شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس
شبكة المعلومات الجامعية
@ ASUNET

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيدا عن الغبار

في درجة حرارة من ١٥-٢٥ مئوية ورطوبة نسبية من ٢٠-٤٠%

To be Kept away from Dust in Dry Cool place of 15-25- c and relative humidity 20-40%

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس
شبكة المعلومات الجامعية
ASUNET

بعض الوثائق الاصلية تالفة

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس
شبكة المعلومات الجامعية
@ ASUNET

بالرسالة صفحات لم ترد بالاصل

٤٥٢٨

الدكتور

مهند محمد عابدين

عوامل الخطر المترافقة مع ازدياد نسبة حدوث اللايشمانيا الجلدية في منطقة الغمير

بحث علمي لنيل شهادة الماجستير في الطب المخبري

في كلية الطب بجامعة دمشق

أعد في قسم الطب المخبري

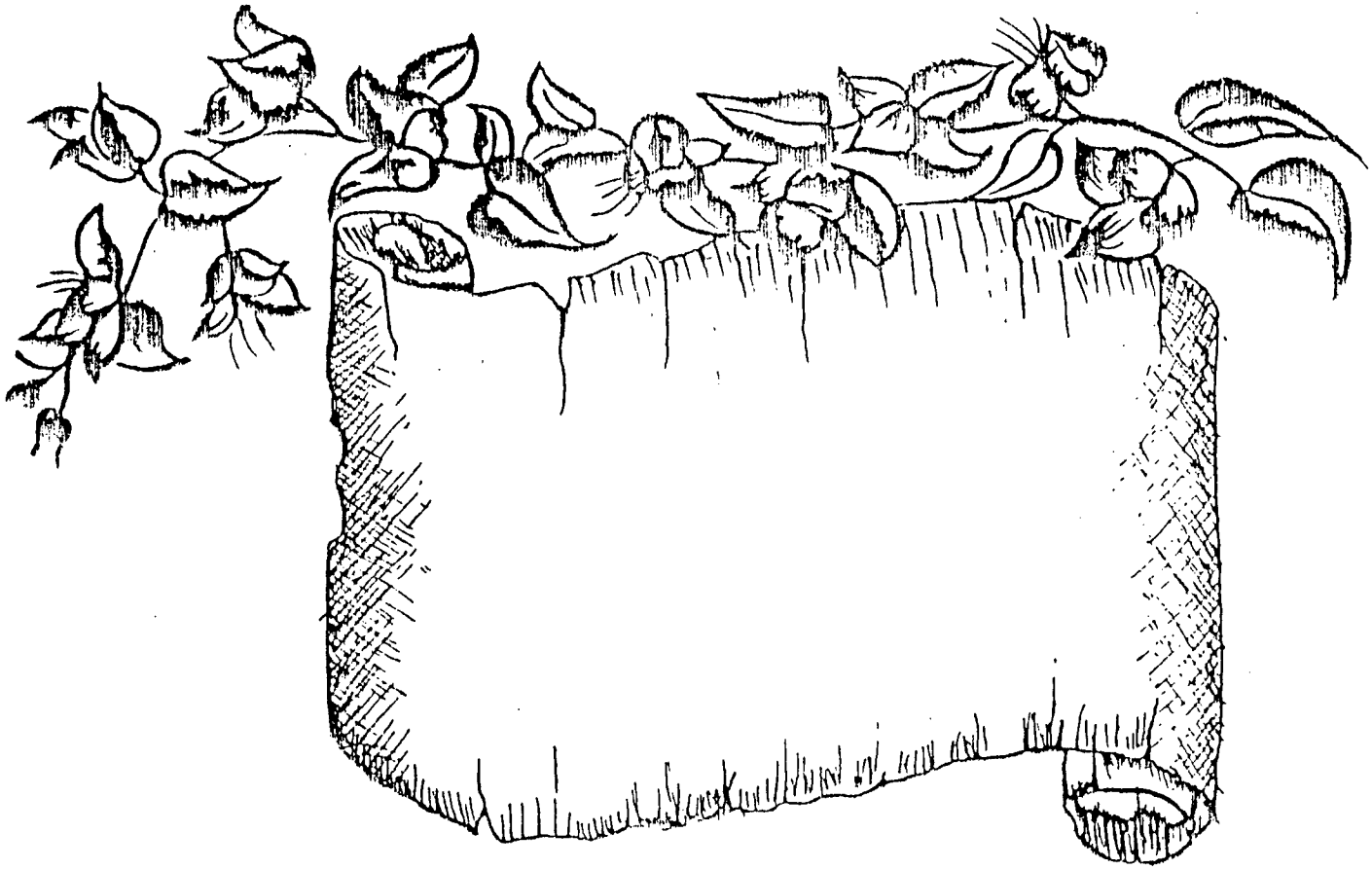
برئاسة الأستاذ الدكتور

محمد محجوب جيرودي

بإشراف الأستاذة الدكتورة

عائدة الخيمي

جامعة دمشق ـ كلية الطب



كلمـــة شكـر

لايسعني وأنا في نهاية دراستي إلا أن أتقدم بالشكر الجزيل إلى جميع أساتذتي الذين ساهموا في إيصالي إلى هذه المرحلة من التعليم و لم يبخلوا علي بالعلم والمعرفة .
وأخص بالشكر والاحترام ***الأستاذة الدكتورة عائدة الخيمي*** التي تفضلت مشكورة بالإشراف على هذه الدراسة ومتابعتها وتقديم كل الإرشادات والتوجيهات وعلى جهودها التي بذلتها في إعطائنا العلم والمعرفة.

أتقدم كذلك بالشكر الجزيل إلى ***الأستاذ الدكتور محمد محجوب جيرودي*** الذي كان خير معين وموجه لنا في دراستنا خلال السنوات الثلاثة التي قضيناها في مشفى المواساة وقدم لنا كل المساعدة وزودنا بعلمه ومعرفته خلال هذه السنوات .

