



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

تقييم مستوى بعض المؤشرات المناعية والعوامل المؤثرة لدى مرضى البهاق في مدينة بعقوبة

رسالة مقدمة إلى

مجلس عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل الطالبة

داليا عباس عبود فرحان الدليمي

بكالوريوس علوم الحياة 2016-2017 / جامعة ديالى

بإشراف

ا.م.د. مهدي فالح نزال

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَنُزِّلُ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ
شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ ۖ وَلَا
يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا﴾

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الإهداء

الهي لا يطيب الليل الا بشكرك ولا النهار الا بطاعتك ولا الآخرة الا بعفوك ولا الجنة الا برؤياك يا الله .

الى من بلغ الرسالة وادى الامانة ونصح الامة نبي الرحمة سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم.

الى من علمني العطاء بدون انتظار واحمل اسمه بكل افتخار أرجو من الله ان يبارك في عمره ليرى ثماراً قد حان قطافها بعد طول انتظار والدي العزيز .

الى ملاكي في الحياة ومعنى الحب والحنان والتفاني الى بسمه الحياة وسر الوجود والدتي الحبيبة.

الى من تمنيت حتى وقفة عند نعشها وتمنيت كفا من تراب احثه على قبرها الميمون طيب الله ثراك عمتي الغالية رحمك الله .

الى

من كان معي بكل تفاصيل حياتي وكان سنداً و عوناً لي بعد الله الى اعالى ما رزقني به الله في حياتي الى فرحة عمري الى من تحلو بوجودهم زوجي الحبيب وابنتي نور عيني ... جوري وجوانه.

الى من قدم لي يد العون في السراء والضراء وانبرى لي في كل المواقف الصعبة اخي الغالي.

الى من رفعن اكف الضراعة يدعون الباري عز وجل بتوفيقي بكل خطوة من خطوات حياتي

ومنهن استمد عزيمتي واصراري ... اخواتي العزيزات

الباحثة

الشكر والتقدير

الحمد لله حمداً يكون سبباً مديناً من رضاه واشكره شكراً يكون مقرباً من الفوز بعفوه ومغفرته
وصلّى الله على سيدنا محمد وعلى آله وصحبه اجمعين اتقدم بالشكر الجزيل للمشرفة على
الرسالة الاستاذ المساعد الدكتورة مهى فالح نزال لما قدمته من إرشادات وتوجيهات قيمة بدءاً
من اقتراح البحث والأشراف والمتابعة الحقيقية طيلة مدة الدراسة ، كما أتوجه بالشكر الجزيل
الى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى ورئاسة القسم علوم الحياة وجميع
التدريسيين والمنتسبين لما قدموه لطلبة الدراسات العليا ، كما اتقدم بالشكر للعاملين في العيادة
الاستشارية ومن ضمنهم أخصائي الجلدية في جمع العينات ، وكذلك شكري وتقديري
لأخصائي الجلدية الدكتور محمد حسين القيسي الذي قدم لي المساعدة من خلال مركزه
التخصصي بجمع جزء من العينات من المرضى ، كما اتقدم بالشكر الجزيل لمنتسبي مختبر
الصحة العامة – شعبة الفايروسات وخاصة الست منال في تعاونها معي في إنجاز الجزء
العملي وتقديم التسهيلات .

وأخيراً اتقدم بالشكر والامتنان لكل من ساعدني لإتمام هذا البحث في كل خطوة من خطواته .

والله ولي التوفيق

الباحثة

إقرار المشرف وترشيح لجنة الدراسات العليا

نشهد بأن إعداد هذه الرسالة الموسومة بـ (تقييم مستوى بعض المؤشرات المناعية والعوامل المؤثرة لدى مرضى البهاق في مدينة بعقوبة) التي قدمتها طالبة الماجستير (داليا عباس عبود فرحان) قد جرت تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة.

التوقيع:

المشرف: أ. م. د. مهى فالح نزال

كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى

التاريخ / 8 / 2020

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناءً على التوصيات المتوافرة نرشح هذه الرسالة للمناقشة

التوقيع:

الاسم : د. عمار أحمد سلطان

اللقب العلمي: أستاذ

رئيس لجنة الدراسات العليا - رئيس قسم علوم الحياة

التاريخ / 8 / 2020

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (تقييم مستوى بعض المؤشرات المناعية والعوامل المؤثرة لدى مرضى البهاق في مدينة بعقوبة) التي قدمتها طالبة الماجستير (داليا عباس عبود فرحان) قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية، وصُحِّحَ ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية، وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: محمد صالح ياسين

اللقب العلمي: استاذ مساعد دكتور

التاريخ: 2020 / 8 /

إقرار المقوم العلمي

أشُهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (تقييم مستوى بعض المؤشرات المناعية والعوامل المؤثرة لدى مرضى البهاق في مدينة بعقوبة) التي قدمتها طالبة الماجستير (داليا عباس عبود فرحان) قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: انور ادريس سلمان

اللقب العلمي: استاذ دكتور

التاريخ: 2020 / 8 /

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة، أننا اطلعنا على هذه الرسالة الموسومة بـ (تقييم مستوى بعض المؤشرات المناعية والعوامل المؤثرة لدى مرضى البهاق في مدينة بعقوبة) التي قدمتها طالبة الماجستير (داليا عباس عبود فرحان) وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وفيما له علاقة بها وذلك بتاريخ (/ / 2020) ونعتقد إنه جدير بالقبول لنيل شهادة الماجستير في علوم الحياة وتقدير () .

رئيس اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. محمد عبد الدايم صالح

المرتبة العلمية: استاذ

التاريخ: / 8 / 2020

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم: د. ابتسام بداي حسان

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

التاريخ : / 8 / 2020

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. دنيا فريد سلوم

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

التاريخ : / 8 / 2020

عضواً ومشرفاً

التوقيع:

الاسم: د. مهى فالح نزال

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

التاريخ : / 8 / 2020

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع:

الاسم: د. غالب ادريس عطية

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

التاريخ: / 8 / 2020

الخلاصة

تم إجراء هذه الدراسة في مستشفى بعقوبة التعليمي / العيادة الاستشارية والتي أستمريت من بداية أيلول 2019 إلى نهاية شباط 2020 ، إذ هدفت الدراسة إلى التحري عن بعض المعايير المناعية لدى المرضى المصابين بالبهاق في مدينة بعقوبة / محافظة ديالى من هذه العوامل البين الالبيضاوي 10, 6 (IL - 6 , IL - 10) والحركي الخلوي انترفيرون كما γ -INF باستخدام تقنية الاليزا والكلوبيولينات المناعية IgM , IgG وعوامل المتمم C3 , C4 باستخدام طريقة الإنتشار المناعي الشعاعي المفرد فضلاً عن ذلك قياس مستوى بروتين سي التفاعلي .

تم جمع 50 عينة دم من مرض البهاق بعد تشخيصهم من قبل طبيب الجلدية الأخصائي في شعبة الأمراض الجلدية في العيادة الاستشارية ، وقد كان عدد الذكور (27) وبنسبة (54%) وعدد الإناث (23) وبنسبة (46%) ، وكذلك شملت الدراسة (40) فرداً من الاصحاء ظاهرياً اعتبرت كمجموعة السيطرة 20 ذكوراً و 20 اناثاً . بينت النتائج ان متوسط عمر المصابين بالبهاق بلغ 26.920 سنة .

أما علاقة مرض البهاق لكل من التاريخ العائلي للمرض وبعض أمراض المناعة الذاتية كانت (32%) بالنسبة للتاريخ العائلي ، أما أمراض المناعة الذاتية فكانت (4%) مرض داء السكري النوع الاول و (2%) اضطرابات الغدة الدرقية .

أظهرت النتائج أيضاً إن نوع البهاق العام Generalized كانت أعلى نسبة انتشار في أجسام المرضى (56%) واقلها البهاق الشامل Universal (10%) اما فيما يخص الجزء المصاب من الجسم بالبهاق فكانت اعلى نسبة في الاطراف العليا والسفلى (48.4%) يليها الوجه والرقبة (27.4%) .

أوضحت نتائج الدراسة المناعية فيما يخص مستويات الاضداد المناعية IgG و IgM إلى ان مستوى IgG قد ارتفع بشكل معنوي (1511.572 ± 666.248 mg/dl) مقارنة بمجموعة السيطرة (1220.242 ± 479.047 mg/dl) اما مستويات IgM فسجلت زيادة في مصول المرضى ولكن هذه الزيادة كانت غير معنوية مقارنة بمجموعة الاصحاء (182.054 ± 101.351) (178.510 ± 92.000 mg/dl) على التوالي .

بينت نتائج مستويات بروتينات المتمم C3 , C4 ان مستوى C3 قد ازداد زيادة معنوية مقارنة بمجموعة الاصحاء (166.622 و 56.862 mg/ dl) اما تركيز C4 فكان غير معنوي مقارنة بمجموعة الاصحاء (19.128±41.706 و 13.289 ± 40.017 mg/dl) على التوالي .

اما فيما يخص مستويات الحركات الخلوية فقد بينت النتائج ان تركيز IL - 10 قد انخفض بشكل معنوي ذات دلالة احصائية مقارنة بتركيزه في مجموعة الاصحاء (72.40 ±135.77 و 178.50 ± 329.33) Pg/ml على التوالي . اما على مستوى الجنس فكان تركيزه في الاناث اكثر مما هو في الذكور ولكن هذه الزيادة غير ذي دلالة احصائية (76.41 ± 138.64 و 70.18 ±133.32 Pg/ml) على التوالي .

اوضحت الدراسة ايضا ان الزيادة في مستويات IL - 6 في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة هي زيادة غير ذات دلالة احصائية (61.16± 118.66 و 37.91 ± 104.96 Pg/ml) على التوالي .

فضلا عن ذلك فان مستوى IL - 6 في الاناث اكثر مما هو في الذكور وهذه الزيادة ليست بفارق معنوي (66.33 ± 124.18 و 57.25 ± 113.96 Pg/ml) على التوالي .

اظهرت نتائج تراكيز انترفيرون كما ارتقا معنويا في مصول المرضى اذا ما قورنت ذلك بمجموعة الاصحاء (32.64± 69.48 و 13.13 ± 39.10 Pg/ml) على التوالي .

اما على مستوى الجنس فكانت نسبة الاصابة في الذكور اعلى مما هو في الاناث وان هذه الزيادة كانت غير معنوية (32.65 ± 70.46 و 33.13 ± 68.33 Pg/ml) على التوالي .

اشارت النتائج الخاصة بموجبية بروتين سي التفاعلي في المرضى اذ كانت النسبة (14%) والسلبين (86%) اما في الاصحاء فكانت (15% و 85%) على التوالي .

بينت نتائج علاقة مدة المرض بعدد المرضى ان مدة المرض الاقل من 5 سنة هي الاعلى اذ كان عدد المرضى 29 وبنسبة (58%) واقلها من (26 - 30) سنة بلغ عدد المرضى 2 (4%) ايضا هذا الفارق ذي دلالة احصائية .

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	ت
I	الخلاصة	1
II	قائمة المحتويات	2
III	قائمة المختصرات	3
V	الاستنتاجات والتوصيات + المصادر + الملاحظات	4
V	قائمة الجداول	5
IV	قائمة الاشكال	6
رقم الصفحة	الفصل الأول: المقدمة Introduction	ت
3-1	المقدمة	1
3	اهداف الدراسة	2
	الفصل الثاني: استعراض المراجع Literature Review	
5-4	الجلد - التركيب - الوظيفة	1-2
5	الخلايا الصباغية وعملية تكوين الميلانين	1-1-2
7-5	الامراض الجلدية غير المعدية	2-2
8-7	البهاق	3-2
9-8	وبائية مرض البهاق	1-3-2
11-10	بعض العوامل القادحة لمرض البهاق	2-3-2
14-12	النظريات التي تفسر حصول مرض البهاق	3-3-2
12	النظرية الوراثية	1-3-3-2
12	النظرية العصبية	2-3-3-2
13	نظرية المناعة الذاتية	3-3-3-2
13	نظرية الاجهاد التأكسدي	4-3-3-2

14-13	نظريات اخرى	5-3-3-2
15-14	تصنيف مرض البهاق	4-3-2
15	تشخيص مرض البهاق	5-3-2
16	الاستجابة المناعية الخلطية ومرض البهاق	6-3-2
18-17	الاستجابة المناعية الخلوية ومرض البهاق	7-3-2
18	بعض العوامل المناعية	8-3-2
23-18	الحركات الخلوية	1-8-3-2
26-23	الكلويولينات	2-8-3-2
27	بروتينات المتمم	3-8-3-2
29-28	البروتين التفاعلي C -	4-8-3-2
الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل Materials and methods		
30	الاجهزة والمواد	1-3
31	الادوات المستعملة	2-1-3
32	العدد المختبرية	3-1-3
32	طرائق العمل	2-3
32	جمع العينات	1-2-3
33	الطرق المختبرية	3-3
33	قياس مستوى IL-6 , IL-10 و INF- γ	1-3-3
34-33	مبدأ عمل الاختبار	2-3-3
34	محتويات العدة	1-2-3-3
35-34	تحضير محاليل IL-10, IL-6 و INF- γ	2-2-3-3
38-35	طرق العمل IL-10, IL-6 و INF- γ	3-2-3-3
38	فحص بروتين C التفاعلي	2-3-3
38	مبدأ العمل	1-2-3-3

38	طريقة العمل	2-2-3-3
38	قياس الكلوبيولينات المناعية (IgG , IgM) وبروتينات المتمم (C4 – C3) عن طريق اختبار تيار مناعي الشعاعي الفردي	3-3-3
38	مبدأ العمل	1-3-3-3
39-38	طريقة العمل	2-3-3-3
39	التحليل الاحصائي	3-3-3-3
الفصل الرابع: النتائج والمناقشة Results and Discussion		
40	البيانات	1-4
41-40	توزيع مجموعتي الدراسة بحسب النسب المئوية للجنس	1-1-4
42-41	علاقة متوسط عمر المصابين بمرض البهاق والاصحاء	2-1-4
44-42	الفئات العمرية والنسب المئوية لمجموعة مرض البهاق	3-1-4
46-44	موجبية التاريخ العائلي للمرض	4-1-4
48-47	علاقة بعض امراض المناعة الذاتية مع مرض البهاق	5-1-4
50-48	نوع البهاق بحسب انتشار الآفات على جسم المريض	6-1-4
51-50	توزيع مرضى البهاق بحسب الجزء المصاب من جسم المريض	7-1-4
52	الدراسة المناعية	8-1-4
55-52	قياس مستوى (IgM – IgG) في مصول مجموعتي المرضى والاصحاء	9-1-4
58-56	قياس مستويات بروتينات المتمم (C4 – C3) في مصول مجموعتي الدراسة	10-1-4
60-58	قياس تركيز IL-10 في مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء	11-1-4
62-60	قياس تركيز IL-6 في مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء	12-1-4
65-62	تركيز انترفيرون كما INF في مجموعتي المرضى	13-1-4

	والاصحاء	
67-65	قياس موجبية بروتين سي التفاعلي CRP في مرضى التهاق ومجموعة الاصحاء	14-1-4
69-68	علاقة مدة المرض بعدد المرضى	15-1-4
Conclusions and Recommendations الاستنتاجات والتوصيات		
70	الاستنتاجات	1
71	التوصيات	2
References المصادر		
72	المصادر العربية	1
90-72	المصادر الانكليزية	2
الملاحق		
91	استمارة استبيان	1
92	تسهيل مهمة	2
93	قياس مستوى تركيز IgM و IgG	3
94	قياس مستوى تركيز C3 و C4	4
A-B	الخلاصة بالانكليزي	5

قائمة المختصرات List of Abbreviations

ت	المختصرات	المصطلحات
1	Ig	Immunoglobulines .
2	APC	Antigen Presentation Cell .
3	BCR	B-Cell Receptor .

VII

4	B-Cell	B-Lymphocyte Cell .
5	CRP	C- Reactive Protein .
6	CD	Cluster Designation .
7	C	Complement .
8	C4	Complement factor (four) .
9	C3	Complement factor (three) .
10	DM	Diabetes Mellitus .
11	ELISA	Enzyme Linked Immune Sorbent Assay .
12	WHO	World Health Organization .
13	IgA	Immunoglobulines A .
14	IgD	Immunoglobulines D .
15	IgE	Immunoglobulines E .
16	IgG	Immunoglobulines G .
17	IgM	Immunoglobulines M .
18	IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus .
19	IFN - γ	Interferon gamma .
20	IL-10	Interleukin - 10 .
21	IL – 6	Interleukin – 6 .
22	IL	Interleukin .
23	T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus .

24	LPS	Lipopoly Saccharide .
25	MHC	Major Histocompatibility Complex .
26	NK-Cells	Natural Killer Cells .
27	NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus .
28	PRRs	Pattern Recognition Receptors .
29	PMNs	Polymorph nuclear .
30	SRID	Single Radial Immune Diffusion plate .
31	TCR	T-Cell Receptor .
32	TMB	Tetra Methylene Benzidine .
33	Th1	T-helper 1 .
34	Th2	T-helper 2 .
35	T- Cell	T-Lymphocyte Cell .
36	TGF- β	Transforming Growth Factor beta .
37	TNF - α	Tumour Necrosis Factor alpha .
38	TNF - β	Tumour Necrosis Factor beta .
39	CH4	Constant Regions 4
40	IL-4	Interleukin-4
41	HCSIF	Human Cytokine Synthesis Inhibitory Factor
42	ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
43	Fc ϵ RII	Fragment Crystallizable epsilon Receptor 2

44	IL-8	Interleukin-8
45	IU/ml	International Units/ Millilitre
46	IU/ml	International Units/ Millilitre
47	mg/dl	Milligram/desiliter
48	OD	Optical Density
49	Pg/ml	Picogram/milliliter
50	IL-8	Interleukin-8

قائمة الجداول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
30	قائمة الاجهزة المستخدمة	1-3
31	الادوات المستعملة	2-3
32	قائمة بالعدد المختبرية	3-3
40	توزيع مجموعتي الدراسة بحسب النسبة المئوية للجنس	1-4
42	متوسط اعمار المصابين بمرض البهاق والاصحاء	2-4
43	توزيع الاصابة بمرض البهاق بحسب الفئات العمرية والجنس	3-4
46	علاقة التاريخ العائلي مع مرضى البهاق	4-4
48	علاقة بعض امراض المناعة الذاتية المرافقة لمرضى البهاق	5-4
49	توزيع مرض البهاق بحسب انتشاره في الجسم	6-4
51	توزيع مرض البهاق بحسب الجزء المصاب	7-4
52	مقارنة مستوى (IgM – IgG) في مصول مجموعتي المرضى والاصحاء	8-4

52	مقارنة مستوى (IgM – IgG) لمجموعة المرضى بحسب الجنس	9-4
56	مقارنة بروتينات المتمم (C4 – C3) بين مجموعتي المرضى والاصحاء	10-4
57	مقارنة بروتينات المتمم (C4 – C3) مع الجنس بالنسبة للمرضى	11-4
59	قياس تركيز IL-10 في مصل مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء	12-4
60	قياس تركيز IL-10 في مصل مرضى البهاق بحسب الجنس	13-4
62	قياس تركيز IL-6 في مصل مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء	14-4
62	قياس تركيز IL-6 في مصل مرضى البهاق بحسب الجنس	15-4
64	قياس تركيز انترفيرون كاما في مصل مرضى البهاق مجموعة الاصحاء	16-4
64	قياس تركيز انترفيرون كاما في مصل مرضى البهاق بحسب الجنس	17-4
67	عدد ونسبة موجبة فحص CRP لمجموعة الدراسة	18-4
69	علاقة مدة المرض بعدد المرضى ونسبتها المئوية	19-4

قائمة الاشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
8	يوضح مرض البهاق في الايدي	1-2
14	يمثل العوامل والاسباب المؤدية إلى حدوث مرض البهاق	2-2
18	الاليات المحتملة في المناعة الخلوية الخلطية في مرض البهاق	3-2
19	شبكة الحركيات الخلوية تسلط الضوء على الاتصالات الضوئية ببعض انواع الخلايا المختلفة في الجهاز المناعي	4-2
24	تركيب الجسم المضاد وطريقة ارتباطه بالمستضدات الغريبة	5-2

29	مواقع ارتباط الفوسفوكولين المعتمدة على الكالسيوم	6-2
33	مبدأ اختبار شطيرة الأليزا	1-3
36	المنحني القياسي للبين الابيضاضي السادس (IL-6)	2-3
37	المنحني القياسي للبين الابيضاضي العاشر (IL-10)	3-3
37	المنحني القياسي للانترفيرون كما INF	4-3
46	علاقة التاريخ العائلي مع مرضى البهاق	1-4
50	توزيع آفات مرض البهاق بحسب انتشاره بالجسم	2-4
67	عدد ونسبة موجبة فحص CRP لمجموعة الدراسة	3-4

1- المقدمة Introduction

يعد مرض البهاق Vitiligo من المشاكل الطبية والنفسية الكبيرة خاصة في الاشخاص ذوي البشرة الداكنة او السوداء التي تؤدي الى صعوبات في التعايش مع الاخرين وقد يتجنب البعض التقرب من المصاب بمرض البهاق خوفاً من العدوى مما يجعل المريض يفضل الانعزال عن المجتمع تدريجياً (Klus واخرون ، 2005) .

ان اسباب حدوث مرض البهاق بشكل عام غير معروفة ولكن ربما تقف وراء حدوثه اضطرابات وراثية genetic disorders مؤدية الى ازالة الصبغة بسبب ان هذه الاضطرابات تؤثر على الخلايا الصباغية melanocytes ومن ثم ينعكس ذلك على فقدان الصبغة depigmentation من المنطقة المصابة بالآفة مثل الجلد والشعر والسطوح المخاطية mucosal surfaces وان ابرز العلامات السريرية لمرض البهاق هي ظهور بقع بيضاء white macules او حليبية milky او طباشيرية اللون chalky وتكون هذه البقع ذات حافات محددة defined edges (Sehgal, 2004) .

تتراوح نسبة انتشار prevalence الاصابة بمرض البهاق على مستوى عالمي بين 1 - 2 % (Wolf واخرون ، 2013) . بينما تراوحت نسبة الاصابة بهذا المرض من 5 - 8 % بين شعوب البلدان الآسيوية وخاصة الهند (Ezzeddin واخرون ، 2015) .

يصيب مرض البهاق كلا الجنسين وجميع الفئات العمرية والاعراق races اما التاريخ العائلي للمرض family history فنسبته متذبذبة على مستوى عالمي (Behal, 2003) .

أمتاز مرض البهاق بأختزال reduction الخلايا الصباغية melanocytes تدريجياً الى حالة فقدان الكاملة وذلك بأختفاء حبيبات الميلانين melanin granules disappearance من طبقة الخلايا المتقرنة (DeFrancesco واخرون ، 2008) ، تم تصنيف مرض البهاق الى ثلاث مجاميع رئيسية على اساس انتشاره او توزيع الافات lesion distribution الى الموضعي localized والعام Generalized والشامل Universal (Lerner , Nordlund ، 1982) .

هنالك عدة نظريات تفسر وتوضح أمراضية البهاق Pathogenesis of Vitiligo ولكن النظرية الأكثر قبولاً هي نظرية المناعة الذاتية Autoimmune theory وذلك لان هذه النظرية مستندة على عدة ملحوظات منها ان مرض البهاق مرتبط بأمراض مناعية ذاتية اخرى ووجود اجسام مضادة ذاتية في الدم Circulatory autoantibodies وكذلك نتائج المقاطع النسيجية histopathological findings للخزع biopsies المأخوذة من منطقة الآفة وما تحويه من الخلايا اللمفاوية المترشحة Lymphocyte infiltration في طبقة الادمة وكذلك التغيرات alterations في الخلايا التائية السمية Cytotoxic T. cells والخلايا التائية المساعدة helper T . cells (Sharquie واخرون , 2004) .

لوحظ ان الآلية المناعية immune mechanism المؤثرة في امراضية مرض البهاق هي المناعة الخلوية بشقيها المتأصلة Innate والمناعة المتكيفة adaptive ومع ما تنتجه من حركات خلوية cytokines (Lukinovic – Skudar , 2015) . لذلك تؤدي الحركات الخلوية دورا هاما من خلال قدرتها على حث استجابات حياتية Biological response مختلفة في خلايا مختلفة (Clark , Kumar , 2009) .

بين (Li واخرون 2015) ان للحركات الخلوية علاقة قوية مع امراضية مرض البهاق إذ لوحظ زيادة تركيز المستقبل الخاص بالبين الابيضاضي الذائب - 2 Soluble IL-2 Receptor, و IL-2 زيادة تركيز المستقبل الخاص بالبين الابيضاضي الذائب - 2 IL-6-IL-8 ومن بين هذه الحركات الخلوية الذي له الدور الكبير هو البين الابيضاضي - 6 (IL - 6) Interleukin - 6 في تعطيل عمل ووظيفة الخلايا الصبغية والخلايا المتقرنة . Keratinocyte

تحفز التراكيز العالية للانترفيرون كما γ -INF على موت الخلايا الصبغية melanocyte death بوساطة آلية القتل المبرمج apoptosis وهذا قد يفسر ان هذه الحالة قد يكون لها علاقة بالمناعة الذاتية Autoimmunity (Huang , 2002) .

يعد الحركي الخلوي انترفيرون كما ميلا للالتهاب pro inflammatory cytokine والذي يعد عاملا مهماً في عمل الخلايا التائية المساعدة Th1 المسؤولة عن المناعة الخلوية في مرض البهاق (Erf, Shi , 2012) .

تؤدي الكلوبولينات المناعية مثل IgG و IgM و IgA دوراً بارزاً في الحالة المناعية للمرضى المصابين بالبهاق فضلاً عن ذلك التغيرات الحاصلة في مستويات بعض مكونات نظام المتم Complement System (Kadry وآخرون ، 2019) .

2-اهداف الدراسة

لغلة الدراسات في محافظة ديالى حول مرض البهاق وعلاقة الحالة المناعية وبعض العوامل المؤثرة على المرض صحت هذه الدراسة وتمت من خلال :-

- 1- التحري عن مستوى بعض بين الالبيضاويات في مصول مجموعتي مرضى البهاق والاصحاء مثل IL-10 , IL-6 .
- 2- التحري عن مستوى الحركي الخلوي انترفيرون كما γ NF- في مصول مرضى البهاق والاصحاء .
- 3- التحري عن دور المناعة الخلطية في مرضى البهاق من خلال قياس مستوى الكلوبولينات المناعية مثل IgM و IgG في مصول المرضى والاصحاء .
- 4- قياس مستوى بروتينات المتم C3 و C4 في مصول مرضى البهاق والاصحاء .
- 5- قياس مستوى بروتين C الفعّال CRP في مصول مرضى البهاق والاصحاء .
- 6- معرفة بعض العوامل ذات العلاقة بمرض البهاق منها امراض المناعة الذاتية مثل داء السكري النوع الاول واضطرابات الغدة الدرقية وكذلك التاريخ العائلي للمرض .

1-2 الجلد – التركيب – الوظيفة Skin – Structure – Function

الجلد عضو معقد في الجسم ويكون تقريبا 12/1 من كتلة الجسم . يشكل حاجزا كبيرا ضد المؤثرات الفيزيائية والكيميائية والممرضات Pathogens الموجودة في البيئة الخارجية (Proksch ,Jensen, 2009) .

من وظائف الجلد ايضا يمنع فقدان السوائل وكذلك ينظم درجة حرارة الجسم والاحساس والحماية من تاثير الاشعة فوق البنفسجية والخلايا التي تتصدى للجراثيم الغازية هي خلايا لانكرهانز والخلايا البلعمية الكبيرة Macrophages (Proksch) وآخرون , 2008) .

