الأشكال الخاملة من الإصابات في الأوقات المتدبة القديمة ينبغي أن تبقى دائما بالحسبان خصوصا بوجود ذبابة الرمل مستوطنة المناطق الموبوءة.



## References

1. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, et al. (2009) Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 51: 309-324.
2. Leite S, Simione AJ, de Souza MP, Mauad MA, Colturato VR (2009) Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. *Rev Inst Med trop.*51: 6.
3. Abass K, Saad H, Abd-Elsayed AA (2009) The first case of isolated facial cutaneous leishmaniasis in a Down syndrome infant: a case report and review of the literature. *Cases J* 2: 13.
4. Vidyashankar C, Agrawal R (2006) Leishmaniasis. *E-Medicine Specialties*.
5. World Health Organization. Leishmaniasis. Disease information. TDR diseases.
6. le Fichoux Y, Quaranta JF, Aueuvre JP, Lelievre A, Marty P, et al. (1999) Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. *J Clin Microbiol* 37: 1953-1957.
7. Hepburn N (2006) Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 25: 363-3705.
8. Nakkash-Chmairie H, Makki R, Nahhas G, Knio K, Nuwayri-Salti N (2011) Detection of *Leishmania* parasites in the blood of patients with isolated cutaneous leishmaniasis. *Int J Infect Dis* 15: e491-494.
9. Nuha Nuwayri-Salti (2011) Detection of *Leishmania* parasites in the blood of patients with isolated cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Infectious Diseases* 15: e491-e494.
10. Pineda JA, Martín-Sánchez J, Macías J, Morillas F (2002) *Leishmania* spp infection in injecting drug users. *Lancet* 360: 950-951.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2002) Outbreak of listeriosis--northeastern United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51: 950-951.
12. Bogdan C, Donhauser N, Döring R, Röllinghoff M, Diefenbach A, et al. (2000) Fibroblasts as host cells in latent leishmaniosis. *J Exp Med* 191: 2121-2130.
13. Mendonça MG, de Brito MEF, Rodrigues EHG, Bandeira V, Jardim ML et al. (2004) Persistence of *Leishmania* Parasites in Scars after Clinical Cure of American Cutaneous Leishmaniasis: Is There a Sterile Cure? *J Infect Dis* 189: 1018-1023.
14. Aebischer T, Moody SF, Handman E (1993) Persistence of virulent *Leishmania major* in murine cutaneous leishmaniasis: a possible hazard for the host. *Infect Immun* 61: 220-226.

15. Tavares NM, Arajo -Santos T, Afonso L, Nogueira PM, Lopes UG, et al. (2014). Understanding the mechanisms controlling *Leishmania amazonensis* infection in vitro: the role of LTB4 derived from human neutrophils. *J. Infect. Dis.*
16. Abi Abdallah DS, Denkers EY (2012) Neutrophils cast extracellular traps in response to protozoan parasites. *Front Immunol* 3: 382.
17. Uzonna JE, Joyce KL, Scott P (2004) Low dose *Leishmania major* promotes a transient T helper cell type 2 response that is down-regulated by interferon gamma-producing CD8+ T cells. *J Exp Med* 199: 1559-1566.
18. Descoteaux A, Turco SJ (1999) Glycoconjugates in *Leishmania* infectivity. *Biochim Biophys Acta* 1455: 341-352.
19. Parasitism & Symbiosis. *Leishmania*. 177-345A.
20. Sundar S, Rai M Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Kala-Azar*.
21. Beena KR, Ramesh V, Mukherjee A (2003) Identification of parasite antigen, correlation of parasite density and inflammation in skin lesions of post kala-azar dermal leishmaniasis. *J Cutan Pathol* 30: 616-620.
22. Vidyashankar C, Agrawal R. *Leishmaniasis*. *E-Medicine Specialties*. Available at: [www.emedicine.com/ped/topic1292.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1292.htm). Last Updated: February 27, 2006.
23. Cascio A, Calattini S, Colomba C, Scalamogna C, Galazzi M, et al. (2002) Polymerase chain reaction in the diagnosis and prognosis of Mediterranean visceral leishmaniasis in immunocompetent children. *Pediatrics* 109: E27.
24. Daboul MW (2008) Is the Amastigote Form the Only Form Found in Humans Infected With Cutaneous *Leishmania*? *LABMEDICINE* D 39.
25. Da'aboul MW (2009) [Cutaneous leishmaniasis in Damascus]. *East Mediterr Health J* 15: 1084-1097.
26. Daboul MW (2012) Cutaneous Leishmaniasis- A New Concept. *LAP LAMBERT*.
27. Hamad I, Forestier CL1, Peeters M2, Delaporte E2, Raoult D1, et al. (2014) Wild Gorillas as a Potential Reservoir of *Leishmania major*. *J Infect Dis*.
28. Quiñonez-Díaz L, Mancilla-Ramírez J, Avila-García M, Ortiz-Avalos J, Berron A, et al. (2012) Effect of ambient temperature on the clinical manifestations of experimental diffuse cutaneous leishmaniasis in a rodent model. *Vector Borne Zoonotic Dis* 12: 851-860.
29. Mary Ann Liebert (2012) Effect of Ambient Temperature on the Clinical Manifestations of Experimental Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in a Rodent Mode. *VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES* 12.
30. Chamakh-Ayari R (2014) In Vitro Evaluation of a Soluble *Leishmania* Promastigote Surface Antigen as a Potential Vaccine Candidate against

## ***Human Leishmaniasis***