كما أخص بالشكر الجزيل ***الأستاذ الدكتور محمد طاهر اسماعيل*** الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على مناقشة هذه الرسالة .

وأخيراً أتقدم بشكري إلى الأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية وجميع العاملين في قسم الطب المخبري في مشفى المواساة .

مخطط البحث:

عوامل الخطر المترافقة مع إزدياد نسبة حدوث اللايشمانيا الجلدية في منطقة الضمير

الدراسة النظرية:

أ ـ الطفيلي: ١ ـ الشكل.

٢ ـ دورة الحياة.

ب ـ إمراض اللايشمانيا.

ج ـ الأنواع السريرية: ١ ـ جلدية.

٢ ـ جلدية مخاطية.

٣ ـ حشوية.

د ـ الأعراض السريرية.

هـ ـ الوبائيات: ١ ـ التوزع الجغرافي.

٢ ـ النواقل.

٣ ـ الثوي الفقاري.

و ـ التشخيص: ١ ـ تحري مباشر

٢ ـ خزعة.

٣ ـ زرع.

٤ ـ حقن حيوانات التجربة.

ز ـ معالجة اللايشمانيا: ١ ـ أدوية.

٢ ـ جراحية وفيزيائية.

ح ـ الوقاية

القسم العملي :

أ ـ مقدمة: فكرة عن علاقة المرض بالعمر والجنس والبيئة والحالة الإجتماعية.

ب ـ أسباب الدراسة.

د ـ مكان الدراسة: الضمير ١ ـ موقعها.

٢ ـ بيئتها.

٣ ـ جيولوجيا المنطقة: ١ ـ نوع التربة 7 مزروعة / غير مزروعة

٢ ـ تواجد جحور الجرذان.

٤ ـ الكثافة السكانية: ـ المستوى الإجتماعي.

ـ المستوى التعليمي.

ـ المستوى الصحي.

ـ نوعية عمل السكان.

هـ خطوات الدراسة:

ـ الإستمارات الوبائية: تخص كل بيت وكل شخص وتبين عدد أفراد البيت والحالة الإجتماعية والثقافية والبيئية للسكان. وعدد الإصبابات وعلاقة هذه الإصابات بالبيئة من مناخ ورطوبة وتضاريس وتواجد الناقل والمنحني الفصلي لهذه الإصابات وإزدياد نسبة الحدوث عن السنوات السابقة وعلاقتها بالحالة البيئية والخدمات البيئية.