أشار (Zoe , 2007) الى ان الجلد يعد مرآة للجسم تعكس التغيرات التي تصيبه والتي قد تكون تشوهات جلدية وممكن ان يتعرض بعض الافراد الى خلل في جهازهم المناعي Immune System مما يؤدي الى الاصابة ببعض الامراض الجلدية خاصة اذا ما كان لديهم استعداد وراثي فتقوم الحالة النفسية بدور المحفز لظهور وتفاقم هذه الامراض فيكون اثر العامل النفسي كبير كما في حالة مرض البهاق ومن المعروف ان عددا من وظائف الجلد يعتمد على تركيبه ومكوناته الخلوية لذا يتكون الجلد من ثلاث طبقات هي البشرة Epidermis والادمة Dermis وانسجة تحت الجلد Subcutaneous tissues (Shimizu , 2007) .

تغطي البشرة السطح الخارجي من الجلد وظائفها انها تعد حاجزا ميكانيكا وحاجزا ضد الاحياء المجهرية (Weedon , 2010) .

تمثل الخلايا المتقرنة Keratinocytes النوع الرئيس من الخلايا في طبقة البشرة وتمتلك القدرة لتكوين طبقات من المادة المتقرنة Keratine التي تمنح الحماية Protection للجلد وكذلك تحمي الانسجة الداخلية من التلف الذي قد يحصل من البيئة الخارجية external environment مثل الحرارة (Burns وآخرون , 2010) .

تفرز الخلايا المتقرنة انواعا عديدة من الحركات الخلوية Cytokines والوسائط الالتهابية inflammatory mediators من ضمنها IL-4 , IL6 , IL-8 , TNF- α , IFN- β , INF- γ وغيرها (Nestel , 2009) .

تتضمن طبقة البشرة ايضاً خلايا أخرى منها خلايا لانكرهانس Langerhans وخلايا ميركل merkel والخلايا الصبغية melanocytes (Burns وآخرون ، 2010) .

2-1-1 الخلايا الصبغية وعملية تكوين الميلانين Melanocytes and Melanogenesis

الخلايا الصبغية melanocytes هي خلايا منتجة للصبغة Pigment producing cells توجد هذه الخلايا في الجلد والشعر والعين والأذن الداخلية (Jain ، 2012) .

تمتلك الخلايا الصبغية عضيات سايتوبلازمية تدعى الاجسام الميلانية melanosomes التي تكون على شكلين بارزين للميلانين هما (Pheomelanin , Eumelanin) اللذين يتولدان خلال عملية تكوين صبغة الميلانين melanogenesis (Rocken وآخرون ، 2012) يتحدد لون الجلد بوساطة نوع الميلانين type of melanin وطبيعة الاجسام الميلانية melanosome وليس عن طريق عدد الخلايا الصبغية فالاجسام الميلانية في الجلد ذي اللون الاسود تكون كبيرة وذات صبغة داكنة وتتكسر بشكل بطيء low degraded لانها تحتوي بشكل اساس على eumelanin والشعر الاسود او البني يمتلك eumelanin اما الشعر الاشقر او الاحمر يحتوي على pheomelanin اكثر (Ali ، 2010) .

توفر صبغة الميلانين حماية ضد الاشعة فوق البنفسجية ultraviolet (u.v) irradiation وكذلك تعمل على ازالة الجذور الحرة free radicals scavenger (Rocken وآخرون ، 2012) .

2-2 الامراض الجلدية غير المعدية Non infectious skin diseases

يتعرض الإنسان لإمراض جلدية متنوعة منها معدية ومنها غير معدية والأمراض الجلدية غير المعدية هي :-

1 - الصدفية Psoriasis

إلتهاب مزمن غير معدٍ ، نسبة حدوثها 2% تصيب الجنسين بنسب متساوية ويمكن أن تصيب مختلف الأعمار لكنها أكثر انتشاراً بين الفئات العمرية (10-25) عاماً (Christophers ، 2001) . وصف الباحث (Augustin وآخرون ، 2008) مرض الصدفية بأنه غير معدٍ non - contagious ويؤدي إلى ظهور بقع متقشرة حمراء على الجلد ويرافق مرض الصدفية مرض يدعى إلهاب المفاصل

الصدفي Psoriatic arthritis وهو نتيجة قيام خلايا الجهاز المناعي بمهاجمة المفاصل اذ تعتبرها جسما غريبا فضلاً عن تلف الغضاريف المفصالية .

بين الباحث (Munz وآخرون , 2010) أن الأحياء المجهرية في منطقتي البلعوم والجلد تلعب دوراً مهماً في أمراض الصدفية ومن هذه الأحياء المجهرية بكتريا العنقوديات الذهبية *Staphylococcus aureus* والمسبحية القيحية و *Streptococcus pyogenes* والفطريات منها *Candida albicans* وبعض الفايروسات .

2- الحاصة البقعية Alopecia Areata

هي شكل من أشكال الثعلبة وتكون بدون ندب وأسبابها غير معروفة ، يتميز هذا المرض بوجود واحد أو أكثر من لوحات الثعلبة مقيدة في فروة الرأس وقد تصل إلى كل شعر الجسم ، وإن الحاصة البقعية تؤثر على كل من الجنسين بشكل متساوٍ ويمكن أن تحدث في أي عمر ولكنها أكثر شيوعاً عند الأطفال والبالغين الشباب (Garcia وآخرون , 2004) . الحاصة البقعية هي مرض مزمن تتميز بالتهاب الجلد وبصيلات الشعر وأن سبب المرض لا يزال غير معروف إلى حد كبير ، رغم وجود أدلة تشير إلى أن مرض الثعلبة العام هو مرض مناعي ذاتي Autoimmune disease ، وقد يكون السبب عاملاً نفسياً في معظم الحالات (Macdonald وآخرون , 2003) .

3- الحزاز المسطح Lichen phanus

يتصف الحزاز المسطح أو المنبسط بظهور حزازه بنفسجية اللون في مناطق مختلفة من الجلد ، وتظهر كذلك في الغشاء المخاطي المبطن للفم .
أن 25.8% من مرضى الحزاز المسطح للفم من المدخنين و 24% من المتعاطين للمشروبات الكحولية ، وإن أكثر المواقع إصابة هي اللسان والخد Cheek واللثة gingival (Xue وآخرون , 2005)

أشار الباحث Rana وآخرون , (2010) أن للمناعة الخلوية دوراً واسعاً في أحداث الإصابة بالحزاز المسطح في الجلد ومنها، الخلايا التائية للمفاوية المساعدة CD^+4 ، والخلايا التائية للمفاوية السمية CD^+8 التي تؤدي دوراً مهماً في أحداث الإصابة ، ولوجود نسبة عالية من الخلايا التائية السمية Cytotoxic T. cells (CD^+8) في منطقة التهاب الجلد وهي المسؤولة عن تحطيم الخلايا الجلدية Ketratinocyte damage أيضاً والخلايا التائية المساعدة CD^+4 لها دور مساعد للخلايا السمية في تحطيم الخلايا الجلدية .

4- الشري Urticaria

إن الشري هو حالة مرضية شائعة تمتاز بانتفاخات جلدية عابرة والشري المزمن (Chronic urticaria) أسبابه متعددة تشمل الحساسية تجاه الأدوية والأطعمة والأمراض المعدية وشري المناعة الذاتية يعني وجود اضرار ذاتية Autoantibodies تجاه مستقبلات الـ IgE أو تجاه الضد IgE نفسه (Yadav وآخرون , 2006) .

يصنف الشري إلى حاد ومزمن فإذا استمرت الانتفاخات Wheals لأقل من 6 أسابيع يطلق على الحالة بالشري الحاد ، بينما إذا استمرت هذه الانتفاخات لأكثر من هذه المدة فتصنف ضمن الشري المزمن وان 50% من حالات الشري المزمن لازالت غير معروفة الأسباب (Grattan , 2004) .

5- الاكزيما Eczema

هي شكل من اشكال التهاب الطبقات العليا من الجلد ، والاكزيما لا تشمل الجفاف المتكرر والطفح الجلدي وتتميز بالاحمرار والحكة والتقشير ، ومن انواعها هي اكزيما الطفولة ، والاكزيما التلامسية ، والاكزيما الدهنية ، والاكزيما القرصية ، وأن الاكزيما مرتبطة مع حالات مرضية أخرى مثل الربو Asthma ، وحمل القش Hay Fever ، وإن العوامل التي تسهم في ظهور الاكزيما تشمل عوامل المناخ والحساسية تجاه مواد معينة والإصابات ، والانفعالات وعوامل أخرى (Burns وآخرون , 2004) .

2-3- البهاق Vitiligo

هو تغير في لون الجلد ويتميز ببقع فاقدة للصبغة الطبيعية للجلد (البنّي) وهذه البقع تتغير في شكلها وحجمها وانها ناتجة عن تحطم او فقدان الخلايا الصبغية Melanocytes لوظيفتها destruction or non-function of melanocytes في طبقة البشرة epidermis (Rezaei وآخرون , 2007) .

يعد البهاق مرضا جلديا مزمنًا وغير معد Non infectious skin disease ومن علاماته هو ظهور بقع بيضاء White macules مختلفة الحجم تحدث نتيجة اختفاء صبغة الميلانين من الجلد او فقدان القدرة على تلوينه وان صبغة الميلانين هي التي تحدد لون البشرة ودرجة تلوينها فعند الإصابة يتغير لون الشعر في البقع المصابة تدريجيا حتى يصبح ابيض (James , 2007) . شكل(1-2)



شكل (1-2) يوضح مرض البهاق في الايدي (Ghafourian وآخرون ، 2014)

1-3-2 وبائية مرض البهاق Epidemiology of Vitiligo

صنف مرض البهاق على انه من الامراض الجلدية غير المعدية اذ ان نسبة انتشاره عالميا 1-2% (Waf وآخرون ، 2013) بينما في المجتمع الهندي لوحظ ارتفاع نسبة الاصابة بهذا المرض إذ والتي بلغت 8.8% وقد تكون زيادة نسبة الاصابة لها علاقة في المهنة ، اذ ان الاشخاص الذين يعيشون في المناطق الصناعية خاصة المعروفة بصناعة السجاد Carpet والاعمال الصباغية ب Printing الذين يتعاملون مع الاصباغ dyes وغيرها من المواد الصناعية الحاوية على الفينولات Phenols والكوينونات quinones التي تعمل على ازالة الصبغة من الجلد كيميائيا Chemical depigmentation (Sehgal , Strivastava , 2007 , Kruger , 2012) . بينما في العراق في عام 1987 نسبة الاصابة في الامراض الجلدية كانت 33.5% (Abdulhusain, 1987) و 40.9% في عام 2010 (Khalifa وآخرون ، 2010) .

لاحظ Alkhateeb (2003) في دراسته ان 15-25% من مرضى البهاق لديهم امراض مناعية ذاتية Autoimmune disease مثل مرض الغدة الدرقية وداء السكري النوع الاول .

يتبوء البهاق المرتبة الثالثة في الامراض الجلدية في بغداد جاء ذلك في دراسة اجريت من قبل

(Almandalawi , Ibrahim , 2012) اذ ان نسبة الاصابة بالبهاق كانت 8.3% وان هذا المرض يصيب الاشخاص البالغين والاطفال لكل الاعراق races ونسبة الاصابة في الذكور والاناث تكون متقاربة (Handa , Dogra , 2003) . فضلا عن ذلك هذا المرض يصيب كل الاعمار وتبدأ الاصابة به في نصف الحالات المرضية في عمر اقل من 20 سنة وان 70-80% من الحالات قبل عمر 30 سنة (Herau , 2003) .

بين شعلان (2011) في دراسته حول بعض الامراض الجلدية غير المعدية ان نسبة الاصابة بمرض البهاق في محافظة ديالى بلغت 3.5% وان اكثر الفئات العمرية تعرضا للاصابة هي (10-20) سنة . في دراسة اجريت في الهند شكلت 150 مريضا مصابا بالبهاق تراوحت اعمارهم (10-25) سنة ان اكثر الفئات العمرية تعرضا للاصابة هي الفئة العمرية (11-20) سنة (Gopal , واخرون , 2007) كذلك بين الباحث (Al-Mubarak , واخرون , 2011) في دراسته التي اجريت في المملكة العربية السعودية إذ ان الحالة النفسية والاجتماعية والاقتصادية مرتبطة بالاصابة بمرض البهاق وان الفئة العمرية (21-30) هي اكثر الفئات العمرية تعرضا للاصابة .

في دراسة في منطقة مكة المكرمة في المملكة العربية السعودية قام بها الباحث (Fatani , واخرون , 2014) لاحظ ان معدل عمر المصابين بمرض البهاق هو 24.5 سنة وبشكل عام ان هذا المرض مرتبط باضطرابات الغدة الدرقية Thyroid disorders الذي يعد من امراض المناعة الذاتية , بينما اشار Hussein , Tariq (2016) الى ان اكثر الفئات العمرية تعرضا للاصابة بالبهاق هي (10-20) سنة اذ كانت نسبة الاصابة 36.67% واقلها الفئة العمرية (31-40) اذ بلغت 8.33% .

في دراسة عام 2016 قام بها Al-Qayssi (2016) وجد ان الفئة العمرية اقل من 20 سنة هي الاكثر تعرضا للاصابة بمرض البهاق واقلها اصابة هي الفئة العمرية الاكثر من 40 سنة .

2-3-2 بعض العوامل القادرة لمرض البهاق Some factors triggering vitiligo

1-2-3-2 المواد الكيميائية Chemicals

ان العمال الذين يلبسون الكفوف Gloves الحاوية على مواد كيميائية مثل monobenzene تعتبر مادة سامة للخلايا الصبغية melanocytes لذلك تظهر على ايدي هؤلاء العمال بقع بيضاء White macules بسبب تحطم الخلايا الصبغية (Mosher وآخرون , 1977)

يحصل لبعض الافراد ظهور ازالة اللون develop depigmentation بعد تعرضهم لبعض المواد الكيميائية التي هي مشتقات hydroquinone والمواد الكيميائية السامة للخلايا المولدة لصبغة الميلانين Melano cytotoxic chemicals لها تأثيرات متباينة على الافراد كعوامل مزيلة للصبغة

Depigmenting factors وتعمل المساحيق cosmetics واصباغ الشعر hair dyes وبعض المواد الموجودة في معجون الاسنان toothpaste ومشتقات hydroquinone الموجودة في المواد القاتلة للجراثيم germicide تعمل على تحفيز ازالة الصبغة في بعض الافراد (Hercogova , Lotti , 2004).

2-2-3-2 الضرر الفيزيائي Physical injury

قد يكون ظهور اعراض البهاق لدى بعض المرضى بعد حصول نوع معين من الاضرار الفيزيائية physical injuries مثل القطع Cut او الجرح Wound والخدش او الكشط abrasion او بعد التعرض للشمس Sun exposure اذ ان ظهور اعراض مرض البهاق في موقع الضرر يعرف كاستجابة او قد يطلق على الاستجابة المتماثلة isomorphic response بظاهرة كوبنر Koebner phenomenon(KP) وهذه قد تظهر بحد العتبة الادنى للذى minimal threshold of injury لكي تحصل ظاهرة كوبنر (KP). وبهذا مما قد يطرح تساؤلا على فرضية انه اقل شدا Minor traumas مثل الاحتكاك Friction الحاصل من الملابس ممكن ان يكون قادرا على تحفيز حدوث افات مرض البهاق Vitiligo lesions (Goldsmith وآخرون , 2012).

3-2-3-2 المعالجة بالادوية والعقاقير Drugs Therapy

العلاج بالعقاقير له علاقة في تحفيز مرض البهاق ليشمل العقاقير ضد الاحياء المجهرية antimicrobial drugs والعقاقير الحياتية biological drugs البين ابيضاضيات (Interleukins)

كذلك العقاقير ذات الاستعمال الخارجي external drugs التي تستعمل في بعض الامراض الجلدية مثل مرض الحاصة البقعية Alopecia (Curzytele وآخرون , 2007) .

ان استخدام بعض من هذه الادوية والعلاجات ممكن ان يؤدي الى :-

1- تأثير مباشر من خلال تنشيط الخلايا التائية السمية Cytotoxic T-cells التي تهاجم مستضدات الخلايا الصباغية melanocyte antigens او عن طريق الموت الخلوي للخلايا الصباغية melanocyte apoptosis .

2- تأثير غير مباشر من خلال تسببها تلف الاعصاب السمبثاوية Sympathetic nerves التي تتصل بالخلايا الصباغية بوساطة الوصلات العصبية الكيمياوية Chemical synapses التي تؤدي الى اضطرابات في وظيفة الخلايا الصباغية melanocyte function disorders .

2-3-4 عوامل اخرى Other factors

هناك عوامل اخرى تؤدي دورا مهما في حصول مرض البهاق منها الشد النفسي emotional stress والحمل Pregnancy والعدوى infections ونوع الغذاء diet ووجود تاريخ عائلي للمرض Positive family history وامراض المناعة الذاتية autoimmune disease (, Strivastava , 2007, Sehgal) . ان للتأثيرات النفسية Psychological effects الناتجة عن مرض البهاق لها وطأتها خاصة لدى الافراد ذوي الجلد الاسود الداكن dark -pigmented skin وذلك بسبب ان الفروقات جدا واضحة ما بين الجلد المصاب والجلد الطبيعي (Choi وآخرون , 2010) .

يشعر المصابون بمرض البهاق بالقلق والاحراج embarrassment وتدني الاحترام او التقدير الذاتي low self- esteem خاصة عندما تكون أفة البهاق Vitiligo lesion على الوجه والايدي والذراع والقدم (Sangma وآخرون , 2015) . لذلك اشار الباحث (Sarhan وآخرون 2015) الى ان مرض البهاق قد يؤثر على الحالة الزوجية marital status والصحة الجنسية Sexual health في كلا الجنسين بسبب الخجل Shyness وفقدان الثقة بالنفس Self-Confidence .

2-3-3 النظريات التي تفسر حصول مرض البهاق

هناك نظريات عدة تحاول ان توضح حدوث مرض البهاق منها نذكر الآتي :-

2-3-3-1 النظرية الوراثية Genetic theory

ارتباط مرض البهاق مع امراض المناعة الذاتية قد يفسر انه هنالك ميلاً وراثياً heritable predisposition واساساً جينياً genetic basis لمرض البهاق كما هو الحال في مرض داء السكري النوع الاول (Huggins diabetes mellitus type 1 واخرون , 2005) .

بعض الدراسات اشارت الى ان سبب ارتباط مرض البهاق مع امراض المناعة الذاتية هو ان هذه الدراسات سلطت الضوء على امكانية وجود علاقة بين مرض البهاق ومستضد كريات الدم البيضاء البشري (Human leukocyte antigen (HLA) Hassab واخرون , 2015) .

ان جين انزيم catalase له علاقة بامراضية مرض البهاق Vitiligo pathogenesis لذلك لوحظ هبوط فعالية هذا الانزيم في بشرة مرضى البهاق اذ ان انزيم الكاتاليز يقوم بمنع تحطم الخلية من خلال تحطيم بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) الشديد السمية الى ماء وواكسجين (Chappell , 2009, Halder) .

2-3-3-2 النظرية العصبية Neural theory

تعتمد هذه النظرية على ان هنالك وسائط كيميائية تتبنى عملية تحطيم الخلايا الصباغية melanocytes او تقوم بتنشيط انتاجها لصبغة الميلانين وهذه الوسائط الكيمياوية تتحرر من النهايات العصبية على شكل ببتيدات عصبية غير طبيعية abnormal neuropeptide وعوامل نمو عصبية nerve growth factors فضلاً عن ذلك فأف مرض البهاق يقترن ظهوره بالاضطرابات العصبية neurological disorders كما هو الحال في التهاب الاغشية الدماغية الفيروسي Viral encephalitis والصدمة trauma التي تسبب تلف الاعصاب المحيطية Peripheral nerve damage (Nordlund , Hann 2000) .

2-3-3-3 نظرية المناعة الذاتية Autoimmune Theory

يقصد بأمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases هي اضطرابات disorders التي على أساسها يقوم الجهاز المناعي Immune System بمهاجمة أنسجة الجسم نفسه وكأنها مستضدات Antigens غريبة Foreign invaders يتبع ذلك إنتاج أجسام مضادة ذاتية autoantibodies أو إنتاج خلايا تائية ذاتية نشطة auto reactive T.cells التي تهاجم أنسجة الجسم (Rich وآخرون، 2013).

2-3-3-4 نظرية الاجهاد التأكسدي Oxidative stress theory

أشار Garbel (2011) الى ان تجمع الجذور الحرة Free Radicals سيكون ساماً Toxic للخلايا الصبغية ومن ثم يؤدي الى تحطيمها وان مستويات اوكسيد النتريك nitric oxide levels تزداد في حالة حصول مرض البهاق وهذا مما يؤدي الى التحطم الذاتي Auto destruction للخلايا المولدة لصبغة الميلانين ومن ثم يكون هؤلاء المرضى خاضعين لمستويات اعلى من الشد او الاجهاد التأكسدي Oxidative stress.

هنالك عوامل تزيد من توليد انواع الاوكسجين الفعال reactive oxygen species في مرض البهاق منها Stress و infections واستخدام بعض الادوية drugs وغيرها لذا في الدراسات السابقة اشاروا الى ان حصول زيادة في تركيز بيروكسيد الهيدروجين في البشرة لكن في بعض الدراسات الحديثة لاحظوا عكس ذلك أي هبوط في تركيز هذه المادة السامة (Zailaie, 2017).

2-3-3-5 نظريات اخرى Other theories

من المحتمل ان تكون عوامل اخرى تسبب حصول مرض البهاق بحسب (Nordlund , Hann , 2000) وهي :-

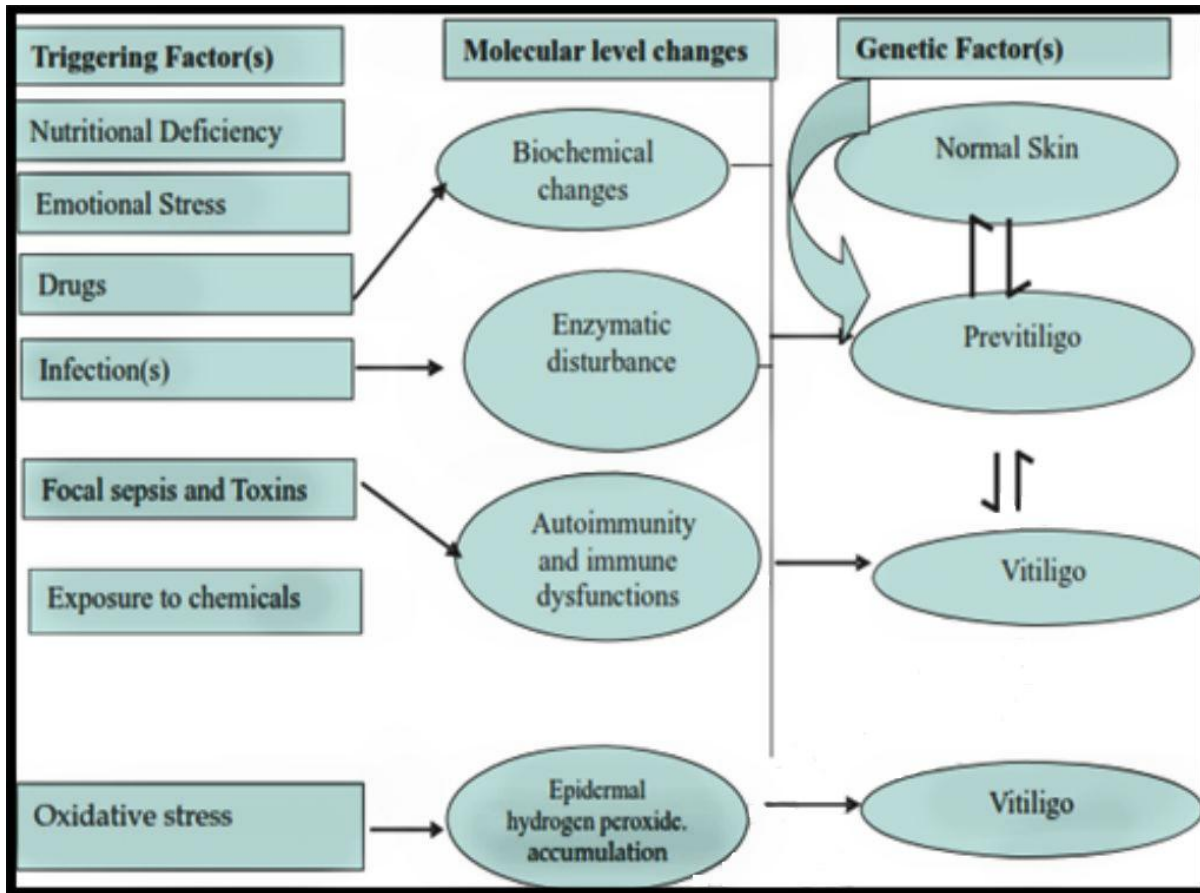
1- خلل في تركيب ووظيفة الشبكة الاندوبلازمية الخشنة rough endoplasmic reticulum في

خلايا الصبغية في مرض البهاق .

2- نقص في عوامل نمو الخلايا الصبغية Deficiency in melanocyte growth factors

3- منشأة من اصابة فايروسية Viral origin

فضلا عن ذلك هنالك عوامل واسباب اخرى تؤدي الى مرض البهاق كما في الشكل (2-2) . (Behl وآخرون , 2003)



شكل (2-2) يمثل العوامل والاسباب المؤدية الى حدوث مرض البهاق

4-3-2 تصنيف مرض البهاق Classification of Vitiligo

تم تصنيف مرض البهاق بحسب (Nordlund , Lerner , 1982) الى :-

1- البهاق الموضعي Localized Vitiligo

وهو النوع الذي يكون على بقعة واحدة او اكثر في منطقة واحدة من الاعضاء المصابة .

2- البهاق العام Generalized Vitiligo

وهذا النوع من المرض يمكن مشاهدته في الوجه والاطراف ويكون توزيع الاصابة متماثلاً في مناطق نموذجية ويكون اكثر شيوعاً most common وتكون البقع عديمة الصبغة depigmented patches وموزعة بشكل واسع ومتناظرة Symmetrically .

3-البهاق الشامل Universal Vitiligo

يشمل هذا النوع من الاصابة اكثر من 80% من البشرة ويسمى المنتشر ولكن البقع تكون طبيعية ومصبوغة وقليلة Few normal pigmented patches

اما الباحثان (1988, Tango , Koga) فقد صنفا مرض البهاق الى صنفين هما :-

1-البهاق القطعي Segmental Vitiligo

هذا النوع يمتاز بتوزيع جلدي dermatomal distribution مباشرة بعد ظهور الاعراض وتطوره عادة يعكس فترة مستقرة Stable course ويكون حدوثه نادرا .

2-البهاق غير القطعي Non segmental Vitiligo

يكون هذا النوع اكثر شيوعاً وهذا يتطور بسرعة طيلة حياة المريض ويكون مرتبطاً بأمراض المناعة الذاتية منها اضطرابات الغدة الدرقية وداء السكري النوع الاول وفقر الدم الخبيث Pernicious anemia (Goldsmith,2010 Picardo , Taieb واخرون , 2012) .

2-3-5 تشخيص مرض البهاق Diagnosis of Vitiligo

تم تشخيص مرض البهاق بحسب (Taieb , Picardo , 2010 , Goldsmith واخرون , 2012) وكما يأتي :-

1- المظاهر السريرية Clinical appearance

2- الفحص بوساطة مصباح Wood s Lamp المناطق ذات الصبغة القليلة hypopigmental areas عندما تفحص بهذا المصباح عادة تظهر لونا عاجيا ivory color

3- الدراسة النسيجية Histopatholigal study

الخزع biopsy الجلدية التي يتم الحصول عليها من آفات lesion مرض البهاق عادة توضح غياب جزئي (آفات مبكرة) early lesions او غياب تام (آفات بيضاء حليبية متأخرة) late milky white lesions لصبغة الميلانين والخلايا المولدة لهذه الصبغة من طبقة البشرة .

6-3-2 الاستجابة المناعية الخلطية ومرض البهاق

Humoral immune response and Vitiligo

يرتفع مستوى الاجسام المضادة Antibodies تجاه الخلايا المولدة لصبغة الميلانين Melanocyte antibodies في مصول مرضى البهاق مقارنة مع مصول الاصحاء ظاهرياً لوحظ ذلك من خلال دراسات قام بها الباحثون (Farrokhi وآخرون ، 2005 ، Ingordo وآخرون ، 2014) .