ـ كشف عدد الحالات المرضية وعلاقتها بالبيئة : ـ أماكن أخذ العينات

ـ فحص مباشر للعينات

ـ زرع العينات

و ـ النتائج

ز ـ التوصيات

الدراسة النظرية

١ ـ المقدمة:

أدواء اللايشمانيا: هي مجموعة أمراض تصيب الإنسان تسببها طفيليات من شعبة الحيوانات الأولي (protozoa)وهي من جنس اللايشمانيا الذي يضم عدة أنواع تخمج الإنسان وتسبب آفات جلدية أو مخاطية أو حشوية.

إن داء اللايشمانيا هي عبارة عن إنتانات تصيب القوارض والكلاب والثدييات المختلفة وكذلك الإنسان وهي ذات إنتشار جغرافي واسع، تنتقل طفيليات اللايشمانيا من إنسان لآخر بواسطة الأنواع المختلفة من الفواصد (ذبابة الرمل).

٢ ـ دراسة العامل المرضي:

التصنيف : ينتمي هذاالطفيلي إلى جنس اللايشمانيا (genus leishmania) وهذا بدوره ينتمي إلى أسرة المثقبيات (Trypanosmatidea) التي تنتمي بدورها إلى صف السوطيات الدموية (hemoflagell ates) الذي ينتسب إلى تحت شعبة السوطيات (mastigoplora) التي تنتمي إلى شعبة الحيوانات الأولي (protozoa) إن السوطيات الدموية تمتاز بوجود سوط وأكثر ينشأ من الجيب السوطي وهنالك جسم ميتو كوندري وحيد يمتد على طول الجسم إما كأنبوب وحيد أو كشبكة من الأنابيب المتشعبة ويحتوي على نواة الحركة قريب من الأجسام القاعدية السوطية التي تكون مغروسة في المحفظة الميتوكوتدرية.

ولايمكن تمييز طفيليات اللايشمانية التي تصيب الإنسان بعضها عن بعض من الناحية الشكلية سواء بالمجهر الضوئي أو الإلكتروني ولكن يمكن تمييزها بواسطة إختبارات كيميائية حيوية مصلية مناعية ومن الأنواع الهامة لطفيليات اللايشمانيا نذكر.

اللشميانية الدونوفانية donovani والتي تسبب داء اللايشمانيا الحشوي واللايشمانيا المدارية L.Tropicaواللايشمانيا الكبرى L.major اللتان تسببان داء اللايشمانيا الجلدي في العالم القديم واللايشمانيا المكسيكية L.mexicana التي تسبب داء اللايشمانيا الجلدي في العالم الجديد واللايشمانيا البرازيلية التي تسبب داء اللايشمانيا الجلدي المخاطي في العالم الجديد.

شكل الطفيلي : تعتبر اللشيمانيات طفيليات وحيدة الخلية تمر أثناء حياتها شكلين مورفولوجين مميزين.

١ ـ الشكل اللاسوطي (اللاشيمانيaunastigote) :شكل مدور ذو نواة مركزية تتلون بالأرجواني بملون رومانسكي والهيولي بلون أزرق وقد يوجد في الهيولي عضو بدئي بشكل العصا يمثل سوطاًبدئياًوأحياناًيرى جذمور صغير بشكل الخيط يوجد هذا الشكل داخل الخلايا وضمن البالعات

Box 3.5 *Leishmania* species and main characteristics of the associated infections

Species	*Characteristics*	*Major foci*
	Old World species	
L. aethiopica	— Cutaneous, self-healing, also diffuse cutaneous. — Zoonotic.	Eastern Africa
L. donovani	— Visceral, kala-azar and post-kala-azar dermal leishmanoid (PKDL). — Anthroponotic.	India, Eastern Africa
L. infantum	— Visceral. — Zoonotic (dogs).	Europe, North Africa
L. major	— Cutaneous, self-healing. — Rural, zoonotic.	Mediterranean basin and Western Asia
L. tropica	— Cutaneous, self-healing, with possible recurring statellite lesions (called "recidivans"). — Urban, anthroponotic.	Mediterranean basin and Western Asia; also reported in Africa
	New World species	
L. braziliensis complex*	— Cutaneous and mucocutaneous. — Zoonotic.	Latin America
L. chagasi	— Visceral. — Zoonotic (dogs).	Latin America
L. mexicana complex*	— Cutaneous, and a few mucocutaneous reported in Panama. — Zoonotic.	Latin America

* These represent many related organisms.