هذه الزيادة في مستوى الاجسام المضادة تتناسب طردياً مع شدة مرض البهاق وفقدان التصبغ Depigmentation . ويعود مصدر هذه الاجسام المضادة الى آليات عدة منها بسبب خلل تنظيمي dysregulation في وظائف الجهاز المناعي على مستوى الخلايا المناعية البائية او التائية B- or T cell lymphocytes وهذا يكون بفقدان حالة التحمل lacks of tolerance لمستضدات الخلايا المولدة لصبغة الميلانين وما يتبع ذلك من ظهور اجسام مضادة تجاه هذه الخلايا الصبغية cell antibodies Anti-pigment .

قد تكون المستضدات المتحررة من الخلايا الصبغية المحطمة reactions melanocyte سببها تفاعلات مناعية خلوية Cellular immune disrupted (Kroll وآخرون ، 2005) . شكلت الاجسام المضادة للخلايا الصبغية النسبة الكبيرة للصف IgG والاصناف الثانوية التابعة له (IgG3 IgG2, IgG1) (Xie وآخرون ، 1991) .

ان كل خلية بائية B-cells مبرمجة لتعطي جسماً مضاداً واحداً متخصصاً بحسب نوع المستضد المهاجم لذلك عندما تلتقي الخلية للمفاوية البائية المستضد المهاجم فانها تعطي عدداً كبيراً من الخلايا البلازمية Plasma cells وكل خلية بلازمية هي بالاساس مصنع لانتاج الاجسام المضادة التي تصب في مجرى الدم والسوائل الجسمية وعملية ارتباط الضد والمستضد مشابهة لعملية القفل والمفتاح Lock and Key كلما كانت اللفة affinity بين الضد والمستضد اكثر كانت عملية تدمير المستضد افضل كما ان تنشيط الخلايا البائية الساذجة Naïve – B- cells يعتمد او لا يعتمد على وجود الخلايا للمفاوية التائية T-cells اي انها خلايا خاملة تقوم بنشاطها عند دخول المستضد وتتحول الى خلايا بائية B.cells (Kelly ، 2007) .

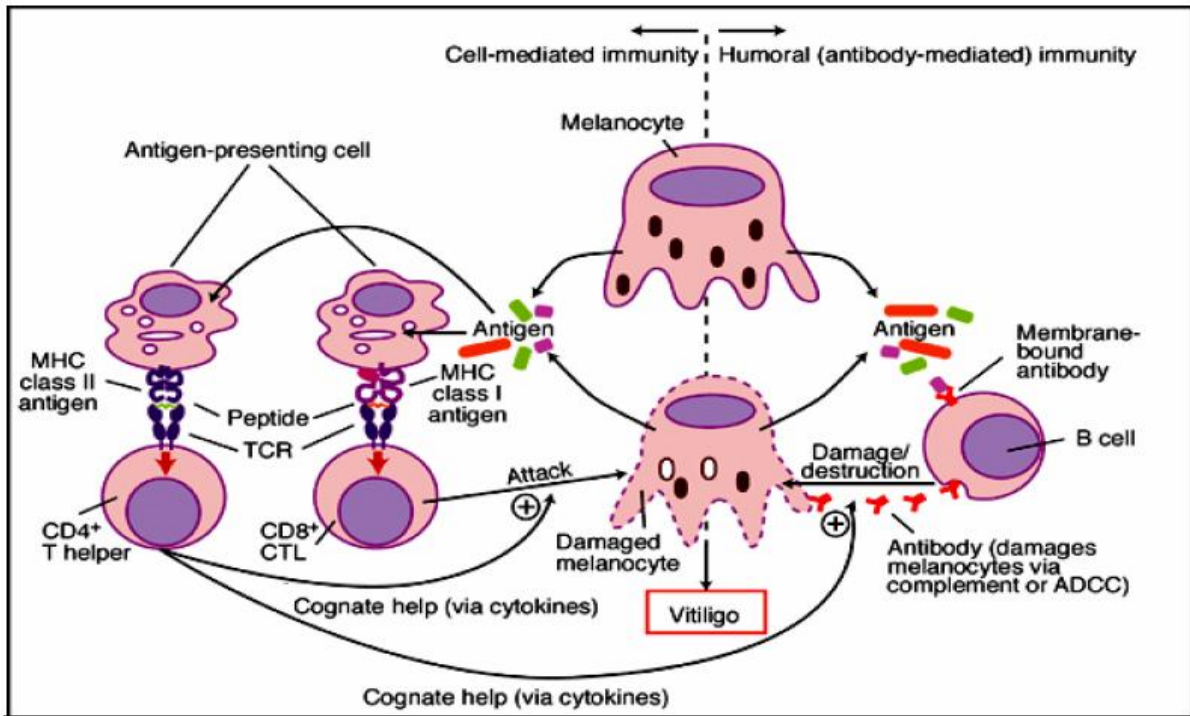
2-3-7 الاستجابة المناعية الخلوية ومرض البهاق

Cellular immune response and Vitiligo

لاحظ بعض الباحثين في دراستهم وجود الخلايا البلعمية macrophages حول منطقة الآفة الجلدية Perilesional skin لمرضى البهاق وهذا التواجد قد يتضمن قيام الخلايا البلعمية بإزالة الخلايا الصباغية التي تحفزت بالقتل من قبل الخلايا التائية السمية (Cytotoxic T-cells (Vanden Kroell وآخرون (2002) بينما Kroll وآخرون (2005) لاحظ أن الاختلاف في كثافة أعداد خلايا لانكرهانز Langerhans cells في منطقة الجلد التي فقدت الصبغة له علاقة بنوع البهاق والعينة المأخوذة من المنطقة الجلدية المصابة وأن هذا العدد الكبير لخلايا لانكرهانز قد تقف وراءه عملية مناعية Immunological process التي أدت إلى تدمير الخلايا الصباغية ، فضلاً عن ذلك لوحظ أن زيادة أعداد الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) Natural Killer Cells بشكل ملحوظ في مرضى البهاق يشير إلى زيادة حدة المرض وانتشاره ولا يشير إلى الحالة المستقرة للمرض stable disease وهذا يدعم نظرية أن هذه الخلايا لها دور في تحطيم الخلايا الصباغية في مرضى البهاق (Ongenaes وآخرون ، 2003) .

تهاجم الخلايا التائية السمية (Cytotoxic T- cells(CD8+) هدفها الذي يشمل المستضد الخاص بالخلايا المولدة للصبغة Melanocyte specific antigen مثل Tyrosinase وذلك من خلال زيادة أعدادها في مرضى البهاق (Lin وآخرون ، 2014) .

مما يعزز ذلك ما جاء بدراسة Vanden Boorna وآخرون (2009) من أن الخلايا التائية T.cells لها القدرة على قتل وتحطيم الخلايا الصباغية وهذا يعطي دليلاً قوياً من أن الخلايا التائية السمية يعود لها السبب في إزالة الصبغة depigmentation الذي يلحظ في مرضى البهاق (شكل 2-3) (Kimp وآخرون ، 2001) .



شكل (2-3) الآليات المحتملة في المناعة الخلوية الخلطية في مرض البهاق (Kimp وآخرون ، 2001)

2-3-8 بعض العوامل المناعية :

2-3-8-1 الحركات الخلوية Cytokines :

هي جزيئات بروتينية تعمل كأداة اتصال بين خلايا الجهاز المناعي وخلايا الجسم الأخرى وفي الوقت نفسه تعمل كوسيلة اتصال بين خلايا الجهاز المناعي نفسه (Swaminathan, 2014) .

تفرز الحركات الخلوية من الخلايا المناعية وغير المناعية استجابة للعديد من العوامل مثل الالتهاب والعوامل المسرطنة وغير ذلك (Didier , Gela-Simeon وآخرون ، 2013) .

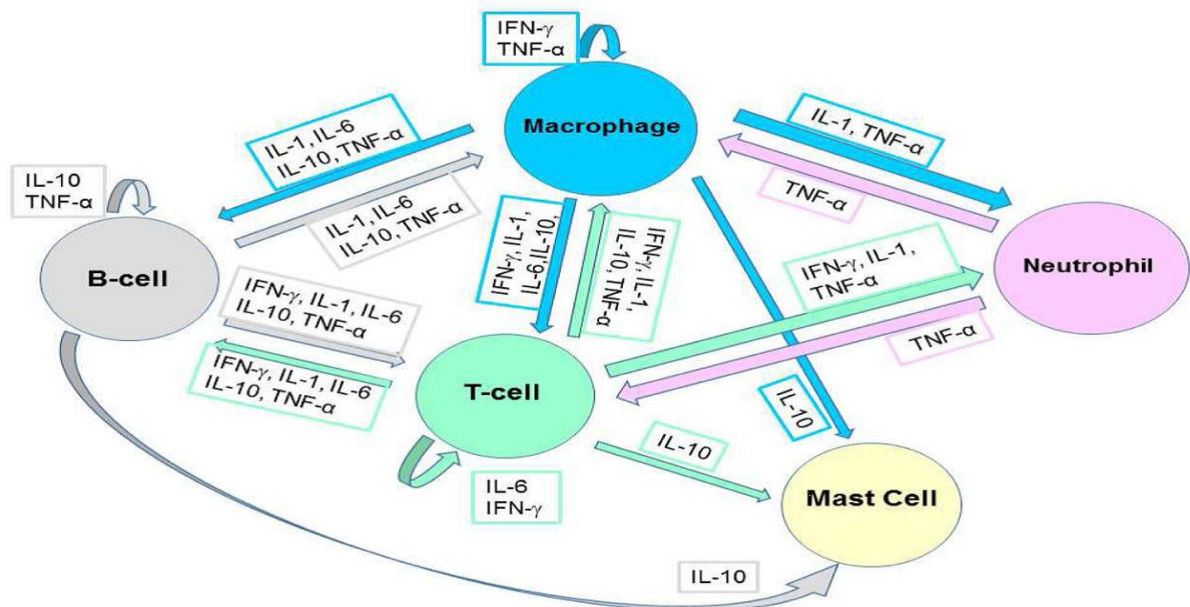
تؤدي الحركات الخلوية دوراً كبيراً في تنظيم الاستجابة المناعية سواء اكانت الالتهابات موضعية locally inflammation ام جهازية systemic ويكون عملها على الخلية نفسها التي تقوم بأفرازها وتسمى Autocrine او تعمل على الخلايا المجاورة وتسمى Paracrine action او قد تعمل بعيداً عن الخلية المنتجة لها وتسمى Endocrine (Jayapal, 2007) لذلك يرتبط عمل كل حركي خلوي بمستقبل خاص على سطح الخلية التي يعمل عليها Specific cell surface receptor إذ تؤثر الاشارات الداخل خلوية Intracellular signaling المنقولة بعد حصول الارتباط على وظيفة هذه

الخلايا , كما عرفت الحركات الخلوية في الأصل على انها بروتينات مناعية منظمة protein (2007, Desai) Immune regulatory .

يعتمد الجهاز المناعي في كثير من وظائفه على الحركات الخلوية إذ تبين ان لها دوراً في الدفاع المناعي ضد المايكروبات antimicrobial immune defense وبعضها ضد امراض المناعة الذاتية او نقص المناعة immune deficiency وهي تعد وسيطاً مهماً لدفاعات المضيف ضد الالتهابات الحادة والمزمنة (Ben–Menachem–Ziden وآخرون , 2010) .

تتفاعل الحركات الخلوية مع بعضها البعض بشكل معقد فقد تكون مضافة التآزر synergism او التضاد Antagonism او قد تكون مسؤولة عن تحريض او تحفيز حركي خلوي واحد من قبل اخر والحركات الخلوية هي Pleiotropy متعددة الاستجابة مما يشير قدرتها على معالجة اهداف متعددة لذا فالحركات الخلوية تؤثر على فسلجة الاعضاء عبر الشبكات شكل (2 - 4) (Schmitz وآخرون , 2011) .

Abbreviated Example of the Cytokine Network



شكل (2- 4) شبكة الحركات الخلوية تسلط الضوء على الاتصالات الخلوية بين انواع الخلايا المختلفة في الجهاز المناعي (Schmitz وآخرون , 2011) .

تصنف الحركات الخلوية الى البين ابيضاضي Interleukins وهذه تقوم بافرازها كريات الدم البيضاء leukocytes وحركات لمفاوية Lymphokine تقوم بافرازها الخلايا للمفاوية lymphocytes

وحركات خلوية Monokine تقوم بإفرازها الخلايا الوحيدة Monocyte وحركات كيميائية Chemokine وهذا التصنيف يعتمد على أساس وظائفها ومصدر إنتاجها الخلوي (Jain, 2012) .

يزداد مستوى إفراز بعض البين الابيضاضي في مرضى البهاق مثل IL-6, IL-8, IL-10, وغيرها مما يدل ذلك الى أن لهذه الحركات الخلوية دوراً كبيراً في أمراضية مرض البهاق (Galadari, 2005) ,

توجد عدة انترليوكينات واعطيت ارقام متسلسلة مثل IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, ... الخ وتقوم بإنتاجها خلايا مناعية عديدة منها الخلايا البلعية أو الملتزمة والخلايا للمفاوية وتتشكل في خلايا الدم البيضاء أذ انها وجدت اول مرة في هذه الخلايا Leukocytes (Ziden – Menachem , 2010) .

اولا :- البين ابيضاضي السادس (IL-6) Interleukin

ينتج هذا الانترليوكين من خلايا مختلفة مثل خلايا الارومة الليفية Fibroblast والخلايا الوحيدة النوى monocytes والخلايا البلعية phagocytes والخلايا الصارية (البدينة) Mast cells والخلايا التائية للمفاوية T.cells فضلاً عن ذلك هذا البين الابيضاضي من الانترليوكينات الموالية للالتهابات proinflammatory كذلك تنتجه الخلايا الطلائية endothelial cells والخلايا السحائية meningeal cells في الدماغ وخلايا البلعم الكبير macrophages (Swaminathan, 2014) .

يظهر IL-6 في وقت مبكر خلال حدوث الالتهاب وهو المسؤول عن الحمى أي يعمل كمولد حموي Pyrogenic ويعمل على زيادة انتاج بروتينات الطور الحاد acute – phase proteins مثل انتاج البروتين الفعال C-reactive protein C وبروتين الليفين Fibrinogen من الخلايا الكبدية Hepatocytes كما انه يتواسط العمليات الالتهابية المزمنة واضطرابات المناعة الذاتية Autoimmune disorders مثل داء السكري النوع الاول والتهاب الغدة الدرقية وكذلك يؤثر IL-6 على الخلايا البائية B-cells ونشاط وفعالية الخلايا التائية السمية cytotoxic T-cells (Barnes , 2011) .

يقترن عمل IL-6 مع عامل التخر الورمي (TNF- α) مما يسبب في ظهور مجموعة كبيرة من التأثيرات الخلوية والخلطية المرتبطة مع الالتهاب ودفاعات المضيف فضلاً عن ذلك له دور في نضج وانتاج الخلايا الحبيبية Granulocytes وتمايز الخلايا التائية differentiation of T-lymphocytes (Crokher , 2012) .

ان مستقبلات البين الابيضاضي -6 (IL-6R) تكون واسعة الانتشار في الجسم اذ تكون موجودة على البودئ المكونة للدم Hemopoietic precursors والخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا النخاعينية Myeloid cells والخلايا الكبدية hepatocytes والخلايا البلازمية (Thandavan) plasma cells (أخرون ، 2015) .

ان الوظيفة الرئيسة لل-6 IL هو تحفيز التمايز النهائي للخلايا اللمفاوية البائية (B-cells) الى الخلايا البلازمية والتي تنتج الاجسام المضادة antibodies كذلك يشارك هذا الانترليوكين مع الساييتوكينات الاخرى في القضاء على مسببات المرضية (Uglestic)Causative agents وأخرون (2015) .

ثانيا :- البين ابيضاضي العاشر (IL- 10) Interleukin

هو حركي خلوي مضاد للالتهاب Anti-inflammatory cytokine والخلايا المسؤولة عن انتاجه اولاً هي monocytes وكذلك الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة النوع الثاني (Th2) والخلايا التائية المنظمة regulatory T-cells فضلاً عن ذلك الخلايا الصارية أو البدينة (Said) Mast cells (أخرون ، 2010) . يؤدي IL-10 دوراً مهماً وقوياً في تثبيط العديد من الحركات الخلوية الموالية للالتهاب Pro inflammatory والجاذبات الكيميائية chemoattractant .

يصنف IL-10 على أنه حركي خلوي للخلايا اللمفاوية التائية المساعدة النمط الثاني (Th2) فقد اتضح أنه يثبط مجموعة واسعة من الاستجابات الالتهابية inflammatory response وكما هو معروف فإنه يعد عاملاً مهماً في الحفاظ على توازن الاستجابات المناعية الشاملة (Villalata وأخرون ، 2011) . اشار (Sabatos-payton وأخرون ، 2010) في دراسته الى أن عدداً كبيراً من الخلايا في كل من المناعة المتأصلة الفطرية innate immunity او المناعة المكتسبة acquired immunity يمكن ان تعبر عن انتاج IL-10 بما في ذلك الخلايا الشجرية dendritic cells والخلايا الصارية والخلايا القاتلة الطبيعية وخلايا العدلة والخلايا البائية وخلايا CD8 cells و Th1 و Th2 و Th17 و CD4 cells .

يعمل IL-10 على تثبيط المناعة الخلوية Cellular immunity وتحفيز المناعة الخلطية humoral immunity وكذلك يثبط تخليق العديد من الحركات الخلوية مثل α -TNF و IL-2 و

INF- β (Kour وأخرون ، 2009) .

ثالثا :- انترفيرون كاما IFN

يعرف بانترفيرون النوع الثاني (Type II Interferone) او عامل تنشيط الملتهفات الكبيرة Macrophage – activity factor(MAF) , والكاما انترفيرون يدعم الجهاز المناعي لغرض انجاز التحلل الخلوي للخلايا المستهدفة (Stalenhoef وآخرون , 2008) .

ينتج انترفيرون كاما IFN- γ بشكل رئيسي من الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cells (NK) كوسيط خلوي في المناعة المتأصلة Innate immunity اما في المناعة المكتسبة Adaptive immunity ينتج هذا الحركي الخلوي من الخلايا التائية T-cells كاستجابة للتعرف على المستضد antigen recognition ويزداد افرازه بوساطة IL-12 , IL-18 فضلا عن ذلك الخلايا البائية B-cells والخلايا المقدمة للمستضد antigen – presenting cells ايضا تساهم في انتاج IFN- γ (Ronnblom , 2016) .

يعد IFN- γ احد الحركيات الخلوية الاساسية للمناعة الفطرية والمناعة المكتسبة ضد الالتهابات الفايروسية والبكتيرية والطفيلية كما يعد المنشط الاهم للخلية البلعمية ويرتبط تعبير IFN- γ مع عدد كبير من الالتهابات الذاتية وامراض المناعة الذاتية , وتتضح اهميته و دوره الكبير في الجهاز المناعي من خلال قدرته على منع تضاعف الفايروس Replication , ينتج IFN- γ في الغالب من الخلايا الطبيعية القاتلة (NK) Natural killer cells بوصفه جزء من الاستجابة المناعية المتأصلة وكذلك من الخلايا للمفاوية التائية المساعدة النوع الاول (TH1) والخلايا التائية للمفاوية السامة Cytotoxic T- lymphocytes (Wilson , Schoendorn , 2007) .

تؤدي IFN- γ دورا منظما في تفاعلات الجهاز المناعي (Schroder وآخرون , 2004) . فضلا عن ذلك اسهم هذا الحركي الخلوي في دفاعات المضيف host defenses وكذلك يشترك في امراض المناعة الذاتية Autoimmune disease من خلال تحفيز انتاج اجسام مضادة ذاتية Autoantibodies وتنشيط الخلايا التائية السمية وكذلك تحفيز عملية الموت المبرمج apoptosis للخلايا الهدف target cells وان زيادة التعبير increased expression لهذا الحركي الخلوي IFN- γ يجعله يؤدي دورا مهما في تحفيز ازالة الصبغة في مرض البهاق Vitiligo induced depigmentation (Yang وآخرون , 2015) .

2-3-2 الكلوبولينات المناعية (Immunoglobulin (Ig

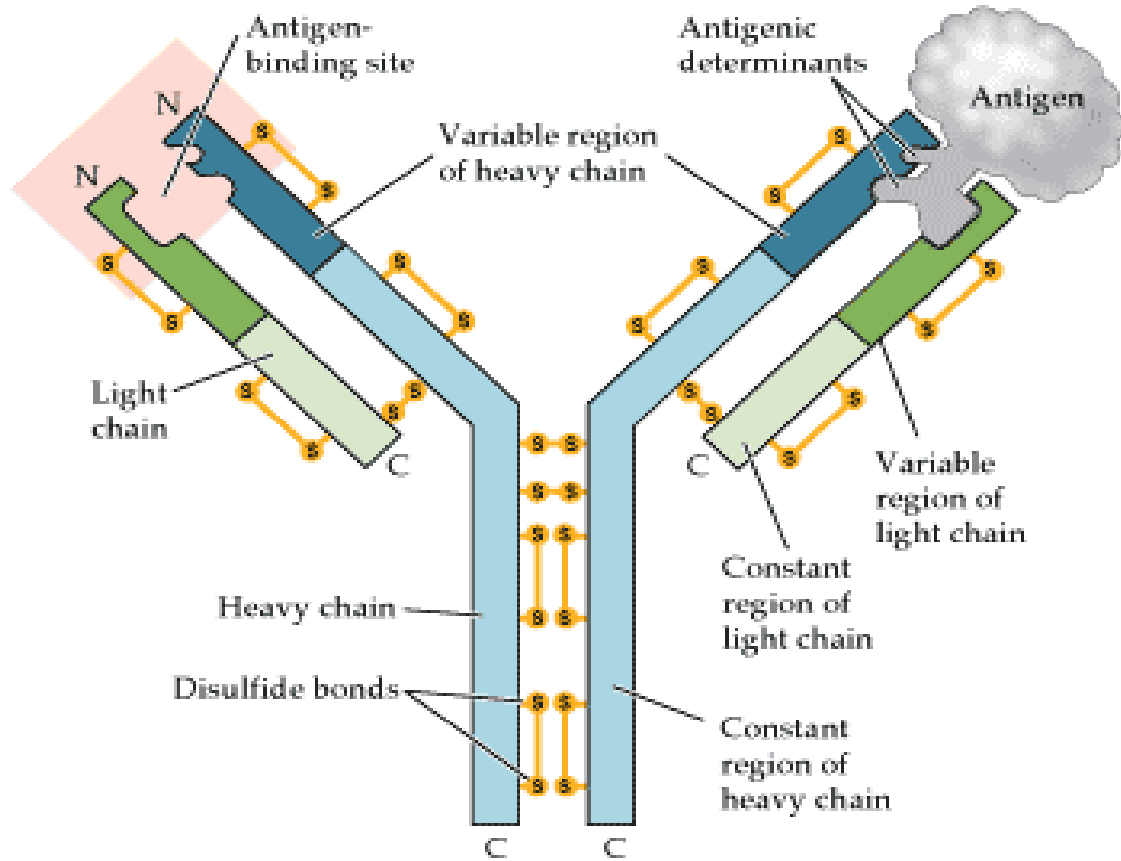
هي عبارة عن جزيئات بروتينية سكرية glycoproteins وتنتج من قبل الخلايا المفاوية البائية B-lymphocytes (2006, Milcarck, Borghesi). يستخدم الجهاز المناعي هذه الاضداد Antibodies في التعرف على الاجسام الغريبة او المستضدات Antigens الداخلة الى الجسم من جراثيم واحياء دقيقة وذيفاناتها toxins وغيرها وبالتالي تعمل على ابطال تأثيرها وهذه الاضداد في حالة الاستجابة المناعية للمستضد مسؤولة عن انتاجها خلايا البلازما Plasma cells وتوجد هذه الاجسام المضادة في مصل الدم Serum والسوائل النسيجية ولها خصوصية Specificity في التعرف على المستضد الهدف target antigen وعند ارتباط الجسم المضاد بالمستضد الخاص به يسبب عملية التلازن agglutination او الترسيب precipitation لمعقد الضد- المستضد antigen-antibody complex ومن وظائف هذه الاجسام المضادة اتمام عملية البلعمة phagocytosis وكذلك تحفيز الاستجابة المناعية الأخرى مثل المسلك التقليدي لمنظومة المتمم Complement.

(2006, Milcarek, Broghesi).

يمكن ان تتوافر الاجسام المضادة بشكلين فيزيائيين: شكل قابل للذوبان Soluble form والذي يفرز من قبل الخلايا في الدم والسوائل الجسمية، وشكل مرتبط بالغشاء Membrane-bound form التي يتم تركيبها على سطح الخلايا البائية B-cells ويشار اليها باسم مستقبلات الخلايا البائية B-cells receptors و تتواجد هذه المستقبلات فقط على سطح الخلايا البائية ويسهل تفعيل هذه الخلايا وتمايزها اما الى خلايا تنتج الاجسام المضادة وتعرف الخلايا البلازمية، او الى خلايا الذاكرة Memory cells التي تستطيع ان تبقى فعالة في الجسم وتذكر المستضد نفسه عند دخوله مرة اخرى والاستجابة إليه بشكل اسرع في المستقبل (2006, Milcarek, Broghesi).

يتركب الجسم المضاد من سلسلتين خفيفتين متماثلتين Light chain لكل منهما وزن جزيئي يقدر حوالي 52.000 دالتون ترتبط مع سلسلتين ثقيلتين متماثلتين Heavy chain بواسطة اواصر كبريتيدية مزدوجة، كل سلسلة تتكون من منطقتين منطقة متغيرة Variable region يرمز لها بالرمز VR من طرف النهاية الامينية ويتغير فيها تعاقب الاحماض الامينية من جزيئة الى اخرى. ومنطقة ثابتة Constant region يرمز لها بالرمز CR من طرف النهاية الكاربوكسيلية ويكون فيها تعاقب الاحماض الامينية ثابتاً. يمثل الجزء المتغير للسلسلتين الثقيلة والخفيفة جهة ارتباط الضد بالمستضد Fragment

(Fab) antigen binding, بينما يكون الجزء الثابت للسلسلة الثقيلة مسؤولاً عن الفعاليات البايولوجية المؤثرة التي يقوم بها الجسم المضاد وتعرف بمنطقة FC (منطقة ارتباط الجسم المضاد بالخلايا المناعية) (Pezzutto , Burmester , 2003) . كما في الشكل (5-2)



شكل (5-2) تركيب الجسم المضاد وطريقة ارتباطه بالمستضدات الغريبة (Pezzutto , Burmester , 2003) .

في مصل الانسان على أساس اختلافاتها التركيبية والبايولوجية والمستضدية antigenic and biological ,structure (Rich وأخرون , 2013) .

1- الكلوبولين المناعي IgM

يعد الIgM الصنف الأساس في الاستجابة المناعة الأولية Primary immune response ضد الإصابة بالمرض وهو اكبر صنف من حيث حجم الجزيئة مقارنة بالاصناف الاخرى (Casclaho , 2015) .

يؤدي IgM دوراً كبيراً في عملية التلازن وتثبيت المتمم Complement Fixation وتفاعلات الاضداد الاخرى وكذلك في الدفاع عن الجسم ضد البكتريا والفايروسات ويتكون هذا الصنف من الغلوبولينات المناعية من خمس وحدات ثنائية Pentamer ونوع السلسلة الثقيلة له هي μ ويعد اكبر الاجسام المضادة حجماً إذ تبلغ نسبته حوالي 10% من مجموع الكلوبولينات المناعية في مصل الانسان الطبيعي، وزنه الجزيئي يبلغ حوالي 900.000 دالتون (Benjamini, 2000).