NOTE: Classification of *Leishmania* species merely by the form of the disease they give rise to has become less acceptable as more sophisticated methods of identification have become available. For instance, organisms with the biochemical characteristics of *L. infantum* have been reported to produce cutaneous lesions, and *L. major* and *L. tropica* have been isolated from patients suffering from visceral disease.

ولكن يمكن أن تتمزق البالعات وتتحطم أثناء تحضير المحضر فنشاهد هذه الشكال حرة خارج الخلايا، إن التحول من الشكل اللاسوطي إلى الشكل السوطي يتم في أمعاء الفاصدة وفي وسط الزرع بدرجة حرارة ٢٦° حيث تتطاول ال Amastigote وتشكل فجوة سوطية متوضعة قرب العضو البدئي ونلاحظ ظهور جذمور بدئي. يتحرر ويتكامل ويظهر جسم الممشوقة بصفته النهائية، وتحدث عودة التحول بعد دخول الشكل الممشوق ضمن البالعات.

٢ - الشكل أمامي السوط :(promastigote): شكل متحرك بسوط وحيد ويقيس الجسم أكثر من ٢٠ ميكرون والسوط له نفس الطول تقريباً وأكثر حمرة من الجذمور البدئي.

- وبالمجهر الإلكتروني نجد أن النواة والميتوكوتدريا وجهاز غولجي والجهاز الشبكي البطاني والريبوزمات كما هي الحال في باقي الخلايا المنواة ونجد أن السوط يتألف من سلسلة من الألياف المتشابهة أما نواة الحركة فتتألف من قضيب كثيف من ال DNA الملتف حلزونياًويتألف غطاء السطح من بولي سكاريد ويمكن أن يعين بوسائل خلوية كيميائية.

- **التكاثر ودورة الحياة**: تتكاثر اللايشمانيا بالإنقسام الثنائي بشكل متكرر محطمة خلية الثوى البالعة حيث تتحرر طفيليات اللاشيمانيا وتهاجم خلية بالعة أخرى وهكذا عندما تنتقل هذه الأشكال إلى الحشرة الناقلة أثناء لدغ الفاصدة ليلاًوهي تفتش عن غذائها فتبتلع الفاصدة الخلايا المصابة من الدم أو النسيج كالجلد (خلايا بالعة) وفي الأمعاء المتوسطة للفاصدة تخرج هذه الطفيليات اللاسوطيةمن الخلايا البالعة وخلال عدة ساعات تتحول إلى إلى الشكل السوطي الذي يتضاعف بالإنشطار الثنائي تنتج أعداد كبيرة من الممشوقات التي تهاجر بعد ٤-٥ أيام إلى البلعوم الأمامي للفاصدة فتسده ثم تصل في اليوم السابع إلى الشفيهة وتسدها وعندئذٍ تصنع حمجة فعندما تحاول أخذ وجبة ثانية من الدم بلدغها فإنها تتقيأ في مكان الوخزة فتنطلق الممشوقات الخابجة إلى الجرح الحادث من اللدغ وعندما يحدث ذلك فإن أعداد كبيرة من السوطيات تموت لأن سوائل أنسجة الجسم تحتوي على مواد حالة للخلايا، أما السوطيات الباقية فيتم بلعها من قبل الخلايا البالعة حيث تتحول إلى الشكل اللاسوطي وتبدأ بالتضاعف. وتشبه عملية الإنشطار في ذبابة الرمل تلك المشاهدة عند الإنسان ونذكر بأن السوط لاينقسم إلى سوطين بل أن سوط آخر ينشأ من تطور الخيط المحوري من منشأ السوط ويمتد نحو الخارج معطياًسوطاًآخر ولاتحدث العدوى من لعاب الفاصدة لأن الغدد اللعابية لاتحوي الممشوقات كما يمكن أن تحدث العدوى بين الحيوانات عن طريق المفرزات المخاطية أو المفرغات لكن لم يثبت ذلك عند الإنسان.

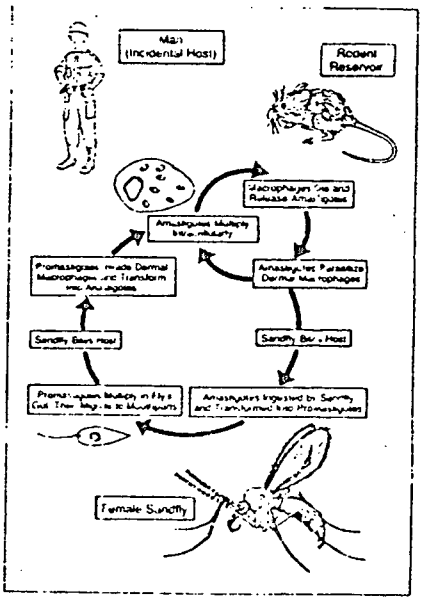
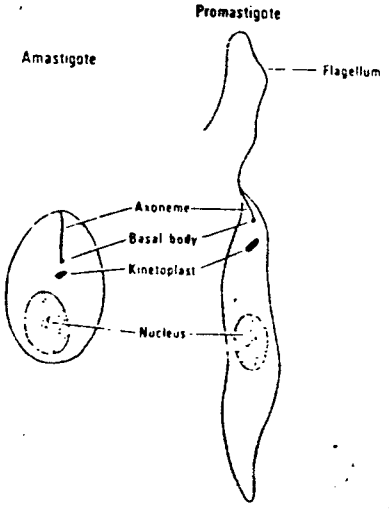


Fig 5.- Life cycle of *Leishmania major*.

دورة حياة طفيلي
الليشمانيا الكبرى



شكل ترسيمي لطفيلي الليشمانيا في شكليه
السوطي واللاسوطي

- **الإمراض:** تدخل طفيليات اللايشمانيا في شكلها السوطي إلى جسم الثوي من مكان لدغة الفاصدة وباعتبار أن اللاشيمانيات هي طفيليات داخل خلوية مجبرة تعيش داخل البالعات فإن السوطيات التي لاتنتقل إلى البالعات تقتل وربما يتم ذلك بآلية الإنحلال التي تتوسطها المتممة.

تلتصق الطفيليات على سطح الخلايا الوحيدة بنواتيء معقدة تضم روابط متعددة Proccess Complex وربما يحتاج ذلك إلى مشاركة فعالة من قبل الطفيلي وقد تلعب مستقبلات الخلايا البالعة لمركبات المتممة والقطعة FC من الغلوبولينات المناعية IgG (في حال وجود الأضداد) ومواد أخرى قد تلعب دور في عملية الإلتصاق السابقة.

وبعد أن يتم التصاق الطفيليات بمستقبلات متعددة على سطح الخلايا البالعة فإنها تدخل إليها بعملية البلعمة حيث تحاط الطفيليات بحويصل يتشكل من الغشاء البلاسمي للخلية البالعة وبعد ذلك تلتحم الجسيمات الحالة مع هذا الحويصل مشكلة الجسيمات الحالة البلعمية يتم ذلك بدون حدوث تأثيرات ظاهرة مؤذية للطفيليات اللاسوطية. وإن سلالات مختلفة من طفيليات اللاشيمانيا تحتاج لدرجات حرارة مثالية مختلفة من أجل نموها وهذا قد يشرح لماذا تنتشر اللايشمانياالحشوية بينما تبقى الأنواع الأخرى محصورة في الأجزاء الباردةمن الجسم كالجلد مثلاً.