تمثل هذه الاجسام المضادة المرتبة الثالثة من حيث وجودها في الدم ويتم انتاجها من قبل الخلايا البلازمية الناتجة من تنشيط الخلايا البائية الساكنة Resting B-cells لذلك يعد من الاجسام المضادة الرئيسة في الاستجابة المناعية الاولى. يعدّ هذا النوع اول الاجسام المضادة التي ينتجها الجنين وهي غير قادرة على العبور خلال المشيمة بوصفها كبيرة الحجم وعدم وجود مستقبلات لها على سطح خلايا المشيمة ومن ثم فإن وجودها يدل على اصابة الجنين ويعدّ كفوءاً في تلازنه مع الاحياء المجهرية كما يعمل على ترسيب C_3b على سطح الخلايا المستهدفة معززاً بذلك عملية البلعمة. يوجد IgM بشكل اخر احادي monomer على سطح الخلايا البائية ويعمل كمستقبلات لهذه الخلايا (Hyde, 2000).

لايستطيع الIgM عبور المشيمة وأن وجوده في الطفل حديث الولادة Fetus or Newborn يعطي دليلاً على ان هنالك اصابة داخل الرحم intrauterine infection فضلاً عن ذلك له القدرة على تنشيط المسار التقليدي للمتمم (Rich وآخرون , 2013) .

2- الكوبولين المناعي IgG

يتكون هذا الصنف من الغلوبولينات المناعية من وحدة بنائية واحدة monomere ونوع السلسلة الثقيلة له هي كما إذ يعدّ اكثر الانواع كمية في مصل الانسان الطبيعي إذ يمثل ما يقارب 80-85% من مجموع الاجسام المضادة في الدم. وهو عبارة عن بروتين سكري Glycoprotein وزنه الجزيئي يبلغ حوالي 150.000 دالتون (Lewis, Cruse, 2000).

يعد الIgG هو السائد في الاستجابة المناعية الثانوية Secondary immune response له أصناف ثنائية subclasses هي (IgG1 , IgG2 , IgG3 , IgG4) وهي تختلف مستضدياً باختلاف السلاسل الثقيلة وعدد مواقع الأواصر ثنائية الكبريت disulphide bonds ، له دور فعال في الدفاع عن المضيف ضد البكتريا والفايروسات وهو الوحيد دون الاصناف الأخرى يعبر المشيمة placenta لذلك يكون تركيزه عالٍ في مصل حديثي الولادة ومنحهم مقاومة ضد الاحياء الدقيقة وله

دور كبير في عملية الطهائية أو الاستساغة opsonisation لتعزيز عملية البلعمة بواسطة المستقبلات الموجودة على سطح الخلية البلعية (phagocytes) (Brooks وآخرون ، 2013) . ينتج هذا الغلوبولين بشكل اساس من قبل الخلايا البلازمية الناتجة من تنشيط الخلايا البائية ولا يعد اول الاجسام المضادة وصولاً الى منطقة الإصابة, كما يؤدي دوراً مهماً في الاستجابة المناعية الثانوية. إذ يؤدي IgG دوراً اساساً في حماية الجسم لقيامه بعدة وظائف منها الارتباط بالذيفانات ومعادلتها وابطال مفعولها Neutralization of toxins, والارتباط بالبكتيريا او الفايروس ومنعها من الالتصاق Attachment والدخول الى خلايا الجسم , وتنشيط المسار التقليدي للمتم وتوليد عوامل الجذب الكيميائية C_{3a} و C_{5a} التي تعزز عملية البلعمة, وزيادة قدرة الخلايا على القيام بعملية الاستساغة, ومساعدة الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) على قتل الخلايا المصابة, وآلية حل الخلايا المعتمد على وجود الاضداد Antibody-dependent cell cytolytic من خلال الارتباط بالمستقبلات الخاصة به الموجودة على سطوح هذه الخلايا (Hyde, 2000). كما ان مستوى IgG يرتفع تدريجياً بزيادة العمر (Korppi , 2003).

2-3-8 بروتينات المتمم Complement protein

يعد نظام المتمم جزء من المناعة المتأصلة Innate Immunity أذ أن له دوراً في الدفاع عن المضيف ضد الغزو الجرثومي فضلاً عن ذلك دوره في ازالة حطام الخلايا المتضررة وتخليص الحسم منها (Gros وآخرون ، 2008 , Kemper, Hess , 2016) .

يؤدي نظام المتمم دوراً كبيراً في إتمام فعالية الجهاز المناعي والسيطرة على التفاعلات الالتهابية وتنظيم الاستجابة المناعية (Liszewski, Atkinson , 2015) .

ان نظام المتمم هو عبارة عن مجموعة من البروتينات في الدم اذ انها تشترك في العمليات الالتهابية بعد تنشيطها activation بواسطة محفزات مختلفة (Crook وآخرون ، 2006) .

يعد الكبد المصدر الرئيس لتصنيع بروتينات المتمم فضلاً عن ذلك فان الخلايا الوحيدة monocyte والخلايا الظهارية epithelial cells والخلايا البلعية ايضاً اسهمت في انتاج هذه البروتينات (Barnum , 2018) .

تعزز الانشطة البايولوجية الناتجة عن تنشيط المسارات التي بموجبها تزال مسببات المرضية ، اذ تهاجم العامل الممرض pathogen بشكل مباشر (Sunshine, Coico , 2015) . كما انه يتكون

من أكثر من 30 بروتيناً وتكون هذه غير نشطة انزيمياً ولهذا النظام تأثيرات مباشرة على الخلايا من خلال عمليتي الطهية opsonisation وتحطيم الأغشية (De Angelis) membrane damage وآخرون ، 2015) .

يُعد مكونا المتمم الثالث والرابع (C3 ، C4) من أكثر مكونات المتمم أهمية إذ يعد جزء المتمم (C3) أكثر بروتينات المتمم تركيزاً في مصل الدم إذ يشكل 70% من نسبة بروتينات المتمم الأخرى . وأن حصول نقص في تكون هذا الجزء من المتمم سيحصل تكرار في حدوث الإصابات الجرثومية Bacterial infections وكذلك الالتهابات الحادة (Nosal وآخرون ، 2015) . أما بروتين المتمم الرابع C4 فيعتبر جزءاً من المسلك التقليدي Classical pathway في تفعيل منظومة المتمم وأن حصول نقص في هذا البروتين يصاحبه عدد من الاضطرابات المناعية الذاتية autoimmune disorders (Islam وآخرون ، 2006) .

2-3-7-4 بروتين التفاعلي C – C reactive protein (CRP)

يعد البروتين C الفعال من أهم بروتينات الطور الحاد acute phase protein وهو من البروتينات المناعية التي تنتجها الخلايا الكبدية I hepatocytes (Fakanya, Tohill, 2014) . ان وجود تركيز عالٍ لهذا البروتين في المصل يشير الى أن المريض قد تعرض الى إصابة حادة acute infection ، يؤدي ال CRP دوراً مهماً في تنشيط المتمم complement activation عبر المسار التقليدي فضلاً عن ذلك له دور في عملية الطهية أو الاستساغة ومن ثم عملية البلعمة التي تقوم بها الخلايا الالتهامية بالتهام مسببات المرضية والخلايا التالفة (Patel , Ingle , 2011) . اشار Kim وآخرون (2015) الى انه ليس فقط خلايا الكبد هي من تنتج ال CRP بل هنالك خلايا أخرى تنتجها مثل الخلايا الشحمية adipocytes والخلايا الوحيدة والخلايا اللمفاوية ، وان من اهم الحركات الخلوية المسؤولة عن انتاج بروتين سي الفعال هو البين الابيضاضي السادس IL-6 كدلالة على استجابة التهابية جهازية Systemic inflammatory response للعديد من الامراض (Komiya وآخرون ، 2011) .

ان بروتين C الفعال اعد معلم marker جهازي حساس ومفيد في متابعة المرض والاستجابة للعلاج وهو لا يستخدم في تشخيص مرض معين لذلك لابد من اجراء فحوصات اخرى ومقارنتها بالحالة

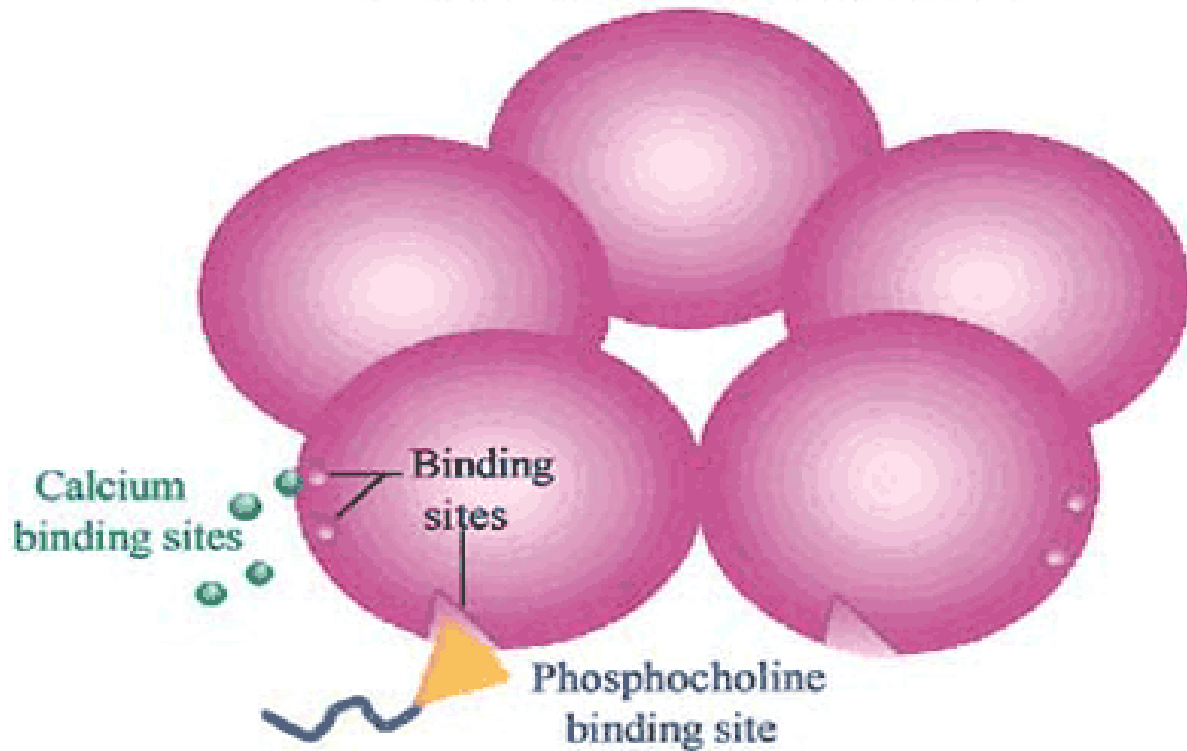
السريية للمريض (Hirschfield, Pepys, 2003) . اما اهميته فقد برزت في تسعينات القرن الماضي بعد تطور التقنيات المختبرية وظهور طرائق مناعية عالية الحساسية لذلك ادخل كفحص مساعد في تشخيص امراض عدة مهمة كأمراض القلب الوعائية والأمراض المعدية وغيرها (Ford , وآخرون , 2003) .

يتواجد ال CRP في الدم وترتفع مستوياته استجابة للحالة الالتهابية لذا فهو يؤدي دوراً مهماً في المناعة المتأصلة كجهاز دفاعي ضد الإصابة (Kennelly وآخرون , 2009) . فضلا عن ذلك اسهم بروتين C الفعال تحت مختلف الظروف في دفاعات المضيف عند الإصابة بمرض معين اذ ان له دوراً في بدء عمليات الطهارة Opsonization والبلعمة Phagocytosis والتحلل Lysis للخلية الغازية كاستجابة للتفاعل الالتهابي ولعل الدور الرئيس له هو التخلص من الحطام الخلوي في مواقع الالتهاب (Hirschfield, Pepys, 2003) .

بين Kruse وآخرون (2010) ان البروتين التفاعلي C يعز من اهم بروتينات الطور الحاد والعوامل الالتهابية . وتم اكتشافه من قبل العالمين Tillett و Francis سنة 1930 في مثل الاشخاص المصابين ببكتريا Streptococcus pneumonia ويعود سبب تسمية البروتين التفاعلي C بهذا الاسم الى ارتباط بمتعدد السكريد polysaccharide لهذه البكتريا (Culley وآخرون , 2000) .

شكل (2-6)

C-Reactive Protein



Source: Adv Neonatal Care © 2003 W. B. Saunders

الشكل (2 - 6) مواقع ارتباط الفوسفوكولين المعتمدة على الكالسيوم (Saunders, 2003) .

3 المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3 الأجهزة والمواد . Instruments and Materials

1.1.3 الأجهزة المستخدمة . Instruments

استعمل في هذه الدراسة كل من الاجهزة المبينة في الجدول (1-3)

جدول (1-3) قائمة بالاجهزة المستخدمة

الشركة المصنعة	المنشأ	الاجهزة
Hettich	المانيا	جهاز الطرد المركزي Centrifuge
Biotech	امريكا	نظام الاليزا ELISA system
Human	المانيا	جهاز الغسل ELISA washer
Human	المانيا	جهاز القراءة ELISA reader
Beco	تركيا	مجدة Deep freeze- 20°C
Olympus	اليابان	مجهر ضوئي مركب compound Microscope
Khan shaker	ايطاليا	هزاز Shaker
Memmert	المانيا	الحاضنة incubator
Casio	اليابان	مؤقت Timer

2.1.3 الادوات المستعملة Equipment

استعملت الادوات التالية في الدراسة كما في الجدول (3 - 2)

جدول (2-3) يبين الأدوات المستخدمة في الدراسة

المنشأ	الشركة المصنعة	الادوات	
China	Changzhon	Disposable Syringes	5ml بحجم محاقن نبيذة
China	Apel	Cover Slides	اغطية شرائح
Germany	Labcco	Test Tube	انابيب اختبار
Germany	Grenier	Eppendorf Tubes	انابيب دقيقة
Syria	Medicdlect	Tourniquet	تورنكا
Korea	Bioneer	Rack Tube	حامل انابيب
U.S.A	Sterillin	Pipette Tips	رؤوس ماصات
China	Citoclase	Slides	شرائح زجاجية
Germany	Boehring	Lens	عدسة مكبرة
China	Meheco	Stick	عيدان الخلط
France	Gelson	Cotton	قطن طبي
Finland	Biokit	Micropipette	ماصات دقيقة

Laboratory kit 3-1-3 العدد المختبرية

جدول (3-3) قائمة بالعدد المختبرية

الشركة المصنعة	المنشأ	العدة المختبرية
Bussero (Milan)	ايطاليا	C3 Kit single Radial Immunodiffusion plate
Bussero (Milan)	ايطاليا	C4 Kit single Radial Immunodiffusion plate
Bussero (Milan)	ايطاليا	IgG Kit single Radial Immunodiffusion plate
Bussero (Milan)	ايطاليا	IgM) Kit single Radial Immunodiffusion plate
Korain Biotech	الصين	IL-10 ELISA Kit
Korain Biotech	الصين	IL-6 ELISA Kit
Korain Biotech	الصين	INF- ELISA Kit
Spinreact	المانيا	C-Reactive protein Test Kit By Latex Agglatination

2.3 طرائق العمل

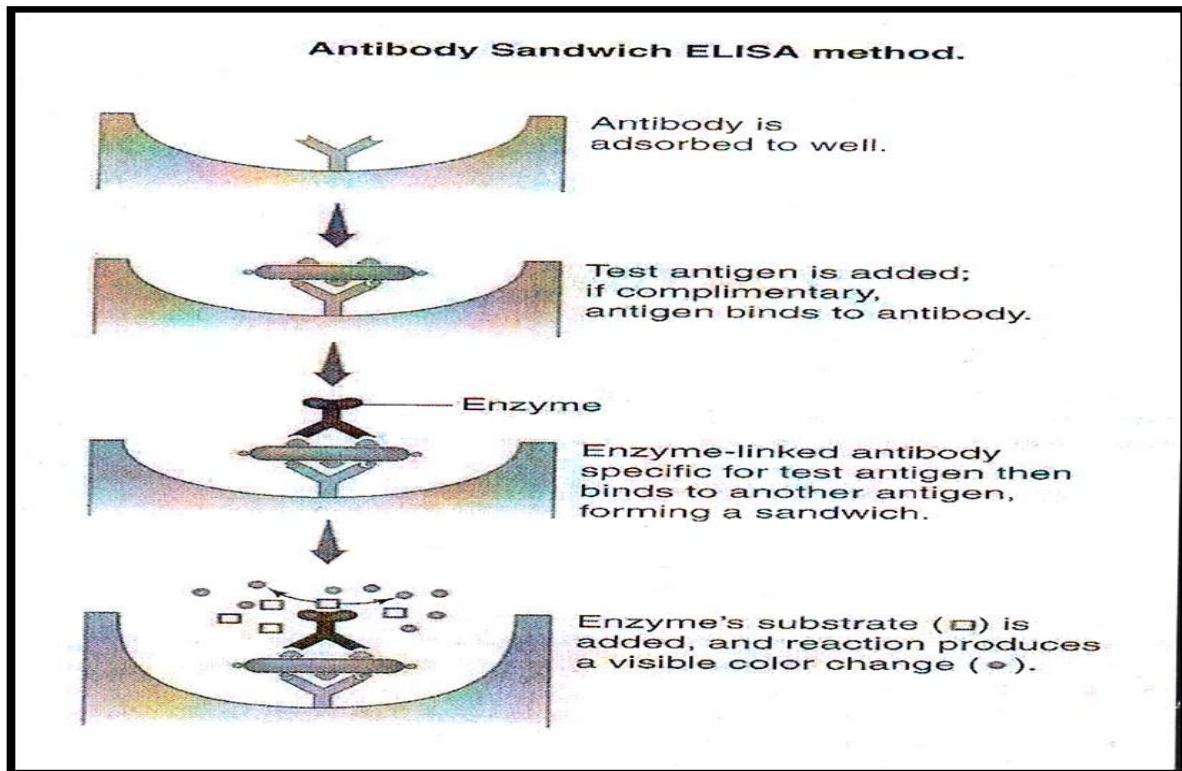
1.2.3 جمع العينات : Collection of Samples

اجريت هذه الدراسة للفترة من بداية ايلول 2019 الى نهاية شباط 2020 , اذ تم جمع (50) عينة دم من مرضى مصابين بالبهاق بعد التشخيص من قبل الطبيب الاخصائي في العيادة الاستشارية في مستشفى بعقوبة التعليمي في محافظة ديالى . إذ كان عدد الذكور (27) وعدد الاناث (23) ضمن مدى عمري ما بين (8-63) سنة ، وكما تم جمع (40) عينة دم من اشخاص اصحاء ظاهريا من كلا الجنسين واستخدمت كمجموعة سيطرة , وكان عدد الذكور (20) وعدد الاناث (20) , ضمن مدى عمري ما بين (9-59) سنة، ولم يعانون من اي مرض مزمن او حاد . تم ملئ استمارة استبيانهم وارفقت استمارة الاستبيان في الملاحق . تم جمع العينات عن طريق سحب الدم الوريدي , اذ تم سحب (5 مل) من الدم عن طريق استخدام محاقن طبية بلاستيكية نبيذه وتم وضع الدم المسحوب في انابيب اختبار وتركها لمدة (30) دقيقة في درجة حرارة الغرفة للتخثر , ثم فصلت الامصال بوساطة جهاز الطرد المركزي لمدة (5) دقائق وبمعدل (3000 دورة / دقيقة) و تم تقسيم المصل الى كميات متساوية (250) مايكرو لتر في انابيب صغيرة (Eppendroff) وتخزينها في درجة حرارة (20 °C -) لحين الاستخدام , وقد تم استخدام كل قسم من المصل المحفوظ مرة واحدة لتجنب تكرار الذوبان والتجمد للنموذج .

3-3 الطرق المختبرية Laboratory Methods

1-3-3 قياس مستوى IL-6 , IL-10 , و INF- γ Serum Level of Cytokines

ان مستويات مصل البين الالبيضاوي (IL-6 , IL-10) تم تحديدها كميّاً باستخدام اختبار شطيرة الاليزا (Sandwich ELISA test) لـ (50) شخص مريض بالبهاق و (40) شخص سليم وحسب التعليمات الواردة في عدة الفحص المصنعة في شركة (Korain) ومبادئ الاختبار المبينة في الشكل (1-3):-



شكل (1-3) مبدأ اختبار شطيرة الاليزا (Talaro , 2005)

2-3-3 مبدأ عمل الاختبار : Test principle

يستخدم هذا الاختبار في كمية من الانزيمات الجاهزة وحسب تقنية immuno assay حيث ان الاجسام المضادة المتخصصة للبين الالبيضاوي 6 او للبين الالبيضاوي 10 او INF- γ تكون مبطنة لحفر المعايرة الدقيقة , وقد وضعت ال standards , والعينات samples في هذه الحفر وبوجود كل من (IL-6, IL-10, INF- γ) يحدث ارتباط باستهلاك الاجسام المضادة , بعدها يتم ازالة المواد غير المرتبطة , باضافة مادة ال biotin اذ يعمل على ربط الاجسام المضادة المتخصصة (INF- γ , IL-10, IL-6) عند اضافتها للحفر , بعد عملية الغسل , يتم اضافة avidin الذي يعمل

على ربط انزيم (HRP) وازضافة انزيم (HRP) الى الحفر ومن ثم تم اجراء عملية الغسل لازالة اي مواد غير مرتبطة واي اعاقه قد تعيق الكواشف (avidin – enzyme reagent) وتضاف المادة الاساس Substrate Tetramethyl Benzinide (TMB) الى الحفر وبعد اضافة هذه المحاليل تبدأ النسب اللونية بالتغيير وحسب كمية (INF- γ , IL-10, IL-6) المرتبط في اول خطوة ثم يتوقف التغيير اللوني باضافة المادة الموقفة للتفاعل حامض الكبريتيك (Sulfuric acid) فيتحول اللون الازرق الى الاصفر وتقاس الكثافة اللونية (O.D) Optical density وتقرأ النتيجة بجهاز قارئ الاليزا على طول موجي 450 نانوميتر (Talaro ، 2005) .

3 - 2 - 1 محتويات العدة Kit, components :

- 1- الصفيحة الخاصة بقارئ الاليزا Micro Elisa Plate
- 2- المعيار المرجعي Reference Standard
- 3- كاشف الجسم المضاد المركز Concentrated Biotinylated Detection Ab
- 4- محلول الاقتران المركز Concentrated HRP Conjugate
- 5- المعيار المرجعي المخفف Reference Standard & Sample Diluent
- 6- مخفف كاشف الاجسام المضادة Biotinylated Detection Ab Diluent
- 7- مخفف الاقتران HRP Conjugate Diluent
- 8- محلول الغسل المركز Concentrated Wash Buffer
- 9- محلول مادة الأساس Substrate Reagent
- 10- محلول التوقف Stop Solution
- 11- سداد الصفيحة Plate Sealers

3-2-3-2 تحضير محاليل INF- γ , IL - 10 , IL - 6

تم وضع كل المحاليل بدرجة حرارة الغرفة قبل الاستعمال بمقدار 30 دقيقة وقد تم تحضير المحاليل مباشرة اثناء استعمال كل فحص بحسب تعليمات الشركة المصنعة مع مراعاة تجنب حدوث رغو واستخدام الخلط والحركة المستمرة الى ان يتم اذابة البلورات غير الذائبة وتحضر سلسلة من التخفيف باستعمال الماء المقطر يعمل منه تخفيفاً للحصول على المحلول القياس الخزين (320) نانوكرام / لتر

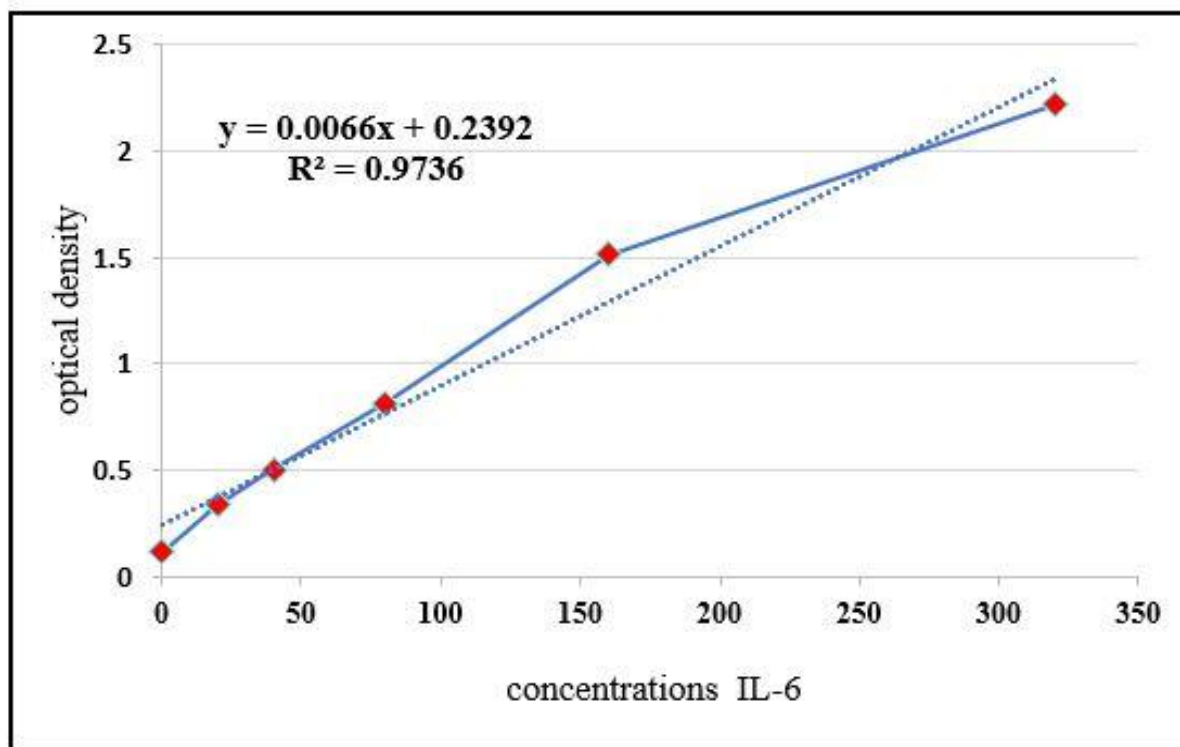
- 1- القياسي standard الذي تركيزه (640) نانوكرام / لتر باستعمال الماء المقطر يعمل منه تخفيفا للحصول على المحلول القياسي الخزين (320) نانوكرام / لتر
- 2- تم تحضير المحاليل القياسية (S1 , S2 , S3 , S4 , S5) وذلك عن طريق استخدام التخفيف المتسلسل Serially diluting لمحلول الخزين القياسي.
- Standard Stock Solution (320) مع standard diluent لكي يتولد لدينا التراكيز الآتية (S1 = 20 , S2 = 40 , S3 = 80 , S4 = 160 , S5 = 320 نانوكرام / لتر هذا في حالة 6 - IL اما في حالة 10 - IL تكون (S1 = 50 و S2 = 100 و S3 = 200 و S4 و S5 = 400 و S5 = 800) بيكرغرام / مل اما INF- γ فيكون (S1 = 15 و S2 = 30 و S3 = 60 و S4 = 120 و S5 = 240) نانوكرام / مل
- 3- دارئ الغسل Wash buffer :
- تم تخفيف 20 مل من دارئ الغسل (تركيزه X 25) الى ماء المقطر 480 ما لكي ينتج لدينا 500 مل بتركيز (X 1) .
- إذا تولدت بلورات في التركيز مزجت بلطف الى ان يتم ذوبانها بشكل كامل .

3 - 2 - 3 طريقة العمل INF- γ , IL - 10 , IL - 6 : Assay Procedure

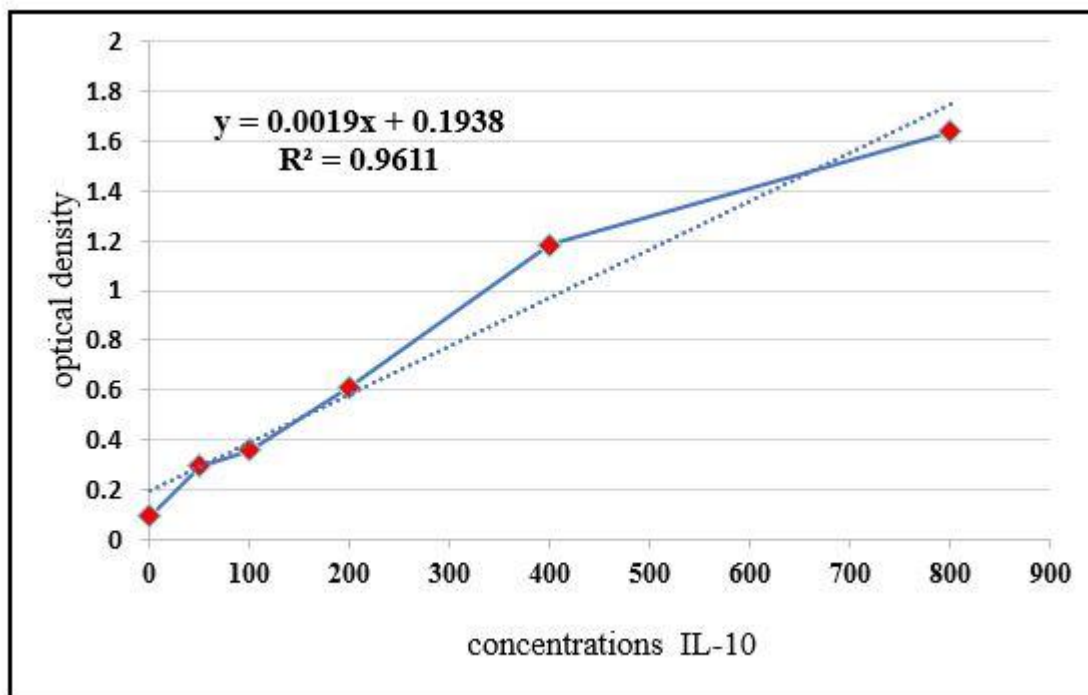
- 1- بعد تحضير جميع المحاليل تترك في درجة حرارة الغرفة لكي يتم انجاز طريقة العمل في هذه الدرجة الحرارية
- 2- تم اضافة 50 مايكروليتر من القياسي (S5 , S4 , S3 , S2 , S1 , S0) الى الحفر القياسية
- 3- تم اضافة 40 مايكروليتر من النماذج ومن ثم اضيفت 10 مايكروليتر والاضداد الخاصة بحسب نوع الحركي الخلوي (INF- γ , IL - 10 , IL - 6)
- 4- تم اضافة 50 مايكروليتر من المقترن Conjugate (Streptavidin - HRP)
- 5- تم المزج جيداً وتم تغطية الطبق ومن ثم حضنه بدرجة حرارة 37 م° ولمدة 60 دقيقة
- 6- تم ازالة الغطاء ومن ثم غسل الطبق 5 مرات بدارئ الغسل
- 7- ترك الطبق ليحفظ
- 8- تم اضافة 50 مايكروليتر من محلول الركيزه A (substrate solution) لكل حفرة ومن ثم إضافة 50 مايكروليتر من محلول التركيزه B) ايضاً لكل حفرة
- 9- تم تغطية الطبق بغطاء جديد وحضن لمدة 10 دقائق وبدرجة حرارة 37 م° وفي مكان مظلم
- 10- تم اضافة 50 مايكروليتر من محلول التوقف stop solution حامض الكبريتيك يتحول اللون الازرق الى اللون الاصفر مباشرة

11- تم قراءة الكثافة البصرية (O. D) لكل حفرة خلال 10 دقائق من اضافة محلول التوقف وعلى طول موجي 450 نانوميتر

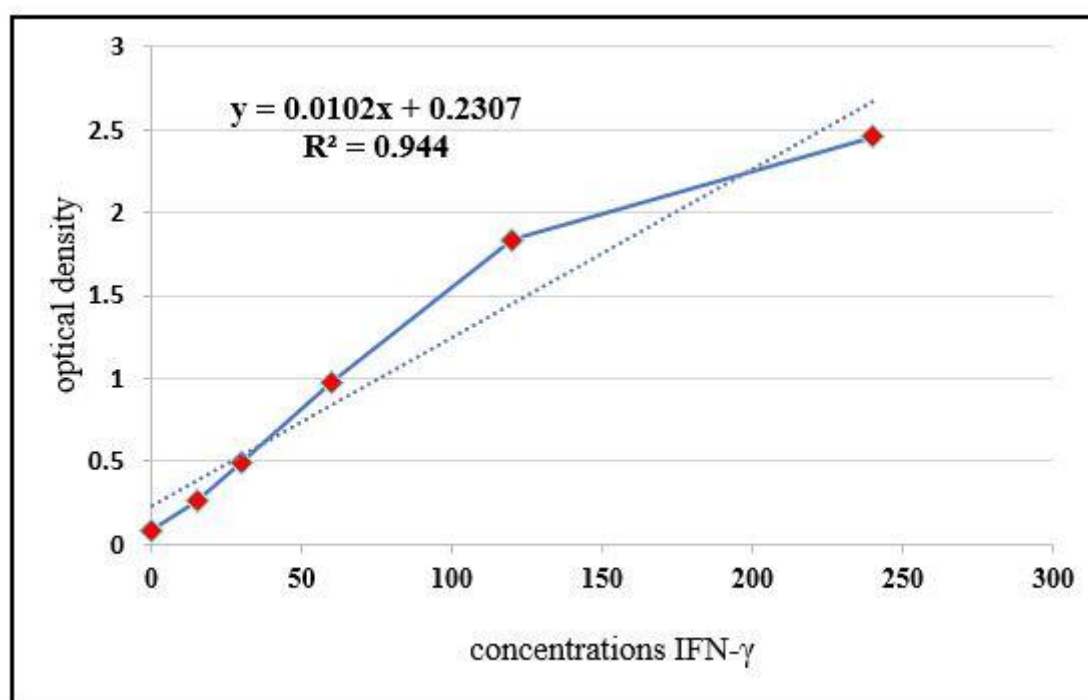
12- تم ايجاد تراكيز IFN- γ , IL-10, IL-6 من المنحنيات الاتية



شكل (2-3) المنحني القياسي للبين الابيضاضي السادس (IL-6) .



شكل (3-3) المنحني القياسي للبين الابيضاضي العاشر (IL-10) .



شكل (4-3) المنحني القياسي لانترفيرون كاما (IFN)

2.3.3 فحص بروتين C التفاعلي C-reactive protein

1.2.3.3 مبدأ العمل Principle :

ويستند هذا الاختبار على التفاعل المناعي (immunological reaction) بين CRP البشري والاجسام المضادة المقابلة لمضاد CRP البشري المرتبط بجزيئات اللاتكس , التفاعل الموجب يشير الى حدوث تلازن واضح ومرئي لجزيئات اللاتكس على الشريحة .

2.2.3.3 طريقة العمل Procedure :

- 1- وضعت (40) مايكرو لتر من مصل المريض على احد جوانب الشريحة ثم اضيف اليها قطرة من CRP latex لكاشف اللاتكس ومزجت جيداً.
- 2- وضعت قطرة واحدة من مصلي السيطرة الموجب والسالب على الجانب الاخر من الشريحة و اضيف اليها قطرة من CRP latex لكاشف اللاتكس و مزجت جيداً .
- 3- تم وضع الشريحة على جهاز shaker لمدة دقيقتين .
- 4- ثم فحصت الشريحة تحت المجهر عند ظهور التلازن تكون النتيجة موجبة اما عند بقاء المحلول متجانس فتكون النتيجة سالبة .

3.3.3 قياس الكلوبولينات المناعية (IgG , IgM) وبروتينات المتمم (C3 , C4) عن

طريق اختبار الانتشار المناعي الشعاعي المفرد :

1.3.3.3 مبدأ العمل Principle :

استخدم هذا الاختبار لقياس مستوى الكلوبولينات المناعية (IgG , IgM) وقياس مستوى بروتينات المتمم C3 , C4 (Mancini واخرون ، 1965) .و التي تعتمد مبدئها على تحديد كمية المستضد عن طريق قياس اقطار الدوائر المترسبة والمحيطه بعينات المستضد التي تميز الحدود بين المستضد و الاجسام المضادة معلقة في وسط هلام الاكاروز (Agarose gel) (الحاوي على الاضداد النوعية .

2.3.3.3 طريقة العمل Procedure :

- 1- تم استخراج العينات وتركها في درجة حرارة الغرفة لمدة (15 دقيقة) .
- 2- تم ازالة غطاء الصفيحة ووضعها على مسند ثابت وتركها في درجة حرارة الغرفة لبضع دقائق قليلة للسماح لقطرات الماء المكثف في الحفر ان يتبخر .

- 3- تم اضافة (5) مايكروليتر في العينات الى الحفر وباحجام متساوية وتم تركها حتى تمتصها الحفر دون تحريك .
- 4- تم تغطية الصفيحة ونقلها الى Moist chamber وتركها لمدة (72) ساعة ل (IgG) ول (C3, C4) و لمدة (96) ساعة ل (IgM)
- 5- تم قياس اقطار الترسيب بوساطة عدسة مكبرة وقد قورنت تلك النتائج مع جداول قياسية للشركة المجهزة لاستخراج تراكيز الكلوبيولينات المناعية ((IgM , IgG و تراكيز بروتينات المتمم (C3, C4) .

3-3-3-3 التحليل الاحصائي Statistical analysis

اجرى التحليل الاحصائي باستخدام برنامج الحزمة الاحصائية للعلوم الاجتماعية (statistical package for social sciences) ذي الاصدار رقم 22 فيما يتعلق بالمتغيرات ذات الصيغة الوصفية فقد تم وصفها بصيغة العدد والنسبة المئوية وتمت المقارنة باستخدام اختبار مربع كاي اما بالنسبة للمتغيرات ذات الصيغة العددية فقد تم وصفها باستخدام المعدل والانحراف المعياري للمعدل وتمت المقارنة بين المجاميع باستخدام اختبار t-test بين مجموعتين او اختبار ANOVA اثناء المقارنة بين اكثر من مجموعتين ، استخدم اختبار معامل الارتباط لايجاد مقياس العلاقة المحتملة بين متغيرين (Levesque، 2007) .

4- النتائج والمناقشة

1-4 البيانات

1-1-4 توزيع مجموعتي الدراسة بحسب النسب المئوية للجنس

شملت الدراسة الحالية 90 فردا منهم 50 مريضا مصابا بالبهاق وكان عدد الذكور 27 ونسبة (54)% وعدد الإناث 23 ونسبة (46)% اما مجموعة الاصحاء (السيطرة) كان عددهم 40 فردا ، عدد الذكور 20 وعدد الإناث 20 ونسبة (50)% لكل منهما كما في جدول (1-4)

جدول (1-4) توزيع مجموعتي الدراسة بحسب النسبة المئوية للجنس .

مجموعة الاصحاء		مجموعة المرضى		المجاميع الجنس
%	العدد	%	العدد	
50	20	54	27	الذكور
50	20	46	23	الاناث
100	40	100	50	المجموع
P – Value = 0 . 706				

N. S = غير معنوي

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان عدد الذكور المصابين بمرض البهاق كان 27 مصابا ونسبة (54)% أما عدد الإناث المصابات بلغ (23) ونسبة إصابة (46)% وقد تبين ان نسبة الإصابة بالذكور هي اعلى من نسبة الإصابة بالإناث وهذا الفرق بنسبة الإصابة ليس معنويا اذ ان قيمة P-Value $P=0.706$ كما في جدول (1-4) .

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج Shah وآخرون (2008) الذي أشار الى ان عدد الذكور المصابين بمرض البهاق اكثر مما هو في الإناث .

لذلك أشار الباحث الهندي Parasad وآخرون (2003) في دراسته وبين ان مرضى البهاق في الهند وخاصة النساء غير المتزوجات unmarried women يعانون من مشاكل اجتماعية .

مما يعزز نتائج الدراسة الحالية ما جاء في دراسة اجريت في مدينة بعقوبة في عام 2016 على مرضى يراجعون العيادة الاستشارية في مستشفى بعقوبة التعليمي وكانوا يعانون من مختلف الأمراض الجلدية ومن ضمنها مرض البهاق جاء في تلك الدراسة ان نسبة الإصابة بالذكور اعلى من نسبة الإصابة بالإناث (Al-Qaissi ، 2016) بينما لم تتوافق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Fatani وآخرون (2014) التي بينت ان نسبة الإصابة بمرض البهاق في الإناث اعلى من نسبة الإصابة بالذكور .

اجريت في محافظة ميسان دراسة من قبل الباحثين Mrais و Saleh (2015) شملت تلك الدراسة مرضى من كلا الجنسين مصابين بمرض البهاق وقد اشار الى ان نسبة الإصابة في الذكور كانت اعلى مما هي في الإناث وهذا قد يفسر من ان الذكور هم الاكثر تعرضا ومجابهة لكسب العيش في المجتمع العراقي من الإناث وكذلك نجد ان الإناث اكثر عناية من الناحية الصحية من الذكور من خلال الإسراع في معالجة هذه الآفات الجلدية لمرض البهاق Vitiligo Skin lesions خوفا من ان تؤثر هذه الآفات بشكل أو بآخر على الحالة النفسية وعلى فرص الزواج أو خشية تصدع العلاقة الزوجية .

4 - 1 - 2 علاقة متوسط عمر المصابين بمرض البهاق والاصحاء

يوضح جدول (2-4) متوسط اعمار المصابين بمرض البهاق اذ بلغ متوسط العمر 26.920 سنة فأعلى عمر هو 63 سنة وأقل عمر هو 18 سنة اما اعلى عمر في الذكور المصابين هو 63 وأقل عمر هو 11 سنة فكان متوسط العمر 26.555 بينما في الإناث المصابات فان اعلى عمر هو 55 سنة وأقل عمر 8 سنة وبلغ متوسط العمر 27.347 سنة .

توافق متوسط عمر المرضى المصابين بالبهاق في الدراسة الحالية مع نتائج دراسة الباحث Fatani وآخرون (2014) في المملكة العربية السعودية اذ بلغ متوسط العمر للمرضى المصابين بالبهاق 24.5 سنة بينما في الدراسة التي اجريت في مستشفى جامعة الزقازيق في جمهورية مصر العربية من قبل الباحث (Attwa وآخرون ، 2014) إذ بلغ متوسط العمر 30.45 سنة .

هذا يشير الى ان العمر الشائع في الإصابة بمرض البهاق هو ان 70-80% منهم تقع أعمارهم قبل عمر 30 سنة وهذا يختلف مع ما جاء في دراسة التي اجريت في الهند اذ كان متوسط العمر للمرضى 55 سنة (Dogra واخرون ، 2005) .

في بغداد عام 2016 كان متوسط العمر للمرضى المصابين بالبهاق هو 28.55 سنة (Tariq ، Hussein ، 2016) . بينما تراوح متوسط العمر من 25.59 الى 32.4 في دراسة كل من (Shanker واخرون 2012 و Reghu ، James ، 2011) اما في دراسة Gopal واخرون (2007) قد انخفض متوسط العمر عن باقي الدراسات في مناطق اخرى اذ بلغ 23 سنة ويبدو ان متوسط العمر في حالة الإصابة بمرض البهاق قد يختلف باختلاف المناطق الجغرافية

جدول (4-2) متوسط اعمار المصابين بمرض البهاق والاصحاء

مجموعة الاصحاء				مجموعة المرضى			
المتوسط	اقل عمر	اعلى عمر	عدد الذكور	المتوسط	اقل عمر	اعلى عمر	عدد الذكور
26.900	8	62	20	26.555	11	63	27
المتوسط	اقل عمر	اعلى عمر	عدد الذكور	المتوسط	اقل عمر	اعلى عمر	عدد الاناث
27.350	9	59	20	27.347	8	55	23
المتوسط	اقل عمر	اعلى عمر	عدد الذكور	المتوسط	اقل عمر	اعلى عمر	العدد الكلي
27.125	8	62	40	26.920	8	63	50

4 - 1 - 3 الفئات العمرية والنسب المئوية لمجموعة مرضى البهاق

يوضح جدول (3-4) الفئات العمرية لمجموعة المرضى ونسب الإصابة لكل فئة عمرية اذ ان اقل عدد من المصابين بالبهاق في الفئة العمرية الأقل من 10 سنة والفئة العمرية 51 سنة فما فوق اذ كانت نسبة الإصابة 4% ، 8% على التوالي بينما اكثر عدد من المصابين كان ضمن الفئة العمرية من 10-20 سنة وكانت النسبة 46% ، وكان هنالك فرقا معنويا بين هذه الفئات العمرية اذ كانت قيمة P=0.046 P-value جدول (3-4) .

جدول (3-4) توزيع الإصابة بمرض البهاق بحسب الفئات العمرية والجنس

عدد ونسب الاصابة بحسب الجنس						الفئات العمرية بالسنين
النسبة المئوية	المجموع	الاناث		الذكور		
		%	العدد	%	العدد	
4	2	8.7	2	–	–	اقل من 10 سنة
46	23	34.7	8	55.5	15	20 – 10
14	7	13.0	3	14.8	4	30 – 21
12	6	17.4	4	7.4	2	40 – 31
16	8	17.4	4	14.8	4	50 – 41
8	4	8.7	2	7.4	2	51 – فما فوق
100	50	100	23	100	27	المجموع الكلي
P-Value=0.046*						

* = فرق احصائي معنوي

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Mraisl و Saleh (2015) من خلال دراستهم التي اجريت على مجموعة من المرضى العراقيين المصابين بمرض البهاق في مدينة السماوة والتي اشاروا فيها ان الفئة العمرية الاقل من 20 سنة بلغت نسبة الإصابة فيها 31.66% بينما نتائج دراسة Al-Qaissi (2016) في محافظة ديالى لمراجعي العيادة الاستشارية في مدينة بعقوبة من ان الفئة العمرية المحصورة بين 2-19 سنة كانت نسبة الإصابة 52.26% .

مما يعزز نتائج الدراسة الحالية أيضا ما جاء في دراسة Rahman و Hasin (2018) من ان نسبة الإصابة التي بلغت 50% في الاعمار الاقل من 20 سنة و(70-80)% في الاعمار الاقل من 30 سنة .

وفي دراسة التي اجريت في منطقة مكة المكرمة من قبل Fatani وآخرون (2014) كانت نسبة الإصابة في الاعمار الاقل من 20 سنة بلغت 51.8% اما فيما يخص ظهور آفات مرض البهاق في الاعمار المبكرة فقد جاء ذلك في دراسة Shah وآخرون (2015) من ان آفات المرض على الاغلب

تظهر في الاعمار المبكرة ولكلا الجنسين وان ثلث الى نصف حالات الاصابة بمرض البهاق منتشرة بين الفئات العمرية الشابة (Silrerberg ، 2015) لذلك اشار الباحثان Kanwar و Kumaran (2012) الى ان آفات البهاق تظهر بنسبة اكبر في اعمار الشباب مما يستوجب ذلك ان تكون المعالجة مبكرة وكافية adequate treatment وضرورية جداً لهؤلاء المرضى تحاشيا من ان يؤثر عليهم ظهور هذه الافات الجلدية سلبا من الناحية النفسية والاجتماعية لمدة زمنية قد تطول فضلا عن ذلك ان هذا التأثير النفسي قد يطال الابوين .

هنالك دراسة اجريت في بغداد من قبل Tariq و Hussein (2016) كانت نسبة الإصابة بالفئة العمرية من 11-20 سنة كانت اقل بقليل من نسبة الإصابة لهذه الفئة العمرية في الدراسة الحالية اذ بلغت 36.67% وان سبب ذلك قد يكون هؤلاء المصابين لديهم تاريخ عائلي للمرض خاصة من الدرجة الاولى first degree وهذا ما يفسر من ان مرض البهاق له علاقة بعوامل وراثية genetic factors بين هؤلاء الشباب (younger population Zayed واخرون ، 2014) . ومما يعزز ذلك ما جاء في دراسة Lotti واخرون ، (2008) فقد اشارت نتائج دراستهم الى ان الاصابة بمرض البهاق من النادر ان تحصل في الاعمار الكبيرة والاطفال الرضع اي ان الاصابة تتركز في الاعمار الشابة .

4-1-4 موجبيه التاريخ العائلي للمرض

يشير الجدول (4-4) وشكل (1-4) الى عدد ونسبة المصابين بمرض البهاق ممن كان لديهم موجبيه التاريخ العائلي للمرض اذ بلغ عدد المرضى 16 وبنسبة 32% ، توافقت هذه النتائج مع نتائج الباحث (Sonja واخرون ، 2011) اذ كانت النسبة 35% وكذلك اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج كل من (Ortonne ، Passeron ، 2005) واللدان اشارا الى ان نسبة موجبيه التاريخ العائلي للمرض بين 20-30% بينما لاحظ Tariq و Hussein (2016) ان النسبة الموجبيه التاريخ العائلي بلغت 38.3% .

بين FARAG واخرون (2017) الى ان نسبة التاريخ العائلي للمرض بلغت 28.2% جاء ذلك في دراسة في جامعة المنوفية في جمهورية مصر العربية على 39 مريضا بالبهاق . اما نتائج Kadry واخرون (2019) كانت النسبة 25% . بينما لم تتوافق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج كل من (Mraisl ، Saleh ، 2015) في محافظة ميسان اذ بلغت نسبة موجبيه التاريخ العائلي للمرض 62.5% ونتائج

Ustun وآخرون ، (2014) في تركيا إذ كانت النسبة 20% جاء ذلك في دراسة على مرضى البهاق للتحري عن مستوى فيتامين D .

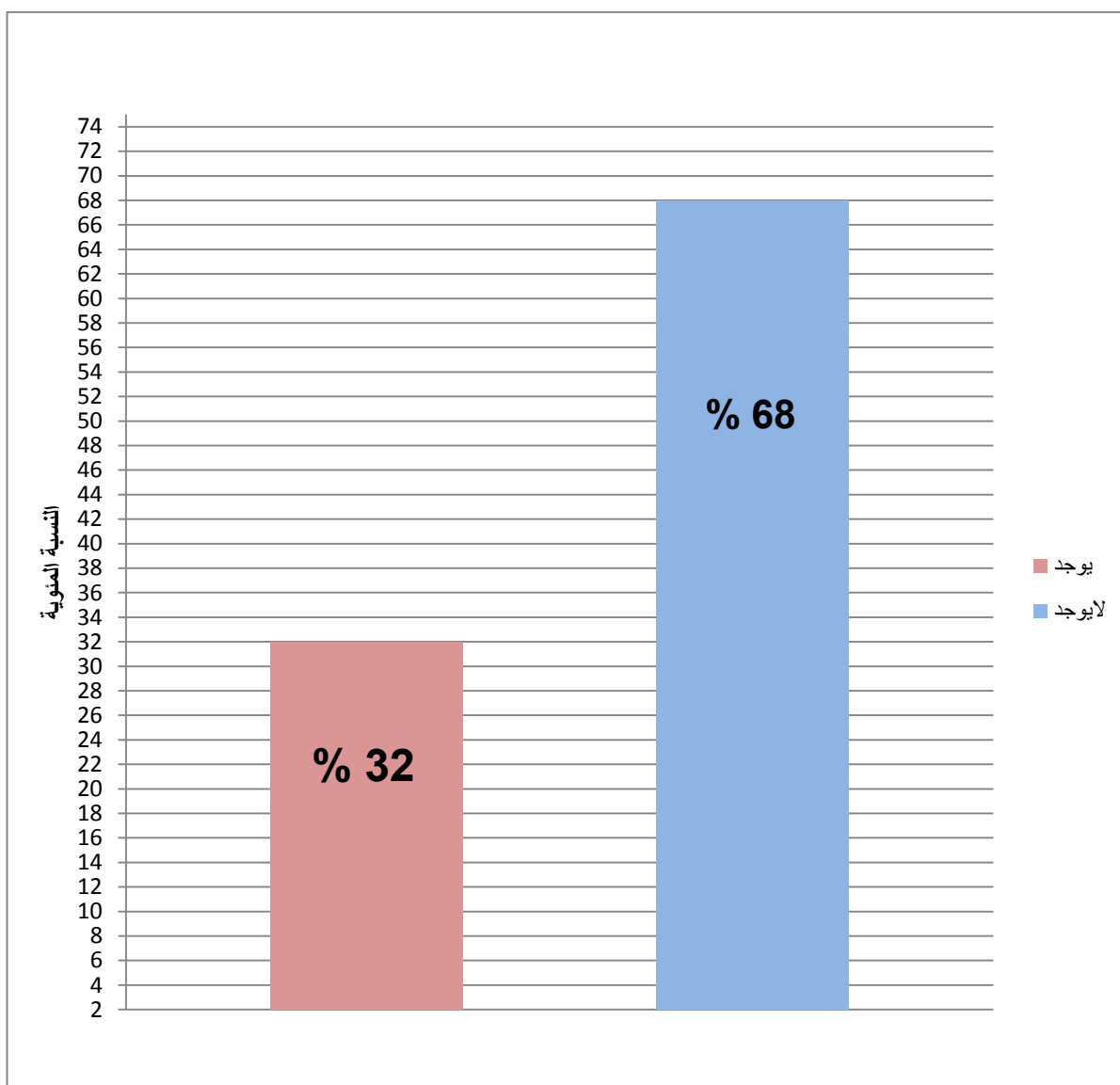
فضلا عن ذلك اختلفت نتائج هذه الدراسة ايضا مع نتائج الباحثين التي بلغت نسبة موجبية التاريخ العائلي للمرض 10% في مجتمعاتهم (Esser ، Nunes ، 2011) .

ان سبب موجبيه التاريخ العائلي للمرض قد يكون عوامل وراثية genetic factors التي ممكن ان تنتقل هذه العوامل الوراثية بين افراد العوائل خاصة العوائل التي تربطهم صلة قرابة او التي تسكن في منطقة واحدة مما قد يحصل زيادة في حصول فرص الزواج اكثر خاصة بين الاقارب (Mraisl وSaleh وآخرون ، 2015) .

بين Ali وآخرون (2014) ان وجود التاريخ العائلي للمرض يعني ان هؤلاء المرضى لديهم استعدادا او ميلا وراثيا للإصابة بهذا المرض وان وجود مرض البهاق في التوائم monozygous twins وحدوث HLA-DR4 المرتبط بالبهاق في الامريكان السود يدعم هذه النظرية (Handa ، Dogra ، 2003) اما Casp وآخرون (2002) فقد بين ان الطفرات المرتبطة linked mutation في او بالقرب من الجين الخاص بانزيم ال Catalase قد يسهم بنقص فعالية هذا الانزيم كميًا quantitative deficiency of catalase activity في طبقة البشرة من ثم يتسبب في التراكم المتزايد لبيروكسيد الهيدروجين الذي يسبب موت الخلية ، ومن ناحية اخرى اشار الباحث Canten وآخرون (2005) الى ان هنالك ارتباطا وراثيا genetic association بين مرض البهاق وتعدد الاشكال في الجينات Polymorphism in genes .

جدول (4-4) علاقة التاريخ العائلي مع مرضى الربو

العلاقة	العدد	النسبة المئوية
توجد	16	32
لا توجد	34	68
المجموع	50	100



شكل (4-1) علاقة التاريخ العائلي مع مرضى الربو

4-1-5 علاقة بعض امراض المناعة الذاتية مع مرض البهاق

يوضح الجدول (4-5) علاقة مرض البهاق ببعض امراض المناعة الذاتية مثل اضطرابات الغدة الدرقية ومرض السكري النوع الأول .