وهناك آليات متعددة تتغلب بواسطتها طفيليات اللاشيمانيا على حالات مثل الأحياء المجهرية داخل الجسيمات الحالة البلعمية في البالعات ةهذه الآليات تتضمن وجود مضخات البروتون التي تحدث توازناًفي ال PH وفي الأنظيمات وذلك من أجل إزالة سمية مستقلبات الأوكسجين والمنتجات الأخرى القاتلة للايشمانيا وإن الآلية الرئيسية التي تقتل بها طفيليات اللشيمانيا هي الإنتاج الزائد لمستقبلات

الأوكسجين في البالعات المفعلة بواسطة اللمفوكنيات التي تفرزها الخلايا اللمفاوية المتحسسة والمفعلة والتي تتولد اثناء الإستجابة المناعية.

والمرض يبدأ بحطاطة تتطور مكان اللدغة تتوسع ببطء ثم تبدأ بالتنخر مركزياًإما بشكل حاد أومزمن ثم يزول التورم الحبيبي ويشفى التقرح وتبقى ندبة دائمة. والآفة غير مؤلمة والإختلاف عن الصورة السابقة شائع ويعتمد على سلالة الطفيلي وعلى حالة المريض المناعية وأحيانانجد إختلاف بحجم وعدد الآفات ونشاهد في الأشكال غير الشافية (الناكسة) شفاء مع تليف في مركز الآفة وفشل في الشفاء محيطياًحيث يشاهد تفاعل حبيبي بدون تجبن والطفيليات قليلة والتغيرات النسيجية تشبه الذأب الشائع وفي الليشمانيا الجلدية المنتشرة (DCL) هناك خلل في الإستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا حيث تشاهد عدد من البالعات المملوءة بالشكل اللاسوطي وهي بدون تفاعل خلوي.

الوقت بين الحمج والظهور الأول للحطاطة هو بضعة أسابيع وتظهر القرحة عادة بعد ٢ـ٣أشهر من فصل لدغ الذباب ومعظم القرحات غير المعالجة تشفى نهائياًبعد عدة أشهر وبعضها يبقى أكثر من سنة وعلى الرغم من أن اللايشمانيا وجدت في الدم المحيطي لعدد من المرضى المحموجين باللايشمانيا الكبرى Major فإن الآفات الحشويةلا تحدث في هذا المرض.

ـ الأنواع السريرية:

١ـ اللايشمانيا المدارية (الجلدية) بنوعيها.٢ـ اللايشمانيا البرازيلية. ٣ـ اللايشمانيا دونوفاني.

١ ـ داء اللايشمانات الجلدي: تختلف الملامح السريرية لداء اللايشمانيات الجلدي باختلاف المناطق وذلك تبعاًلاختلاف أنواع الطفيليات ودورات حياتها في الحيوان كما قد يكون من العوامل المؤدية إلى ذلك إستجابة المريض التي عليها تركيبه المورثي. تبدأ الآفة كعقيدة في موقع دخول الطفيلي المسبب ثم تتكون قشرة في وسط الآفة لتسقط بعد ذلك فتكشف عن قرحة تشفى تدريجياً تاركة وراءها ندبة متغيرة اللون وتظهر عقيدات أخرى على حواف الآفة ويعتبر ذلك من السمات المتميزة ويوجد اختلاف بين نوعين من اللايشمانيا الجلدية حسب التوزع الجغرافي وهي اللايشمانيا الجلدية في العالم القديم وفي العالم الجديد.

آ ـ اللايشمانيا الجلدية في العالم القديم: وتسببه ثلاث أنواع من طفيليات اللايشمانية وهي:

١ ـ المدارية الصغرىL. Tropica

٢ ـ المدارية الكبرىL. Major

٣ ـ الأثيوبية L. aethiopica

ـ الحمج بالايشمانيا تروبيكا: ويسمى النوع المدني ويصيب البشر والكلاب الحالات مفردة ومعظمها على الوجه وهي بشكل عام مرتشحة بشكل غير منتظم كبيرة (٥ـ١٠سم) محمجة بشكل قوي متقرحة مع قشور وندبات وبعض الافات متباعدة وبشكل ذاباني طفيلياًتكون الأشكال

اللاسوطية في البالعات صغيرة وقد عزلت ١٢ سلالة بشرية وسلالة واحدة من الكلاب وهي تخمج الكلاب والقوارض ولكن لايمكن أن يكونوا كخازن للمرض وسبب لاستمرار المرض ويبدو أن الفاصدة P.Sergenti والتي يحتمل أن تكون الناقل الرئيسي للمرض تتواجد في المناطق التي بتواجد فيها المرض.