بينت نتائج الدراسة الحالية نسبة ارتباط مرض السكري النوع الاول واضطرابات الغدة الدرقية مع مرض البهاق كانت النسبة 6% اذ ان 4% نسبة مرض السكري النوع الأول و 2% نسبة اضطرابات الغدة الدرقية اما نسبة 94% من المرضى ليس لديهم امراض مناعة ذاتية وهذه النتائج تتوافق مع نتائج الباحث Saleem و Azim (2016) التي تضمنت نسبة اضطرابات الغدة الدرقية في مرض البهاق كانت 8% اما السكري النوع الاول كانت النسبة 2% وان هذا الارتباط بين أمراض المناعة الذاتية ومرض البهاق جاء في دراسة Rashtak، Pittelkow (2008) ، وان مرض البهاق شأنه شأن امراض المناعة الذاتية الاخرى اذ انه يتضمن الجينات الخاصة بالعضو Organ-Specific genes وكذلك الجينات الخاصة بالاستجابة المناعية immune response (Spritz ، 2008)

اشار Reghu و James (2011) الى ان مرض البهاق يرتبط ارتباطا معنويا مع اضطرابات الغدة الدرقية ومرض السكري النوع الاول .

بينما لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج Lacovelli وآخرون ، (2005) من ان مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي يشكل 30% في مرض البهاق اما الباحث Sedighe و Gholamhossien (2008) في دراسته التي اجريت في ايران اشار الى ان 15.7% من مرض البهاق يعانون من اضطراب الغدة الدرقية hypothyroidism .

وفي المملكة العربية السعودية بين Fatani وآخرون ، (2014) الى ان نسبة مرض الغدة الدرقية في مرض البهاق كانت 12.5% والسكري نوع اول كانت 9.6% ان المرضى المصابين بالبهاق لا يشكلون خطرا عاليا higher risk ذات علاقة باضطرابات الغدة الدرقية جاء ذلك في دراسة (Al-Issa وآخرون ، 2015) حول وظيفة الغدة الدرقية في مرضى البهاق .

جدول (4-5) علاقة بعض أمراض المناعة الذاتية المرافقة لمرض البهاق

ت	نوع المرض	عدد المرضى	النسبة المئوية
1	مرض سكري النوع الاول	2	4
2	اضطرابات الغدة الدرقية	1	2
3	لا يوجد مرض مناعي ذاتي	47	94
	المجموع	50	100

4-1-6 نوع البهاق بحسب انتشار الافات على جسم المريض

بين جدول (4-6) وشكل (4-2) توزيع مرض البهاق بحسب انتشار الإصابة اذ تم تقسيم الانتشار الى عام Generalized وكانت نسبته 56% والموضعي localized وكانت نسبته 34% والشامل universal كانت نسبته 10% وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج (Mraisl و Saleh، 2015)، الذي وجد ان نسبة البهاق العام هي اعلى نسبة من الأنواع الأخرى . فضلا عن ذلك عدة دراسات اشارت الى ان البهاق النوع العام هو اعلى نسبة من الانواع الاخرى (Ingordu وآخرون ، 2007 ، Farag ، وآخرون ، 2017) .

اشار Sharquie و Elethawi (2011) ان نسبة الافات من النوع العام Generalized lesions بلغت نسبة 69.5% اما الموضعي localized كانت 30.49%، اما Tariq و Hussien (2016) جاء في دراستهم على مجموعة من مرضى البهاق ان نسبة البهاق العام كانت 66.67% والموضعي 30% والشامل 3.3% . ومن جانب اخر بين Kadry وآخرون (2019) ان نسبة آفات البهاق العام كانت هي السائدة مقارنة بالانواع الأخرى .

ومما يعزز ذلك ما جاء في دراسات سابقة تدعم كون البهاق العام اكثر نسبة من الانواع الاخرى (Shanker وآخرون ، 2012 ، Reghu ، James ، 2011) .

اما في دراسات اخرى كانت نتائجها غير متوافقة نسبيا مع نتائج الدراسة الحالية اذ كانت نسبة البهاق العام 47.62% والموضعي 52.32% (Halilovic وآخرون ، 2016) . فضلا عن ذلك ما جاء في دراسة Ali وآخرون (2010) ان نسبة البهاق الموضعي كانت 66% والعام 23.32% .

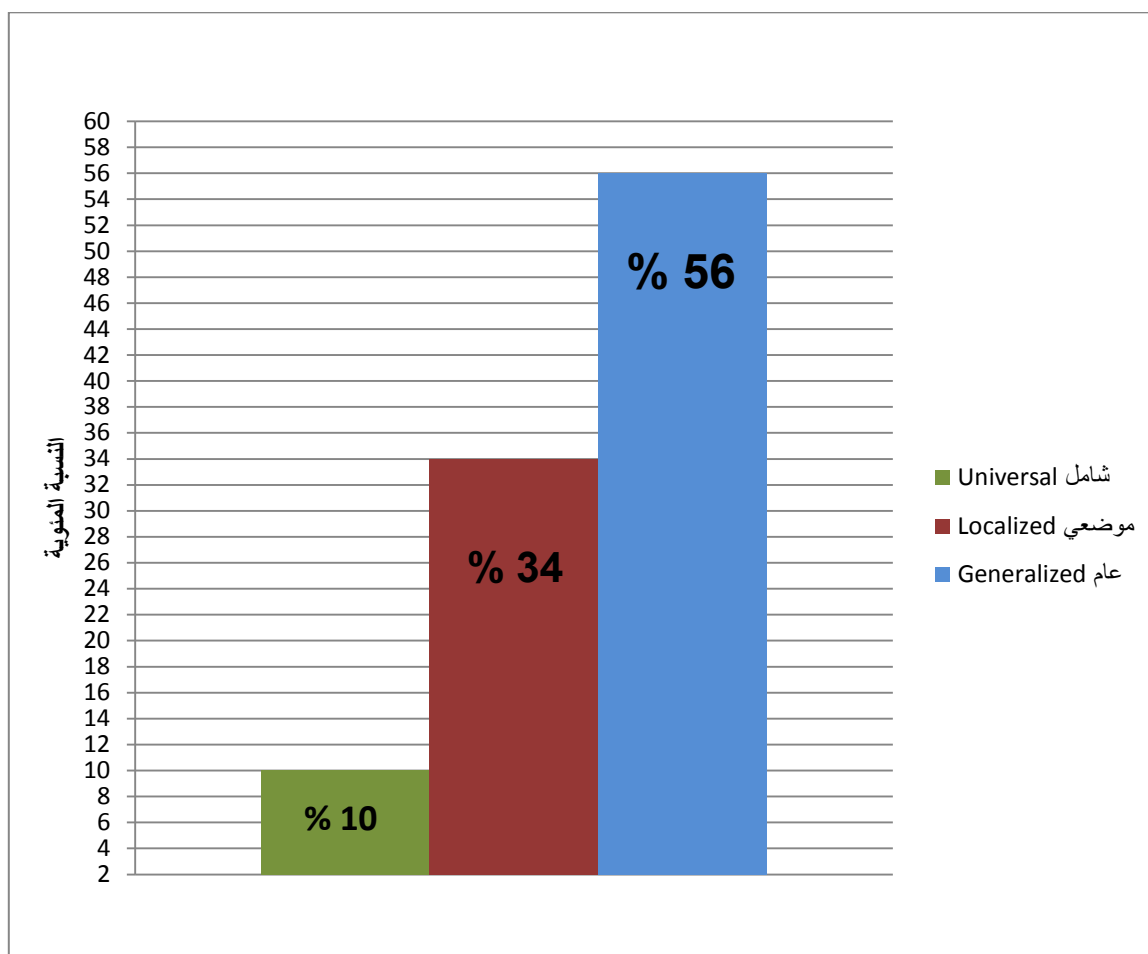
ان مرض البهاق من النوع الشامل هو ناتج عن انتشار الآفات من نوع البهاق العام وهذه نلاحظها في الاشخاص المصابين من ذوي الاعداد الكبيرة وعلى الرغم من ذلك ممكن ملاحظتها في الاطفال ذوي الاعداد الصغيرة وان البهاق الشامل يعني فقدان الصبغة من المساحة السطحية للجسم نسبتها ما بين 60-90% وبشكل عام ان البهاق من النوع الشامل هو ناتج عن الانتشار التدريجي gradually للبهاق من النوع العام ليعمل الى ازالة الصبغة من الجلد وبشكل كامل تقريبا (Nicolaidou واخرون ، 2012).

لاحظ Silva واخرون (2007) في الهند بدراسة اجريت على مجموعة من الاطفال مصابين بمرض البهاق ان اعلى نسبة هي البهاق الموضعي وهذا قد يكون بسبب المعالجة الطبية المبكرة مباشرة بعد ظهور اول افة first lesion في الاطفال الذين يكونون اكثر استجابة للعلاج .

في حالة البهاق الشامل ان قلة التصبيغ hypo-pigmentation تلاحظ في معظم مناطق الجسم (Sheth واخرون ، 2015) ومعظم المرضى تبدأ ازالة الصبغة depigment اولاً في المناطق المعرضة الى أشعة الشمس Sun-exposed area جاء ذلك في دراسة في مستشفى جامعة الزقازيق في جمهورية مصر العربية من قبل الباحث (Attwa واخرون ، 2014) .

جدول (4-6) توزيع مرض البهاق بحسب انتشاره في الجسم

ت	مكان الإصابة	العدد	النسبة المئوية
1	موضعي Localized	17	34
2	عام Generalized	28	56
3	شامل Universal	5	10
	المجموع	50	100



شكل (4 - 2) توزيع افات مرض البهاق بحسب انتشاره بالجسم

7-1-4 توزيع مرضى البهاق بحسب الجزء المصاب من جسم المريض

يبين الجدول (4-7) عدد ونسبة المرضى بحسب الجزء المصاب من الجسم اذ كانت اكثر اجزاء الجسم اصابة بمرض البهاق هي الاطراف (العليا والسفلى) اذ بلغت 30 (48.4%) تليها الوجه والرقبة 17 (27.4%) ومن ثم البدن 15 (24.2%) وكان هنالك فرقا معنويا بين هذه الاجزاء المصابة . P-Value=0.040

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الباحثين (Al-Sharma و Al-Mutairi) (2006) الذين اشارا في دراستيهما الى ان نسبة الاصابة في الوجه والرقبة كانت في النساء اكثر مما هي في الرجال وقد فسر ذلك الباحث (Sonja وآخرون ، 2011) من ان الاستعمال المتزايد من قبل النساء لمساحيق التجميل Cosmetics وخاصة مراهم التبييض Whiteness cream وكذلك الغسول lotions

المستخدمة في علاج حب الشباب pimples acne والنمش freckles والبقع الغامقة او السوداء dark spots التي تظهر في الوجه والرقبة ، اما فيما يخص الاطراف فان نسبة الإصابة في الذكور اكثر مما هي في الاناث وهذا يعود سببه الى ان الذكور بشكل عام ميالين الى اللعب والحركة اكثر من الاناث مما قد يعرضهم ذلك الى رضوض او كدمات trauma والجروح injuries خلال اللعب او الحركة والتي قد تعد من الأسباب المؤدية الى حث الإصابة بمرض البهاق .

اشار Fatani وآخرون (2014) في دراستهم على مرضى مصابين بالبهاق ان نسبة الإصابة في الوجه 28% وفي الرأس والرقبة 6.37% والاطراف السفلى 51% وقد بين الباحث ان زيادة نسبة الإصابة في الوجه والرأس والرقبة بلغت اكثر من نسبة الإصابة في الاجزاء الاخرى بسبب ان هذه الاجزاء اكثر تعرضا exposed بينما الاجزاء الاخرى تكون من الجسم مغطاة Covered .

نتائج الدراسة الحالية لم تتوافق مع نتائج Mraisl و Saleh (2015) التي جاء فيها من ان اعلى نسبة اصابة في الوجه والرقبة ثم الاطراف ثم البدن Trunk .

جدول (4 - 7) عدد ونسب المرضى بحسب الجزء المصاب

الجزء المصاب	الجنس				المجموع	النسبة المئوية
	الذكور		الاناث			
	العدد	%	العدد	%		
الوجه والرقبة	7	21.21	10	34.50	17	27.4
البدن	8	24.24	7	24.10	15	24.2
الاطراف (العليا والسفلى)	18	54.55	12	41.40	30	48.4
المجموع الكلي	33	100	29	100	62	100
P – Value = 0.040*						

فرق احصائي عالي المعنوية $P \leq 0.05$

4 - 1 - 8 الدراسة المناعية

4-1-8-1 قياس مستوى (IgG و IgM) في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء

بينت نتائج الدراسة الحالية ان مستوى IgG في مصل مرضى البهاق قد ارتفع بشكل معنوي ذي دلالة احصائية مقارنة بمستواه في مصل الاصحاء (1511.572 ± 666.248 و 1220.242 ± 479.047) على التوالي اما مستويات IgM ف سجلت زيادة في مصل المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء ولكن غير ذي دلالة احصائية (182.054 ± 101.351 و 178.510 ± 92.000) على التوالي , اما على مستوى الجنس فان مستوى IgG في الذكور (1586.348 ± 754.411) وفي الاناث (1373.900 ± 538.460) وهذه الزيادة غير معنوية , بينما مستوى IgM في الذكور (148.578 ± 94.272) وفي الاناث (220.157 ± 97.678) وهذا الانخفاض كان معنويا . جدول (4-8) وجدول (4-9)

جدول (4 - 8) مقارنة مستوى IgG و IgM في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء

P – Value	مجموعتي الدراسة		Mg/dl	
	الاصحاء (40)	المرضى (50)		
*0.022	1220.242	1511.572	Mean	IgG
	479.047	666.248	S.D	
0.864 N.S	178.510	182.054	Mean	IgM
	92.000	101.351	S.D	
* = يوجد فرق احصائي معنوي $P \leq 0.001$				

N.S = غير معنوي $P > 0.05$

جدول (4 - 9) مقارنة مستوى IgG و IgM لمجموعة المرضى بحسب الجنس

IgM		IgG		Mg/dl
S.D	Mean	S.D	Mean	
94.272	148.578	754.411	1586.348	ذكور (27)
97.678	220.157	538.460	1373.900	اناث (23)
0.011*		0.265NS		قيمة P

NS . لا يوجد فرق احصائي معنوي $P > 0.05$ * = يوجد فرق احصائي معنوي $P \leq 0.05$

عند مقارنة نتائج الدراسة الحالية مع النتائج التي اجريت من قبل الباحث Xianfeny وآخرون (2015) في شرق الصين لدراسة وظائف الغدة الدرقية في 145 طفلاً مصاباً بمرض البهاق تراوحت اعمارهم ما بين 2 - 17 سنة تبين ان مستويات IgG في الدراسة الحالية قد ارتفعت بشكل معنوي بينما في دراسة مجموعة الاطفال قد انخفضت بشكل معنوي اما فيما يخص IgM كانت الزيادة في مستوياته واضحة ولكن ليس بشكل معنوي مقارنة بمستواه في مجموعة الاصحاء . وكذلك الحال مع دراسة Ali وآخرون (2010) ان مستويات IgG انخفضت بينما مستويات IgM ازدادت في مصول المرضى مقارنة بالسيطرة وفي دراسة اجريت في مصر من قبل الباحث (Kadry وآخرون ، 2019) هدفت هذه الدراسة على مرضى البهاق لتقييم evaluate دور المناعة الخلطية humoral immunity في أمراضية مرض البهاق اذ لاحظ انخفاضاً في مستوى IgM بشكل معنوي بينما ازداد مستوى IgG ولكن بشكل غير معنوي .

بينما في دراسة Singh وآخرون ، (2012) لاحظ ان هنالك انخفاضاً معنوياً في مستوى IgG في مصول مرضى البهاق بينما ازداد مستوى IgM بشكل غير معنوي مقارنة بمجموعة الاصحاء . اما Gul وآخرون (2007) وجد مستويات ال IgG وال IgM في مصول المرضى والاصحاء ضمن المستويات الطبيعية normal range .

كذلك توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج Tariq و Hussien (2016) وذلك بزيادة مستويات كل من IgG و IgM بشكل معنوي في مجموعة مرضى البهاق مقارنة بمستوياتها لمجموعة الاصحاء . هذه الاختلافات في مستويات الكلوبولينات المناعية في الدراسات المذكورة في اعلاه تدل على ان هناك علاقة قوية تربط بين المناعة الخلطية واعراض مرض البهاق وهذا تمت الإشارة اليه من قبل الباحث Kasumagic وآخرون (2013) من ان الاجسام المضادة تعمل ضد مستضدات الخلايا الصباغية melanocyte antigens في المصل الحاوي على هذه الخلايا المتحطمة من خلال تنشيط المسلك التقليدي للمتم Classical pathway وكذلك عن طريق عملية التسمم الخلوي المعتمدة على الاضداد antibody dependent cellular cytotoxicity . ان التذبذب في تركيز الاجسام المضادة في مصل مرضى البهاق يعتمد على حالة المرض المرتبطة بالالية المرضية التي تؤدي الى انحراف aberration في المناعة الخلوية cellular immunity (Ali وآخرون ، 2010) .

تعتمد مستويات الكلوبولينات المناعية على عوامل عدة منها العوامل الوراثية والعوامل البيئية والاصابة بالامراض المزمنة والالتهابات المتكررة والتقدم بالعمر والجنس , فضلاً عن ذلك العوامل الجغرافية كل من هذه العوامل ينعكس تأثيرها الكبير بشكل او اخر على نقص الاستجابة المناعية الخلطية ومن ثم يؤدي ذلك الى خفض مستويات الكلوبولينات المناعية وخفض عام في الاستجابة المناعية (AL-Dabbagh وآخرون , 1988) .

لذلك اشار Farrokhi وآخرون (2005) ان نسبة عالية جداً من المرضى المصابين بالبهاق يمتلكون اجساماً مضادة تدور في الدم ضد الخلايا الصبغية وان وجود هذه الاجسام المضادة مرتبط بشدة extent مرض البهاق .

ان ال-IgG ضد الخلايا الصبغية IgG anti-melanocyte antibodies قد يؤدي دوراً مهماً في اضطرابات مرض البهاق Vitiligo disorders ومن ثم تحت على تحطيم الخلايا الصبغية في المختبر بآلية يتواسطها المتمم بعملية التسمم الخلوي المعتمدة على الضد فضلاً عن ذلك ان الاجسام المضادة ضد الخلايا الصبغية تؤدي دوراً فعالاً في تحفيز والتعبير غير الطبيعي لل HLA-DR ويزيد من تعبير جزيئات الالتصاق بين الخلايا (intercellular adhesion molecules ICAM-1) الموجودة على سطح الخلايا الصبغية (LiYL وآخرون , 2000) .

وقد اشار Arguelles وآخرون (2007) في دراسته الى ان الاجسام المضادة لها القدرة على اختراق الخلايا الحية جاء ذلك من خلال زرع الخلايا الصبغية مع اعداد ال-IgG النقية المأخوذة من مصل مرضى البهاق ساعد ذلك على حث ظاهرة موت هذه الخلايا Apoptosis ولوحظ وجود نسبة عالية من الضد ال-IgG داخل هذه الخلايا وهذا يعزز فرضية ان الاجسام المضادة الموجهة directed الى المستضدات الخاصة بالخلايا الصبغية melanocyte –specific antigens قد تخترق هذه الخلايا ومن ثم تحت على موتها .

ان الاختلافات في مستويات هذه الكلوبولينات المناعية من دراسة الى اخرى قد تكون بسبب اعداد المرضى المختلفة المشمولين في الدراسة وكذلك اختلاف درجة شدة المرض degree of disease activity لهذه المجاميع او قد يكون بعض المرضى المشمولين في الدراسة قد تناولوا نوعاً معيناً من علاج معدلات المناعة immunomodulatory therapy. وقد يعود السبب الى ان هذه

الاختلافات قد تكون عرقية او أثنية او قد يكون هنالك عامل معين يؤدي أن تباير مستوى الكلوبيولينات المناعية المختلفة (Singh وآخرون ، 2012).

يرتبط IgG ارتباطا قويا في مرض البهاق مع انواع الاوكسجين الفعالة reactive oxygen species (ROS) وهذا مما يؤدي الى تحويل انزيم tyronase مقارنة باضداد ال IgG المأخوذة من الاصحاء وهذا له ارتباط ايجابي Positive correlation مع مدة المرض duration of disease وشدته activity وعمر المريض (Al-Shobaili ، Rasheed ، 2015) .

وقد أشار Janeway وآخرون (2016) الى أن للخلايا البائية B-cells دورا في امراضية البهاق وذلك لان هذه الخلايا هي المسؤولة عن انتاج الكلوبيولينات المناعية وان كمية ونوع الاجسام المضادة المفرزة تعتمد على التفاعل الفيزيائي بين الخلايا المقدمة للمستضد (APC) antigen presenting cells والخلايا التائية T-cells والبائية فضلا عن ذلك وجود عوامل اخرى منها أنتاج الحركيات الخلوية والحركيات الكيميائية Chemokines .

لاحظ Mittal وآخرون (1994) ان الانخفاض في عدد الخلايا التائية T-cells والانخفاض في نسبة الخلايا التائية المساعدة الى الخلايا التائية المثبطة helper/Suppressor ratios TH/TS في مجموعة مرضى البهاق مقارنة بمجموعة الاصحاء وهذا قد يؤدي الى حدوث انحراف في المناعة المتوسطة بالخلايا cell-mediated immunity aberration الذي يسبب زياده في امراضية البهاق وهذا قد يشمل الاجسام المضادة الخاصة بالخلايا الصباغية نوع anti-melanocyte IgG antibodies التي من الممكن ان تكون لها دورا حيويا في حدوث هذه الاضطرابات .

اشار Ongenae وآخرون (2003) الى ان الاجسام المضادة تجاه المستضدات السطحية و الساييتوبلازمية surface and cytoplasmic antigens الخاصة بالخلايا الصباغية موجودة في مرضى البهاق وهذه الاجسام المضادة هي بشكل اصناف ثانوية تعود الى صنف IgG وان مستويات هذه الاضداد في مصول مرضى البهاق يبدو لها علاقة مع شدة المرض وفعاليتها وكذلك مع وجود اضطرابات مناعية اخرى وهذا سوف ينعكس على استجابة مرضى البهاق للعلاج .

اما على مستوى الجنس فان مستويات IgG و IgM على العموم كانت القيم زيادة او نقصان هي غير معنوي سواء كانت في الذكور او الاناث وهذا ان يعزى الى عدة اسباب منها وجود بعض الامراض

المزمنة , والحالة المناعية لمريض , الحالة الوراثية او الحالة المرضية وشدها (Wootla وآخرون , 2013) .

4-1-8-2 قياس مستويات بروتينات المتمم C3 و C4 في مصول مجموعتي الدراسة

بينت نتائج الدراسة الحالية ان مستوى C3 في مصول مرضى البهاق قد ازداد زيادة بشكل معنوي ذي دلالة احصائية مقارنة بمستواه في مصول الاصحاء اذ كانت قيمة $P=0.000$ وكان المعدل $\pm$ الانحراف المعياري (166.622 ± 56.862 و 105.470 ± 36.047) على التوالي بينما الزيادة في تركيز C4 لم تكن ذات دلالة احصائية مقارنة بمجموعة الاصحاء اذ كانت قيمة $P=0.640$ وكان المعدل $\pm$ الانحراف المعياري (41.706 ± 19.428 و 40.017 ± 13.289) على التوالي اما مستويات C3 و C4 وعلاقتها بجنس المريض فأشارت نتائج الدراسة الحالية الى ان المتمم C3 ارتفع في الذكور اكثر مما هو في الاناث ولكن هذه الزيادة كانت غير معنوية اذ كانت قيمه $P=0.94$ بينما C4 ارتفع في الذكور اكثر مما هو في الاناث وهذه الزيادة كانت معنوية اذ بلغت قيمة $P=0.005$ كما في جدول (4-10) وجدول (4-11) على التوالي.

(181.230 ± 59.121 , 153.813 ± 53.295) (48.959 ± 19.595 , 33.6529 ± 16.604)

جدول (4-10) مقارنة بروتينات المتمم C3 و C4 بين مجموعتي المرضى والاصحاء

P-Value	mg/dl مجموعتي الدراسة		Mg/dl	
	الاحصاء (40)	المرضى (50)		
0.000**	105.470	166.622	Mean	C3
	36.047	56.862	S.D	
0.640 N.S	40.017	41.706	Mean	C4
	13.289	19.428	S.D	

** = يوجد فرق احصائي معنوي عالٍ $P \leq 0.001$

N.S = غير معنوي

جدول (4-11) مقارنة بروتينات المتمم C3 و C4 مع الجنس بالنسبة للمرضى

C4 mg/dl		C3 mg/dl		ذكور
S.D	Mean	S.D	Mean	
19.595	48.959	59.121	181.230	
16.604	33.652	53.295	153.813	اناث
0.005*		0.94		قيمة P

* = فرق احصائي معنوي

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الدراسة التي اجريت في جمهورية مصر العربية من قبل Kardy وآخرون (2019) هدفت تلك الدراسة تقييم الحالة المناعية لنظام المتمم ودوره في أمراضية مرض البهاق وكانت نتائج تلك الدراسة زيادة في تركيز C3 بشكل معنوي في مصل مرضى البهاق مقارنة بمجموعة الاصحاء بينما الزيادة الحاصلة في تركيز C4 في مصل مرضى البهاق هي زيادة غير معنوية Non-significant differences اذ انها قورنت مع مجموعة الاصحاء وان هنالك ترابطاً ايجابياً معنوياً بين اعمار المرضى و C3 و C4 .

بينما في دراسة Xianfens وآخرون (2015) التي شملت الفئة العمرية المحصورة ما بين 2-19 سنة وجميعهم مصابون بمرض البهاق ان الزيادة الحاصلة في تركيز C3 في مصل المرضى كانت ذات فرق غير معنوي مقارنة بمجموعة الاصحاء بينما C4 انخفض تركيزه بشكل معنوي في مصل مجموعة المرضى مقارنة بالاصحاء .

لاحظ Farroki وآخرون (2005) ان تركيز كل من C3 و C4 في مصل مرضى البهاق قد انخفض في 25% من المرضى وبشكل معنوي مقارنة بمجموعة الاصحاء .

ان ارتفاع تركيز C3 بشكل ذي دلالة احصائية في مصل مرضى البهاق وفي الوقت نفسه في حالة C4 كانت الزيادة غير معنوية مقارنة بمجموعة الاصحاء وهذا مما يدل على ان المتمم يقوم بتحليل الخلايا الصبغية Complement-mediated lysis of melanocytes ومن ثم يؤدي دوراً حيوياً في امراضية البهاق (Veneker وآخرون، 1999). اما الباحث Singh وآخرون (2012) وجد في

دراسة على مرضى البهاق وبمختلف الاعمار ذكوراً وإناثاً وجد انخفاضاً معنوياً في مستويات C3 و C4 مقارنة مع الاصحاء . بينما الباحث (Gul وآخرون (2007) وجد قيم ال C3 و C4 في مصول مرضى البهاق ضمن الحدود الطبيعية مقارنة بمجموعة السيطرة .

ان هذه الاختلافات في النتائج تدعم القول من ان زيادة تردد frequency للجينات المختلفة التي تشفر لنظام المتمم complement system في مرضى البهاق تؤدي الى انحرافات غير طبيعية في هذا النظام (Venneker وآخرون ، 1992) .

4-1-8-3 قياس تركيز IL-10 في مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء

يبين جدول (4-12) ان تركيز IL-10 في مصول مرضى البهاق كان اقل من تركيزه في مصول مجموعة الاصحاء اذ كان المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري في مجموعة المرضى $(135.77 \pm 72.40$ و 178.50 ± 329.33 Pg/ ml في مجموعة الاصحاء وهذه الانخفاض في التركيز كان معنوياً اذ كانت قيمة $P = 0.001$ اما على مستوى الجنس يوضح الجدول (4 - 13) ان تركيز البين الابيضاضي 10 في الاناث اعلى مما هو في الذكور 76.41 ± 138.64 و 70.18 ± 133.32 على التوالي وكانت الزيادة غير معنوية اذ ان قيمة $P = 0.799$.

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Ala وآخرون (2015) فقد انخفض مستوى IL-10 في مصول مرضى البهاق مقارنة بمجموعة السيطرة وهذا ما يدعو الى زيادة حدة الالتهاب inflammation في هؤلاء المرضى كون ان IL-10 يعد من الحركيات الخلوية المضادة للالتهاب .

مما يعزز ذلك ما جاء في دراسة Moore وآخرون (2001) من ان IL-10 يعد منظماً قوياً potent regulator للاستجابة المناعية المضادة للالتهاب من خلال تنظيم الحركيات الخلوية الاخرى التي تنتج بوساطة الخلايا التائية المساعدة Th1 والخلايا الملتزمة macrophages .

من جانب اخر اشارت دراسة في عام 2012 الى ان تركيز IL-10 قد انخفض في مرضى البهاق الفعال active وهذا الانخفاض يدل على ان قلة دور الحركيات الخلوية التي تنتجها الخلايا التائية المساعدة Th2 في امراضية البهاق وبالتالي انعكس ذلك على وظيفة وتكاثر Function and Proliferation للخلايا التائية المنظمة (T.regulatory cells Tregs) وكل ذلك مرتبط في انخفاض في تركيز IL-10 في مرضى البهاق (Erf, Shi, 2012) .

في دراسة اجريت على مرضى البهاق بعد استخدامهم بعض العلاجات الخاصة بالآفات الجلدية جاء في نتائج تلك الدراسات ان زيادة تركيز IL-10 قد تكون هي المسؤولة عن استجابة هؤلاء المرضى لهذه العلاجات المستخدمة وذلك من خلال ملاحظة اعادة عملية التصبغ repigmentation process في الآفات التي حصل بها موت الخلايا الصبغية وهذا مما قد يعزز من ان الزيادة في انتاج IL-10 عمل كحركي خلوي مثبط للمناعة immunosuppressive cytokine ومن ثم تثبيط عملية تحطيم الخلايا الصبغية (Taher وآخرون 2009 و Tembhre وآخرون 2003) .

وقد أوضحت دراسة اجريت في الهند ان تركيز IL-10 قد انخفض في مصول مرضى البهاق اما كما انترفيرون قد ارتفع تركيزه وكذلك ان نسبة تركيز كما انترفيرون الى نسبة IL-10 اختلفت بشكل معنوي وكما هو الحال في مجموعة السيطرة فضلا عن ذلك ان تركيز الكاما انترفيرون مقارنة مع نسبة كما انترفيرون الى نسبة IL-10 تغيرت معنويا وهذه التغيرات ارتبطت مع الحالة السريرية وحالة المرض المستقرة disease stability والعادات الاجتماعية Social habits مثل التدخين smoking وتعاطي الكحول alcohol consumption وهذا الارتباط بين هذين الحركيين الخلويين كان في مجموعة المرضى فقط وليس في مجموعة السيطرة (Ala وآخرون 2015) .

من جانب اخر لم تتوافق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراستين اجريتا حول بعض الحركات الخلوية منها IL-10 اذ بينت نتائج تلك الدراسة ارتفاع مستوى IL-10 في دم وانسجة مرضى البهاق الخاضعين للدراسة وبينت تلك الدراسات أيضا ان مرض البهاق له علاقة بالخلايا التائية المساعدة Th1-related disease . (Taher وآخرون 2009 و Speeckaert وآخرون 2015) . الزيادة في IL-10 الذي هو بمثابة بين ابيضاضي مضاد للالتهاب تعمل على السيطرة والتحكم في نشاطات الحركي الخلوي الموالي للالتهاب الذي تصب نشاطاته في تحطيم الخلايا الصبغية (Erf, Shi , 2012) .

جدول (4-12) قياس تركيز IL-10 في مصول مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء

مجموعتي الدراسة	العدد	Mean	S.D
المرضى	50	135.77	72.40
الاصحاء	39	329.33	178.50
P-Value	Sig 0.001		

جدول (4-13) قياس تركيز IL-10 في مصل مرضى البهاق بحسب الجنس

الجنس	العدد	Mean	S.D
ذكور	27	133.32	70.18
اناث	23	138.64	76.41
المجموع	50		

قيمة $P = 0.799$ غير معنوي

4-8-1-4 قياس تركيز IL-6 في مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء

يوضح الجدول (4 - 14) زيادة تركيز IL-6 في مصل مرضى البهاق عما هو عليه في مصل مجموعة الاصحاء وهذه الزيادة كانت غير معنوية اذ ان قيمة $P=0.222$ وكان المتوسط + الانحراف القياسي لمجموعة المرضى 118.66 ± 61.16 ومجموعة الاصحاء 104.90 ± 37.91 Pg/ml اما على مستوى الجنس يبين الجدول (4 - 15) ان تركيز IL-6 في الاناث اكثر مما هو في الذكور 124.18 ± 66.33 و 113.96 ± 57.27 وهذه الزيادة لم تكن بفارق معنوي اذ كانت قيمة $P = 0.526$

وقد لاحظ Moretti وآخرون (2009) ان من بين الحركات الخلوية المولدة للالتهاب هو IL-6 الذي يعمل على تثبيط عملية توليد الخلايا الصبغية Inhibition of melanogenesis وما اكد ذلك ما جاء في دراسة (Cruz وآخرون 2011) من ان زيادة تعبير IL-6 له تأثير تثبيطي على عملية التصبغ في مرضى البهاق , وقد سبق ذلك ما أوضحته نتائج الباحث Tu وآخرون (2003) من ان مستوى IL-6 قد ارتفع ارتفاعا معنويا في مرض البهاق وخاصة النوع العام Generalized مقارنة بمجموعة السيطرة , وان زيادة تركيز IL-6 وجدت في حالات الالتهاب الموضعي local inflammation الذي يسببه مرض البهاق (Namazi وآخرون 2008) .

ان عدم التوازن imbalance في الحركات الخلوية المشتقة من الخلايا المتقرنة keratinocyte derived cytokine - مثل IL-6 ممكن ان يؤدي الى تعطيل حياة ووظيفة الخلايا الصبغية (Moretti وآخرون 2009) لذا تبين ان IL-6 له دور كبير في حصول الالتهاب والشد التأكسدي المعزز للتسمم الخلوي Oxidative stress - enhanced cytotoxicity الذي يقوم بتعطيل عمل كل

من الخلايا الصباغية والمتقرنة في مرضى البهاق (Tu وآخرون 2003) من جانب آخر اشار Manga وآخرون (2016) في دراسته الى ان IL-6 يقوم بتجنيد واستقدام recruit المكونات المناعية immune components الى الجلد ومن ثم تكون الخلايا الصباغية هدفاً للتخيط في جلد المصابين بمرض البهاق .

في دراسة بجامعة القصيم في منطقة بريدة لاحظ Farhan وآخرون (2014) ان IL-6 قد ازداد تركيزه في مصل مرضى البهاق مقارنة بمجموعة الاصحاء وكان بعض مرضى البهاق مصابين بداء السكري النوع الاول فأشار الباحث اعلاه ان IL-6 يلعب دوراً كبيراً في امراضية مرض البهاق في مرضى السكري النوع الاول Diabetes mellitus وهناك ترابط ايجابي Positive association بين IL-6 وداء السكري .

اما فيما يخص نوع البهاق بحسب انتشاره في الجسم أظهرت دراسة (Sushama وآخرون 2019) ان تركيز IL-6 قد ازداد في مصل مرضى البهاق وخاصة البهاق الموضعي localized والنوع العام Generalized وهذا الارتفاع في التركيز كان معنوياً مقارنة بمجموعة الاصحاء .

الحركات الخلوية المولية للالتهاب مثل IL-6 يسبب موتاً بنسبة 20% للخلايا الصباغية في حين ان IL-10 المضاد للالتهاب لا يؤثر على نمو هذه الخلايا ، جاء ذلك في دراسة اجريت في مدينة كوجورات في الهند من قبل (Singh وآخرون ، 2014) .

فضلاً عن ذلك بين Wung وآخرون (2005) الدور الذي يؤديه IL-6 في حالة زيادة تركيزه يعمل على زيادة تعبير expression لل 1 - intracellular adhesion molecule الموجودة على سطح الخلايا الصباغية مما يسبب زيادة التصاق الخلايا التائية T.cells مع الخلايا الصباغية وهذا مما يجعل هذه الخلايا اكثر عرضة واستعداداً للتخيط المناعي الذاتي autoimmune destruction من قبل خلايا الجهاز المناعي بينما اوضح الباحث Singh وآخرون (2012) تأثير IL-6 عندما يزداد تركيزه في مصل مرضى البهاق يؤدي دوراً كبيراً في انتاج التسمم الخلوي للخلايا الصباغية melanocyte cytotoxicity .

اشارت دراسة سابقة اجريت عام 1993 الى ان زيادة تركيز IL-6 تسبب زيادة الاتصال والتفاعل بين كريات الدم البيضاء Leukocyte والخلايا الصبغية leukocyte – melanocyte interaction وهذا التفاعل يؤدي الى تنشيط الخلايا البائية B.cells عديدة النسيلة Polyclonal B.cell activation وهذا بدوره يسبب في زيادة انتاج الأجسام المضادة الذاتية autoantibodies ومن ثم حصول عملية تدمير الخلايا الصبغية مناعيا immunological damage (1993 , Morris , Morelli) .

جدول (4-14) قياس تركيز IL-6 في مصل مرضى الربو ومجموعة الاصحاء

مجموعتي الدراسة	العدد	Mean	S.D
المرضى	50	118.66	61.16
الاصحاء	39	104.96	37.91
P-Value	0.222 n.s.		

N.S : غير معنوي

جدول (4-15) قياس تركيز IL-6 في مصل مرضى الربو بحسب الجنس

الجنس	العدد	Mean	S.D
ذكور	27	113.96	57.25
اناث	23	124.18	66.33
المجموع	50		

قيمة P = 0.526 غير معنوي

4-1-8-5 تركيز انترفيرون كاما IFN- γ في مجموعتي المرضى والاصحاء

يبين الجدول (4 - 16) ان تركيز انترفيرون كاما قد ارتفع في مصل مرضى الربو كما هو في مصل مجموعة الاصحاء وهذا الارتفاع في التركيز كان معنويا اذ كانت قيمة $P=0.001$ اما المتوسط $\pm$ الانحراف القياسي فكان للمرضى 32.64 ± 69.48 والاصحاء 13.13 ± 39.10 Pg/ml.

اما على مستوى الجنس يبين الجدول (4 - 17) ان تركيز انترفيرون كاما في الذكور اعلى مما هو في الاناث اذ كان متوسط $\pm$ الانحراف القياسي للذكور 70.46 ± 32.65 اما في الاناث 68.33 ± 33.13 وان هذه الزيادة في مستوى انترفيرون كاما كانت غير معنوية اذ كانت قيمة $P=0.821$.

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Ala وآخرون (2015) الذي اشار الى ان هنالك ارتفاعاً في تركيز انترفيرون كاما في مصول المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء ، وان هذه الزيادة قد تؤدي الى تحفيز عملية موت الخلايا الصباغية (Haung وآخرون 2002) .

ومما يدعم ذلك هو ما جاء في دراسة اجريت في عام 2002 اذ اشارت تلك الدراسة الى ان هنالك دليلاً على ان الحركات الخلوية ومنها انترفيرون كاما الذي تنتجه الخلايا اللمفاوية Lymphocytes والخلايا المتقرنة Keratinocytes لها دور في عملية ازالة الصبغة في مرضى البهاق فضلاً عن ذلك يحث الانترفيرون كاما على تحفيز عملية الموت الخلوي للخلايا الصباغية (Mortli وآخرون 2002) .

يعمل انترفيرون كاما المشتق من الخلايا التائية السمية Cytotoxic T.cell – derived IFN على حث موت الخلايا الصباغية apoptosis of melanocytes (Yang وآخرون 2015) من جانب اخر بين Rashighi وآخرون (2014) ان للانترفيرون كاما دوراً كبيراً في تطور progression مرض البهاق وكذلك يعمل على استدعاء الخلايا التائية autoreactive CD8+ T.cells الى الجلد من خلال الحث على انتاج الحركي CXCL10 Chemokine الذي يعمل بدوره على هجرة هذه الخلايا الى الجلد والبشرة ، وان الانترفيرون كاما ايضاً من نشاطاته هو ازالة اللون المرتبط بمرض البهاق Vitiligo associated depigmentation – ومن ثم تحطيم الخلايا الصباغية (Yang وآخرون 2015) .

مما يعزز دور الانترفيرون كاما في مرض البهاق ما اشارت اليه دراسة Azzolino وآخرون (2018) من ان هذا الحركي الخلوي يعمل على تشجيع وصول الخلايا التائية الى منطقة الجلد .

ينشط الانترفيرون كاما الخلايا المناعية وكذلك يعمل على حث معقد التوافق النسيجي الكبير MHC (major histocompatibility complex) وهذا الحث يعد مهماً في المرحلة الاخيرة من الاستجابة later stage of response فضلاً عن ذلك يؤدي هذا الحركي دوراً في تفعيل الخلايا

الالتهامية ويعمل كذلك على تثبيط نمو الخلايا ويهيئ لامكانية او قدح عملية الموت الخلوي triggering apoptosis (Green وآخرون 2017) .

بينما نتائج الدراسة الحالية لم تتوافق مع نتائج دراسة (Singh وآخرون 2012) التي بينت انخفاض مستوى انترفيرون كاما في مصول مرضى البهاق مقارنة مع تركيزه في مصول مجموعة الاصحاء جاء ذلك في دراسة على 80 مريضاً مصاب بمرض البهاق .

اشار Dwivedi وآخرون (2013) الى ان انترفيرون كاما يعمل بصورة غير مباشرة على زيادة تعبير جزيئات الالتصاق ما بين الخلايا (ICAM-I) التي يكون موقعها على الخلايا الصبغية مما يعزز عملية التصاق ومن ثم يؤدي الى ربط link بين الحركي الخلوي والخلايا التائية التي تتواسط عملية تحطيم الخلايا الصبغية في مرض البهاق .

جدول (4-16) قياس تركيز انترفيرون كاما في مصول مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء

مجموعتي الدراسة	العدد	Mean	S.D
المرضى	50	69.48	32.64
الاصحاء	39	39.10	13.13
P-Value	0.001 معنوي		

جدول (4-17) قياس تركيز انترفيرون كاما في مصول مرضى البهاق بحسب الجنس

الجنس	العدد	Mean	S.D
ذكور	27	70.46	32.65
اناث	23	68.33	33.13
المجموع	50		

قيمة $P = 0.821$ غير معنوي

تقوم الحركيات الخلوية بتنظيم استجابة المضيف Host للخمج infection والاستجابة المناعية والالتهاب والصدمة trauma فالحركيات الخلوية الموالية للالتهاب تعمل على تقاوم وزيادة حدة المرض ،

بينما الحركات الخلوية المضادة للالتهاب تعمل على التقليل من حدة الالتهاب وتحفز على الشفاء healing (Dinarello, 2007) .

ان عدم التوازن imbalance في انتاج الحركات الخلوية في منطقة آفات البهاق يؤدي الى تعطيل حياة ووظيفة الخلايا الصبغية في جلد المصاب بمرض البهاق فقد لوحظ تعبير عال المعنوية Significantly higher expression للحركات الخلوية مثل IL-6 و IL-10 و IFN في مرضى البهاق مقارنة بمجموعة الاصحاء لذلك فأن عدم التوازن في تراكيز هذه الحركات الخلوية السالفة الذكر يعمل على الاقل في عملية ازالة الصبغة في مرضى البهاق (Grimes وآخرون 2004) .

وقد لاحظ Singh وآخرون (2012) ان التغيير alteration في تراكيز بعض الحركات الخلوية المضادة والموالية للالتهاب كما هو الحال مع انترفيرون كما و IL-6 و IL-10 لها علاقة مع الاضطرابات المناعية الذاتية المختلفة Various autoimmune disorders

ان عدم وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية لدى المصابين بين مرضى البهاق بالنسبة لجنس المريض قد يعود ذلك الى اليات الدفاع المناعية Immunological defense mechanism لدى الجنسين اذ ان الاستجابة المناعية التي تحصل في جسم المريض قد تكون متشابهة الى حد ما بغض النظر عن جنس المريض وان التفاعل الذي يحصل داخل جسم المريض يؤدي الى تفعيل الخلايا المناعية المسؤولة عن الاستجابة المناعية في مصل المرضى المصابين بالبهاق ومن ثم اتضح ان الجنس لا يتأثر بمستويات الحركات الخلوية في الجسم (Mahkam وآخرون , 2014) .

4-1-8-6 قياس موجبية بروتين سي التفاعلي CRP في مرضى البهاق ومجموعة الاصحاء

يبين الجدول (4 - 18) والشكل (4-3) موجبية بروتين سي التفاعلي في مرضى البهاق ومجموعة السيطرة اذ تبين ان عدد مرضى البهاق الايجابيين لبروتين سي التفاعلي كان 7 ونسبة 14% اما السلبيين فكان عددهم 43 ونسبة 86% بينما في مجموعة الاصحاء كان العدد بالنسبة للايجابيين 6 ونسبة 15% والسلبيين 94 ونسبة 85% يتبين من خلال نتائج الدراسة الحالية ان CRP لن يتأثر تركيزه في مرضى البهاق وهذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة (Namazi وآخرون 2018) من ان الالتهاب الموضعي local inflammation الذي يسببه مرض البهاق ليس له تأثير معنوي على مستوى

بروتين C التفاعلي insignificant effect of CRP مقارنة بمجموعة الاصحاء جاءت هذه الدراسة في جامعة العلوم الطبية في مدينة شیراز .

بينما مستوى CRP إذ ارتفع بشكل معنوي في مرضى البهاق النوع Generalized اعلى من الموضعي localized ومجموعة السيطرة (Solak وآخرون 2017) .

وقد لاحظ (2016, Naxmzafati, Ghaderi) ان CRP عال الحساسية قد ارتفع مستواه في مصول مرضى البهاق وانه مرتبط بشكل قوي مع البهاق النوع العام Generalized وهذا يفيد في تقييم فعالية مرض البهاق .

لا يتأثر تركيز بروتين سي التفاعلي في حالة الالتهاب الموضعي local inflammation الذي يسببه مرض البهاق في حين يزداد تركيز IL-6 في حالة الالتهاب هذه (Namazi وآخرون 2018) .

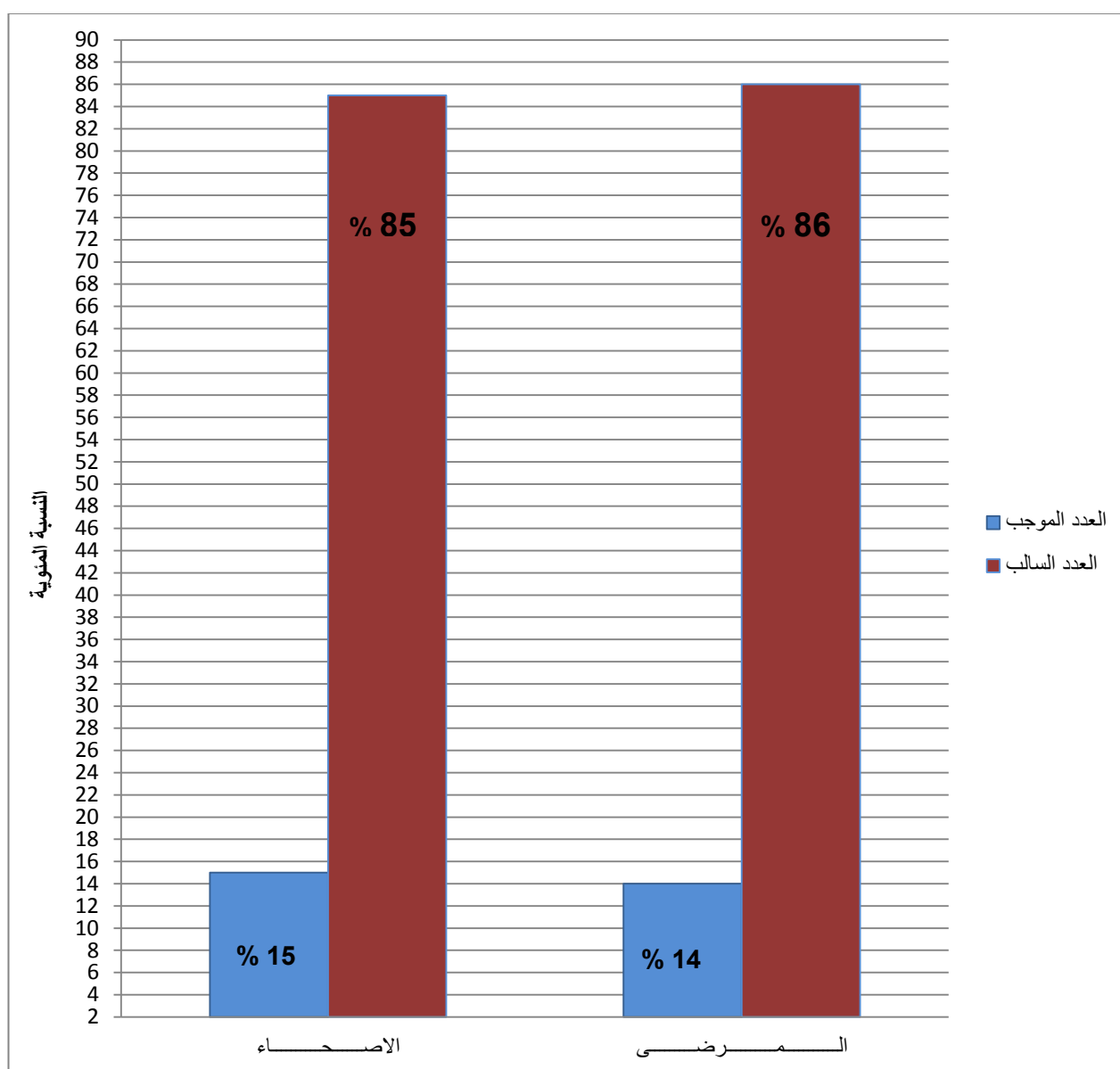
يؤدي CRP دوراً مهماً وذلك عن طريق ارتباطه بسطح الخلية البكتيرية والخلايا الميتة مع تنشيط عملية البلعمة التي تقوم بها الخلايا البلعمية (Kennelly وآخرون 2009) .

وكذلك يؤدي ال CRP دوراً كبيراً في المناعة الخلوية وذلك عن طريق ارتباطه بمستقبلات الخلايا البلعمية وتنشيطها فضلاً عن ذلك يقوم CRP بدور اساس ضد الالتهابات وذلك بواسطة ارتباطه بالخلايا العدلة Neutrophils وهكذا يظهر دوره في حث الاستجابة المناعية والتخلص من مسببات المرضية ومن الخلايا الميتة والدفاع ضد الاصابة بالمرض (Vdanakis, John 2001) .

اشار Hutchinson وآخرون (2000) الى ان CRP ينظم تركيزه IL-6 اذ يبدأ الكبد بإنتاجه بسرعة وبصورة تدريجية عند وجود منبه stimuli منها التهاب او تليف انسجه وعند انقطاع المنبه المسؤول عن زياده انتاج هذا البروتين بصوره كامله فانه تركيزه في المصل سينخفض الى المعدل الطبيعي تقريبا وهذا قد يفسر ايقاع مستوى ال CRP في مصول مرضى البهاق بنسبة قليله قد يكون معظم مرضى البهاق هم في حاله المرضى المزمنة وليس في الحالة الحادة التي تستوجب انتاج هذا البروتين .

جدول (4 - 18) عدد ونسبة موجبية فحص CRP لمجموعتي الدراسة

مجموعتي الدراسة		بروتين سي التفاعلي
الاصحاء	المرضى	
(%15)6	(%14)7	العدد الموجب
(%85)34	(%86)43	العدد السالب
(%100)40	(%100)50	المجموع الكلي



شكل (4-3) عدد ونسبة موجبية فحص CRP لمجموعتي الدراسة

4-1-8-7 علاقة مدة المرض بعدد المرضى

يبين جدول (4 - 19) مدة المرض منذ ظهور الاعراض على مرضى البهاق بالسنين ونسبتها المئوية اذ يلاحظ في الجدول ان مدة المرض البالغة اقل من 5 سنة كان عدد المرضى 29 ونسبة 58% تليها المدة من 6 - 10 سنة كانت نسبتها 20% واقل نسبة (4%) كانت في المدة من 26 - 30 سنة وكان هنالك فرق معنوي اذ بلغت قيمة $P=0.041$ توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة (Ali واخرون 2010) الذي جاء في دراسته ان معظم حالات cases مرض البهاق كانت ضمن مدة اقل من 5 سنة اذ كانت النسبة (70%) وبغض النظر عن جنس المريض المصاب وفي الوقت نفسه توافقت هذه النتائج مع نتائج دراسة الباحث (Martis واخرون 2002) .

بينما في دراسة (Ala واخرون 2015) في الهند كانت مدة التعرض للمرض تتراوح من 1 سنة الى 14 سنة وان معدل التعرض كان 3.1 - 4.2 سنة اذ ان النسبة بين انتفيريون كما : IL-10 مرتبطة بشكل ايجابي positive correlation مع مدة المرض duration of disease من جانب اخر اشار Hallaji واخرون (2012) في دراسته الى ان زيادة تأثير الحركي الخلوي الموالي للالتهاب جهازياً Systemic مرتبط مع زيادة مدة المرض ومما يدعم ذلك ان درجة الاستجابة المناعية للمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية لحالات الإصابة الحديثة recent بمرض البهاق قد ازدادت بنسبة اكبر مقارنة بالمدة الطويلة للمرض .

في الوقت نفسه لاحظ (Dwivedi واخرون 2013) ان نوع الحالة المرضية لها علاقة بتركيز بعض الحركات الخلوية فمثلاً ازداد تركيز انتفيريون كما في مصول مرضى البهاق في الحالة النشطة active اذا ما قورن تركيزه في حالة المرض المستقرة stable .

جدول (4 - 19) علاقة مدة المرض بعدد المرضى ونسبتها المئوية

النسبة المئوية	عدد المرضى	مدته المرض بالسنيين
58%	29	اقل من 5 سنه
20%	10	10-6
12%	6	15-11
0%	لا يوجد	20-16
0%	لا يوجد	25-21
4%	2	30-26
6%	3	اكثر من 30
100%	50	المجموع الكلي

قيمة $P = 0.041$ معنوية

الاستنتاجات Conclusions

نستنتج من الدراسة الحالية ما يأتي :-

- 1- ان اكثر الفئات العمرية تعرضاً للإصابة هي الفئة العمرية (10 - 20) سنة وقلها عرضة هي الفئة العمرية الأقل من 10 سنة .
- 2- هنالك ارتباط بين بعض امراض المناعة الذاتية (اضطرابات الغدة الدرقية وداء السكري النوع الأول مع الإصابة بمرض البهاق) .
- 3- هنالك علاقة بين الإصابة بمرض البهاق والتاريخ العائلي للمرض .
- 4- ان اكثر أنواع البهاق انتشاراً هو النوع العام Generalized وقلها النوع الشامل Universal .
- 5- اكثر أجزاء الجسم تعرضاً لمرض البهاق هي الأطراف (العليا والسفلى) وقلها الجذع Trunk .
- 6- ارتفع مستوى IgG بشكل معنوي اما IgM كان ارتفاعه غير معنوي في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء .
- 7- ارتفع مستوى C3 بشكل معنوي اما C4 ارتفاعه كان غير معنوي في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء .
- 8- انخفض تركيز IL - 10 بشكل معنوي في المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء .
- 9- ارتفع IL - 6 كان غير معنوي في المرضى بمجموعة الاصحاء .
- 10- ازداد تركيز انترفيرون كاما بشكل معنوي في المرضى مقارنة بالاصحاء .
- 11- برتين C التفاعلي ليس له تأثير بوجود مرض البهاق .
- 12- علاقة مدة المرض بعدد المرضى كان الأعلى في الفئة الأقل من 5 سنة .