تكون حضانة المرض بين شهرين وثمانية اشهر وتندمل تلقائياًخلال عام أو أكثر وقد تؤدي إلى ندب مشوهة.

- الخمج باللايشمانيا ماجور(Major) : ويسمى الشكل الريفي أو الحيواني المصدر.

حيث تظهر آفات متعددة صغيرة ٢-٣ سم وهي حطاطات مع قرحات صغيرة في المركز متواترة بكثرة في الأطراف والوجه وتشفى بسرعة (أقل من ٨أشهر) وفترة الحضانة قصيرة الأفات غير مخمجة بشدة.تظهر الطفيليات في اللطاخات كبيرة بقطر ٥ــ ٦،٥ ميكرون وقد تبين أن الطفيلي هو L.Major ويتواجد في المناطق القاحلة الجافة حيث تتواجد أنواع من القوارض الصحراوية هو الخازن للمرض ونسبة الخمج فيه حوالي ٨٠ -٩٠٪ حيث تحدث آفات جلدية في الأجزاء غير المشعرة من الجسم وخاصة الرأس والأذنين وقاعدة الذيل والخمج في هذه المناطق يبقى مستمراًبفاصدة الرمل حيث تؤلف الباباتاسي أكثر نوع متواجد في جحور القوارض وفي منازل السكان وإن قاطنوا القرى قرب جحور القوارض تكون عندهم نسبة إنتشار المرض حوالي ١٠٠٪ والمجموعات الأخرى من الناس الذين يأتون للقرى (مسافرون، صيادون، عسكريون) تكون عندهم نسبة خمج عالية.

والنسبة الأعلى من المرض تحدث في الشتاء والخريف ومعظم الأطفال في المناطق المخموجة تحصل عندهم القرحة بين عمر ٢-٣ سنوات وبشكل نادر يصلون للبلوغ بدون ندبة.

الخمج اللايشمانيا الأثيوبية :(ETHIOPICA) :تتسبب باللايشمانيا الأثيوبية وتظهر ثلاثة أنواع من الآفات الحبة اللايشمانية الشرقية والشكل الجلدي المخاطي والشكل الجلدي المنتشر، تتكون معظم الآفات ببطء ولاتتقرح وإن تقرحت ففي وقت متأخر وتندمل خلال فترة تتراوح بين سنة وثلاث سنوات أو أكثر ويخمج الطفيلي ال Hyrax الصخري الشجري وهو نوع من القوارض نباتي التغذية.

ب - داء اللايشمانيا ريسيديفانز :Recidivans وتسمى ايضاًاللايشمانيا الذأبانية وهي شكل مزمن غير اعتيادي للايشمانيا الجلدية يدوم ٢٠-٤٠ سنة تبدأ الآفة في الوجه وتكبر بشكل واسع حيث تشفى في المركز وهي لاتستجيب للعلاج إلا قليلاًوإذا لم تعالج فإنها تؤدي إلى تشكل تآكل وتشوه بالعين ونظراًلقلة وجود الأشكال غير المسوطة فإنه يشخص خطأ على أنه ذائب شائع لتشابهما بالشكل وهو يتواجد عندنا في سوريا في منطقة حلب.

- داء اللايشمانيات الجلدي في العالم الجديد: وهو مرض حيواني يتسبب بطفيليات من نوع اللايشمانيا المكسيكية والبرازيلية المنقولة بذبابة الرمل ويتصف بأنه آفة جلدية متقرحة وبعض الأشخاص المصابون بالخمج باللايشمانية البرازيلية يصابون بآفات فموية، أنفية، يلعومية نخرية تسمى اللايشمانيا الجلدية المخاطية والأسبونديا والأسماء المحلية للايشمانيا الجلدية للعالم الجديد تضم يوتا