Recommendations التوصيات

- 1- دراسة مستفيضة للعلاقة بين مرض البهاق وامراض مناعية أخرى والتحري عن اضرار المناعة الذاتية الخاصة بالجزء المصاب .
- 2- دراسة حول دور الشد التأكسدي في ظهور وتطور مرض البهاق مع دراسة علاقة بعض الحركات الأخرى ذات العلاقة .
- 3- دراسة علاقة مرض البهاق ببعض الامراض الجلدية الفطرية .
- 4- دراسة نسيجية لمختلف الآفات الجلدية والتحري عن أنواع الخلايا الالتهابية والمناعية في هذه الآفات .
- 5- دراسة مايكروبايولوجية حول أنواع البكتريا الهوائية واللاهوائية في الآفات الجلدية .
- 6- دراسة تأثير النقص الغذائي في حصول مرض البهاق .
- 7- دراسة معمقة حول علاقة مرض البهاق بالامراض المناعية الذاتية مثل داء السكري النوع الاول والتهاب الغدة الدرقية وغيرها .

المصادر العربية

❖ القرآن الكريم

- شعلان ، نهاد كامل . (2011) مدى انتشار اضرار فايروس التهاب الكبد نمط (ج) بين المرضى المصابين ببعض الامراض الجلدية غير المعدية في محافظة ديالى ، رسالة ماجستير ، جامعة ديالى ، كلية التربية للعلوم الصوفية .
- طالب تهناني و عبيد انعام مجيد و ضاري ميسون كريم ، الالم النفسي لدى المصابين بالامراض المناعية الجلدية (البهاق – الثعلبة) ، وزارة التعليم العالي والبحث العلمي / مركز البحوث النفسية . العدد (28) .

• المصادر الأجنبية

- Abdul Hussain , H. M. (1987) . Morbidity rates of skin disease in Baghdad city . Diploma Thesis , University of Baghdad , Iraq .
- Abu Tahir M , Pramed K , Ansari SH , Ali J (2010) . Current remedies for vitiligo . Autoimmune Rev 9 : 516 – 520 .
- Agarwal S , Gupta S , Ojha A , Sinha R (2013). Childhood vitiligo : clinicoepidermiologic profile of 268 children from the Kumaun region of Uttarakhand , India . Pediatr Dermatol . 30 (3) : 348 – 353
- Al– Mutairi , N and Al– Sharma , A . (2006) , Profile of vitiligo Farwaniya region in Kuwait . Dept of Dermatology , Farwainya Hospital , Kuwait Med . J , 38(2) : 128 – 131 .
- Ala Y , Pasha MK , Rao RN , Komaravalli PL , Jahan P , (2015) . Association of INF – : IL – 10 cytokine ratio with non–segmental vitiligo pathogenesis . Autoimmune Dis . ; 423490
- AlDabbagh , I . H . Mahmood , N . A . J . AlSabbagh , S . M . and Tark , M . T . (1988) . Reference Values For Serum Immunological In Mosul . Ann . Coll . Med . Mosul , 16 : 220 – 226.
- Ali R , Ahsan MS , Azad MA , Ullah MA , Bari W , Islam SN , (2010). Immunoglobulin levels of vitiligo patients . Pak J Pharm Sci 23 : 97 – 102.

- Al_Issa , Yasser AbdulHussein , AlHamamy , Hyder R . and Hasan Hathama R azooki (2015) . Evaluation the effect of NB_UVB Phototherapy on thyroid functi on in sera of Vitiligo patients . Iraqi National Journal of Chemistry 15 (2)
- Al-khateeb A , Fain PR , Thody A , Bennett DC and Spritz RA (2003) . " Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their relatives . " Pigment Cell Res 16 : 208 – 214 .
- Al-Mendalawi , M. D. and Ibrahim , J. G.(2012) . Pattern of dermatoses in Iraqi children . EMHJ , 18(4) : 365 – 371 .
- Al-Mubarak , L .; Al-Mohonna , H , Al-Issa , A .; Monzer , I. ; Sanjeev , V. Muleker . (2011) . Quality of Life in Saudi Vitiligo Patients . Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery , Volume 4 , Issue 1.
- Al_Qayssi M. Hussain (2016) . Prevalence of Vitiligo in Baquba City . Diyala Jo urnal of Medicine Vol.10 , Issue 2.
- Al-Shobaili HA , Rasheed Z (2015) . Oxidized thyrosinase : A possible antigenic stimulus for non– segmental vitiligo autoantibodies . J Dermatol Sci. 79(3) : 203 – 213 .
- Attwa Enayat , Nodal Ahmed , Khater Mohamed H ., Gharib Khaled and Khalifa Ngiaa . (2019) . Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Zagazig Uni versity hospitals Sharkia Governate , Egypt . Journal of Pigmentary Disorders Volume 2 . issue 1 . 1000 154.
- Augustin , M , Kruger K , Radtke MA , Schwiapl 1 , and Reich K . (2008) . Disease Severity . Quality of life and Health care in plaque – Type Psoriasis : a Multicenter Cross – Sectional Study in Germany . Dermatology , 216 (4) : 366 – 372.
- AZZolino V. N. , Strassner J. Richmond J.M and Harris J. E (2018) . 104 IFN and Fas ligand are required for melanocyte destruction in a mouse model of viti ligo . Journal of investigative Dermatology page S 18.
- Behl , P. N., Aggawal , A. and Srivastava , G. (2003) . Vitiligo . Pages 238 – 241 in P. N. Bahl and G . Srivastava editors Practice of Dermatology , 9th Ed. CBS Publishers , New Delhi , India .

- Ben Menachem–Zidon, O.; Avital, A.; Ben–Menachem , Y, and Yirmiya , Y. (2010). Astrocytes support hippocampal dependent memory and long –term potentiation via interleukin –1 signaling . Brain . Behav. Immune . 25 (5) . pp: 1008–1016.
- Benjamini, E.; Coico, R. and Sunshine, G. (2000). Immunology A short Course, 4th (Ed). A John Wiley and Sons, Inc. New York : 500.
- Bickers RD , Ather M . Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease . J Invest Dermatol (2006) 126 : 2565 – 75.
- Borghesi, L. and Milcarek , C . (2006). From B cell to plasma cell : regulation of V(D) j recombination and antibody secretion Immunol.Res. 36 (3). pp : 27–32.
- Brooks , G. F., Carroll , K. C., Butel , J. S., Morse , S. A. and Mietzner , T. A. (2013) . Jawetz , Melnick , and Adelberg's . Medical Microbiology , 26th Ed . McGraw – Hill , New York , USA . 135 .
- Burmester, G. M. D. and Pezzutto, A. M. D.(2003). Color atlas of immunology. Gramlich,Pliezhausen : 26–30.
- Burns , D. A., Breathnach , N. H., Cox , N, and Griffiths , C (2010) . Rook's Textbook of Dermatology , 8th Ed . Blackwell Publishing , New York , USA . 2924 – 2970 .
- Canton I , Akhtar S , Gavalas NG , Gawkrödger DJ , Blomhoff A , Watson PF et al (2005) A single – nucleotide polymorphism in the gene encoding lymphoid protein tyrosine phosphatase (PTPN22) confers susceptibility to generalized vitiligo . Genes Immune 6 : 584 – 587.
- Casp CB , She JX , McCormack WT (2002) Genetic association of the catalase gene (CAT) with vitiligo susceptibility . Pigment Cell Res 15 : 62 – 66 .
- Choi S , Kim DY , Whang SH , Lee JH , Hann SK and Shin YJ (2010) . " Quality of life and psychological adaptation of Korean adolescents with vitiligo . " J Eur Acad Dermatol Venereol 24 : 524 – 529 .
- Christophers E . (2001) . Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum . clin Exp Dermatol , 26 : 314–320

- Crook , M. (2006) . Clinical chemistry and metabolic disorder . 7th ed . , Hodder Arnold , pp : 280 .
- Cruzytek , K., Pietowska , J . and Spiewak , R. (2007) . Vitiligo induced by druge : a meta – analysis of reported cases . EAACI , 62(2) : 447 .
- Culley , F.J.; Bodman– Smith , K.B.; Fergoson , M.A.J.; Nikolaev , A.V.; Shantilal and Raynes , J.G. (2000) . C–reactive protein binds to phosphorylated carbohydrates . Glycobiology Journal . 10(1) : 59 – 65.
- DeFrancesco , V.; Stinco , G.; Laspina , S.; Elena , M.; Purlangeli , M.; Mariuzz , L., and Patrone , P.(2008) . Immunohostochemical study before and after narrow – band (311) UVB treatment in vitiligo . Eur J dermatol, 18(3) : 292 .
- Desai, P. (2007) . Cytokines in obstetrics and gynecology . J.; Obstretics and Gynecol ., India . 57(3):205–209.
- Dinarello CA. (2007) . Hospital review of cytokine . European Journal of Immunology .; 37 : S34 – S45 .
- Dogra S, Pasard D , Handa S, Kanwar AJ (2005) Late onset vitiligo : A study of 182 patients . In J Dermatol 44 : 193 – 196 .
- Dwivedi M. Laddha NC, Arora P, Marfatia YS, Bebum R. (2013) . Decreased regulatory T.cells and CD4+ / CD8+ ratio correlate with disease onset and progression in patients with generalized vitiligo pigment cell melanoma Res. 26: 586 – 91 .
- Ezzedine K , Eleftheriadou V , Whitton M , van Geel N (2015) Vitiligo Lancet 386 : 74 – 84 .
- Fakanya , W. M. and Tothil , I. E. (2014). Detection of the inflammation biomarker C–Reactive Protein in serum sample : towards an optiaml biosensor formula . Bio J; 2(1) : 340 –357
- Farag Azza Gabar , Marae Alaa Hassan , Habib Mona Salah Eldin Manfouz Re da Zakaria , Elnaidawy Nada Farag . (2017) IL_8 mRNA and Serum Level in Vitiligo Patients : A case Control study . Journal of Clinical and diagnostic Res earch Vol 11 (11) .

- Farrokhi S , Hojjat – Farsangi M , Noohpisheh MK , Tahmasbi R and Rezaei N (2005) . “ Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo . “ J Eur Aced Dermatol Venereol 19 : 706 – 711 .
- Fatani , M . I . AlSharif , S . H ., Alfif , K . A . Khan , A . S . , Hussien , W . A . and Banjar , A . A . (2014) . The clinical patterns of vitiligo hospital based study in Makkah region , Saudi Arabia Journal of Dermatology Surgery 18 , 17 – 21.
- Ford , E.S .; Giles , W .; Myers , G.; Rifai , N.; Ridker , P . and Mannino , D.(2003) . C–reactive protein concentration distribution among US children and young adults : Findings from the National Health and Nutrition examination survey . Clin. Chem., 49(8): 1353–57.
- Garcia Bermudez L , Juan pedro Justel perez , and Mansilla perez I . (2004) . Guias Clinicas en Atencion Primariq .
- Gelu–Simeon , M. and Didier , S. (2013). Role of cytokine levels in assessment of prognosis and post–treatment outcome in hepatocellular carcinoma. J. Hepatol . Int . 7:788–791.
- Ghaderi Raza and Nezafati Pouga (2016) . A New biomarker in patients with vitiligo : A case – control study . Moj immune – 3 (6) 00106 .
- Ghafourian , E., Ghafourian , S., SadeghiFard , N., Moheef R., Shokoohini Y, Nezamoteslami S ans Hamat R. A. (2014) Vitiligo : symptoms , pathogenesis and treatment . International Journal Of Immunopathology and Pharmacology V. 27 no . 4 . 485 – 489 .
- Goldsmith , L. A., Katz , S. I., Gilchrest , B. A., Paller , A. S., Leffell , D. J. and Wolff , k . (2012) . Vitiligo . Pages 617 – 847 in S. A. Birlea , R. A., Spritz and D. A. Norris , editors , Fitzpartric’s Dermatology in General Medicine , 8th Ed . McGraw – Hill , New York , USA .
- Gopal , K .; Raghu , G.R.R .; Hari , Y.K.K .; Appa Rao , MV . And Vasudev P.S . (2007) . Apart of a systemic autoimmune process . V : 73 Issne : 3 page : 162 – 165.

- Grabel, Z., (2011) . Vitiligo : A literature review and analysis of variants in TYR gene in multiplex families . M.Sc, University of Florida , USA , 7 – 8 .
- Gratten C. (2004). Chronic urticarial : General principles and Management . in : Greaves MW , Kaplan AP , eds . Urticarial and Angioedema . New York : Marcel Dekker , 343 – 68 .
- Green DS , Young HA Valencia JC (2017). Current prospects of type II interferon gamma signaling and autoimmune . The Journal of Biological Chemistry . 292 : 13925 – 13933.
- Grimses PE , Morris R , Avaniss – Aghajani E , Soriano T , Meraz M , Metzger A (2004) Topical tacrolimus therapy for vitiligo : therapeutic responses and skin messenger RNA expression of pro-inflammatory cytokines . J Am Acad Dermatol 51 : 52 – 61.
- Gros , P. ; Milder , F . J and Janssen , B . J (2008) . Complement driven by conformational changes . Nat . Rev . Immunol . 8 . Pp : 48 – 58 .
- Halder , R. M. and Chappell , J. L. (2009) . Vitiligo update . Semin Cutan Med Surg , 28 (2) : 86 – 92 .
- Handa S and Dogra S (2003) . “ Epidemiology of childhood vitiligo : a study of 625 patients from north India . “ Padiator Dermatol 20 : 207 – 210 .
- Hann, S, and Nordlund , J.Nordlund (2000) . Vitiligo , a Monograph on the Basic and Clinical Science . Blackwell Publishing . New York , USA. 94 – 150 .
- Hassab , E.I., Naby , H. M., Alnaggar , M. R., Abdelhamid , M. F., Alsaïd , K., Al Shawadfy , E. M. and Elsaïe , M. L. (2015) . Study of human leukocyte antigen – CW in Egyptian patients with vitiligo . J Drugs Dermatol , 14 (4) : 359 – 364 .
- Huang CL , Nordlund JJ , Boissy R , (2002) . Vitiligo : A manifestation of apoptosis ? Am J Clin Dermatol .; 3(5) : 301 – 8 .
- Hutchison , W . L . koening , W .; Frohlich , M . Sund , M .; Lowe , G .; Pe pps , M . B . (2000) Immunoradiometric assay of circulating C reactive protein

- : age related values in the adult general population . Clin . Chem ., 46 (7): 934 – 38.
- Hyde, R.M. (2000). Immunology, 4th (Ed). Lippincott – Williams and Wilkins , New York : 23.
 - Ingle ,P. and Patel D. (2011). C–Reactive Protein in Various Disease Condition – An Overview. Asian J.Pharm . Clin. Res; 4(1) : 5–1 .
 - Ingodro V, Gentile C, Innazzone SS, Cusano F, Naldi L (2007) The 'Elitist' project : A dermo – epidemiologic study on a representative sample of young Italian males . Prevalence of selected pigmentary lesions . J Eur Acad Dermatol Venereol 21 : 1091 – 1096 .
 - Islam, L.N.; Hossain, M. and Shamim, H.Z.(2006). Complement mediated bactericidal activity and humoral immune response in type 2 diabetes mellitus .Int. J. Diab .Metab 14. Pp:92–97.
 - Jain , S. (2012) . Dermatology Illustrated Study Guide and Comprehensive Board Review . Springer , London , UK . 14 – 22 .
 - James E. Fitzpatrick , Joseph G. Morelli , (2007). DERMATOLOGY Secrets in color, Third Edition By Elsevier , Inc , China .
 - Janeway , C . A.; Travers P.; Walport , M , and Shlomchik , M . J . (2005) . The immune system in health and disease , 6th Ed . Garland Science Publishing , New York , USA.
 - Jayapal , V. (2007). Cytokine . In : Fundamental of medical immunology . 6th Ed . Jaypee Brothers Med. Publishers . LTD. P : 122–135.
 - Jensen JM and Proksch E (2009). “ The skin's barrier .” G Ital Dermatol Venereol 144 :689 –700 .
 - John , F. and Volanakis (2001) . Human C – reactive Protein expression , Structure and Function . Molec. Immunol. 38(3) ; 189 – 197 .
 - K. W. Moore, R. de Waal Malefyt , R. L. Coffman , and A. O'Garra, (2001) , "Interleukin – 10 and the interleukin – 10 receptor , " Annual Review of Immunology , vol . 19, pp . 683 – 765 .

- Kadry Dine M , Abdel Raheem Heba M . , Baz Heba N , and Salman Rania I . (2019) . Decreased Serum levels of Immunoglobulin M and Increased Complement 3 in Egyptian Vitiligo Patients . Egyptian journal of Dermatology and Venereology . Vol . 39 No . 1 .
- Kanwar AJ , Kumaran MS (2012). Childhood vitiligo : Treatment paradigms . Indian J Dermatol 57 : 466 – 74
- Kaplan, L. A. ; Amadeo, J. P. and Steven, C. K. (2003). Methods in clinical chemistry. 4th Ed. Mosby–U.S.A., pp113.
- Kaptoge, S.; Di Angelantonio , E.; Lowe, G.; Pepys, M.B. ; Thompson, S.G. and Collins, R. (2010). C–reactive protein concentration and risk of coronary heart disease , stroke , and risk of coronary heart disease , stroke and mortality : an individual Meta–analysis . Lancet ; 375:132–40.
- Kaur, K.; Dhingra , S. ; Slezak, J. ; Sharma, A. K. ; Bajaj, A. and Singal , P. K. (2009). Biology of TN–f and IL–10, and their imbalance in heart failure. Heart Failure Reviews, 14 : 113–123.
- Kelly , J . (2007) . Understanding the immune system how it works . National Institute of Allergy and infectious disease . NIH Publication : 07 – 54 .
- Kemp, H. C., Waterman , E. A. and Weetan , A. P. (2001) Immunological Pathomachanisms In Vitiligo . Exper Rec . Mol . Med , 3(20) : 1 –22 .
- kennelly , P.J; Murray , R.F ; Rodwell , V.W and Botham , K.M (2009) Harper's illustrated biochemistry .29th Ed. McGraw –Hill , Medi , pp : 818
- Khalifa , K . A.; Al Hadithi , T. S.; Al Lami . F. H, amd Al Diwan , J. K. (2010) . Prevalence of skin disorders among primary – school children in Baghdad governorate , Iraq . EMHJ , 16(2) : 209 – 213 .
- Kim, K. W.; Kim , B. M and Moon, H. W. (2015) . Role of C– reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. Arthritis Re.s Ther . 4. Pp 17 : 41
- Klaus Wolff , Richard Allen Johnson & Dick suurmond : (2005) Fitzpatrick's color Atlas & synopsis of clinical dermatolog , Fifth Editio , Mc Graw – Hill , New York .

- Koga , M , and Tango , T . (1988) . Clinical features and course of Type A and Type B vitiligo . Br J Dermatol . 118 (2) : 223 – 228 .
- Komiya, K.; Ishii, H.; Teramoto , S.H. ; Takahashi , O.; Eshima, N.; Yamaguchi , O.; Ebi, N.; Murakami , J.; Yamamoto , H . and Kadota , J. (2011). Diagnostic utility of C–reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema : a cross sectional study . Respiratory Res ; 12–83 .
- Korppi, M.; Laitinen, S.; Taskinen, T. and Nevalainen, A. (2003). Mold –specific immunoglobulin G antibodies in a Child population. Pediatr Allergy Immunol., 14(5): 371.
- Kroll TM , Bommasamy H, Boissy RE , Hernandez C , Nickoloff BJ , Mestril R and Le Poole IC (2005) . “ 4 – Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocyte to dendritic cell –mediated killing : relevance to vitiligo . “ J Invest Dermatol 124 : 798 – 806 .
- Kruger , C. (2012) . A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/ adolescents and adults . Int J Dermatol , 51(10) : 1206 – 1212 .
- Kruse , A.L.; Luebbbers , H.T. and Grätz , K.W. (2010) C–reactive protein levels with head and neck cancer. Head and Neck Oncology Journal . 2:21.
- Lacovelli P , Sinagra JL , Vidolin AP , Marenda S , Capitanio B , Leone G , (2005) , . Relevance of thyroiditis and of other autoimmune disease in children with vitiligo . Dermatology . ; 210 (1) : 26 – 30 .
- Laddha NC , Dwivedi M , Mansuri MS , Gani AR , Ansarullah M , Ramachandran AV , et al (2013). Vitiligo : Interplay between oxidative stress and immune system . Experimental Dermatology . 22 (4) : 245 – 50
- Laddha NC , Dwivedi M , Mansuri MS , Singh M , Gani AR , et al . (2014) Role of oxidative stress and autoimmunity in onset and progression of vitiligo . Exp Dermatol 23 : 352 – 353.
- Lanella Giannicola , Greco Antonio , Didona Dario , Didona Biagio , Granta Guido et al . (2015) . Vitiligo : Pathogenesis , Clinical Variants and treatment approaches . Journal homepage : www.elsevier.com/locate/autrev.

-
- Li P , Ma H , Han D , Mou K (2015) Interleukin – 33 affects cytokine production by keratinocytes in vitiligo . Clin Exp Dermatol 40 : 163 – 170 .
 - Li YL , Yu CL , Yu HS (2000). IgG anti – melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA – DR and intercellular adhesion molecule expression and an increase in interleukin – 8 release by melanocytes . J Invest Dermatol Dec 115 (6) : 969 – 73.
 - Liszewski , M . K . and Atkinson , J. H. (2015) . Complement regulator CD46 : genetic variants and disease associations . Liszewski and Atkinson Human Genomics . 9 . PP ; 7 .
 - Lotti , T. and Hercogova , J. (2004) . Vitiligo : problems and solutions . Marcel Dekker , New York , USA . 19 – 28 .
 - Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S (2008) Vitiligo : new and emerging treatments . Dermatol Ther 21 : 110 – 117 .
 - Lukinovic – Skuda , Vesna (2015) Autoimmune factor in the etiopathogenesis of vitiligo . MoJ Anatomy and physiology . Volume 1 Issue 3 .
 - Macdonald Hull , SP ., Wood , ML ., Hutchinson , PE . et al (2003) . Guidelines for management of alopecia areata . J . Dermatol . 149 : 692 – 699 .
 - Mancini , G.; Carbonara A. O. and Heremans , J. F. (1965) . Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion . Immunochem . 2(3) . Pp : 235 – 254 .
 - Manga Prashiella , Elbuluk Nada and Orlow Seth J . (2016) Recent advances in understanding vitiligo . F 1000 Research 5 (F 1000 Faculty Rev .) : 2234.
 - Martis J, Bhat R , Nadakishore B and Shetty JN (2002) . A Clinical Study on Vitiligo . Arch . Dermatol . Venerol . Leprot ., 68 : 92 – 93 .
 - Mittal , R .; Popli , R .; Jassal , J . and Kumar , D . (1994) . Immunological study in vitiligo and contact depigmentation . Indian J Dermatol Venereol Leprol . 60 (2) : 92 – 94.

-
- Mohkam , M.; Shabastani , G . and Kompani , F. (2014) Frequency of Massive proteinuria in childhood pyelone phritis and the response to antibiotic therapy J. Ped . Nephrology , Jan . 1 (3) Pp : 121 – 124 .
 - Morelli, J . G. and Norris , D. A. (1993) . Influence of inflammatory mediators and cytokines on human melanocyte function J Invest Dermatol , 100(2) : 19 – 22 .
 - Moretti , S., Fabbri , P., Baroni , G ., Berti , S., Bani , D., Berti , E., Nassini , R., Lotti , T., and Massi , D. (2009) . Keratinocyte dysfunction in vitiligo epidermis : cytokine microenvironment and correction to keratinocyte apoptosis Histol . Histopathol . 24 , 849 – 857
 - Moretti S , Spallanzani A , Amato L , Hautmann G , Gallerani I , et al . (2002) New insights into the pathogenesis of vitiligo : imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions . Pigment Cell Res 15 : 87 – 92.
 - Morlli JG , Norris DA (1993). Influence of inflammatory mediators and cytokines on human melanocyte function . J Invest Dermatol .; 100 : 191 – 5 . [PupMed] [Google Scholar] .
 - Mosher, D. B., Parrish , J. A. and Fitzpatrick, T. B. (1977) . Monobenzyl ether of hydroquinone : a retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature . Br J Dermatol , 97(6) : 669 – 679 .
 - Mraisi Abbas Ch . and Saleh . Talal . H . (2015) . Epidemiological study of Vitiligo disease at Misan province Journal of Babylon University / Pure and Applied Science No . (2) Vol . (23) .
 - Namazi , M.R., Nozari Farnoosh , and Ghohey Shi Hoda (2018) Serum levels of Hypersensitive _C_Reactive protein in Vitiligo Indian Dermatol Online J . 9 (1) : 53 – 54.
 - Nestle , F. O., DiMeglio , P ., Qin , J. Z. and Nickoloff , B. J. (2009) . Skin immune sentinels in health and disease . Nat Rev Immunol , 9(10) : 679 – 691 .

- Nicolaidou E , Antoniou C , Miniati A ,(2012). Childhood – and later – onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics . J Am Acad Dermatol . 66 (6) : 954 – 958 .
- Nordlund , J .J. and Lerner , A. B. (1982) . Vitiligo . It is important . Arch Dermatol , 118(1) : 5 – 8 .
- Nunes DH, Esser LM (2011) Vitiligo epidemiological profile and the association with thyroid disease . An Bras Dermatol 86 : 241 – 248 .
- Ongenae K , Van Geel N , Naeyaert JM (2003). Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo . Pigment Cell Res 16 : 90 – 100 , .
- Parasad , D .; Dogra , S . and Kanwar , A . (2003) Quality of life in patients with vitiligo . Health and quality of life out comes : 1 – 57 .
- Passeron T , Ortonne JP (2005). Physiopathology and genetics of vitiligo . J Autoimmune 25(S) : 63 – 68.
- Pepys , M.B . and Hirschfield , C. (2003) . C–reactive protein : critical update , J. Clin .Invest , 111 (12) : 1805–12.
- Platt, J.L. and Cascalho , M. (2015) IgM in the kidney : a multiple personality disorder Kidney International . 88. Pp : 439–441.
- Rashighi M, Agarwal P , Richmond JM, Harris TH , Dresser K , Su ME , (2014). CXCL 10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo . Sci Transl Med ; 6 : 223 .
- Rahman Razia and Hasija Yasha (2018) . Exploring Vitiligo Susceptibility and management : a brief review : Biomedical dermatology 2 : 20.
- Rana , Safia .; Ruchika , G .; Sompal , S .; Sandip , M.; Kusum , G.; and Madhur , K . (2010) . Localization of T – cell subsets in cutaneous lichen planus : An insight into pathogenetic mechanism . Vol 76 , p : 707 – 709
- Rashtak S , Pittelkow MR (2008) Skin involvement in systemic autoimmune diseases . Curr Dir Autoimmune 10 : 344 – 358 .
- Reghu, R., James , E., (2011) , Epidemiological profile and treatment pattern of vitiligo in a tertiary care teaching hospital . Int . J. Pharm . Pharm. Sci . 3(Suppi . 2) , 137 – 141 .

- Rezaei N , Gavalas NG , Weetman AP ,(2007). Autoimmunity as an etiological factor in vitiligo . J Eur Acad Dermatol Venereol 21 : 865 – 876.
- Rich, R. R., Fleisher , T.A., Sherer , W. T., Schroeder , H. W., Frew , A.J. and Weyand C.M. (2013) . Clinical Immunology Principles and Practice . 4th Ed. Elsevier , UK . 67 – 68 .
- Rocken , M ., Schaller , M., Sattler , E. and Burgdorf , W. (2012) . Color Atlas of Dermatology . Martin Elke . Walter Burgdorf . Thieme , New York , USA . 2 – 17 .
- Ronnblom L. (2016) . The impotence of the type 1 interferon system in autoimmunity . Clinical and Experimental Rheumatology . 34 : 21 – 24 .
- Ruiz – Argüelles A , Brito GJ , Reyes – Izquierdo P , Pérez – Romano B , Sánchez– Sosa S (2007). Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration . J Autoimmun Dec 29 (4) : 281 – 6.
- S. Sushama (2019) . Cytokine profile (IL–2 , IL–6 , IL–17 , IL–22 and TNF alpha) in vitiligo_ New insight into pathogenesis of disease . J . Cosmed Dermatol.
- Sabatos–Peyton C.A. Verhagen J., Wraith D.C.(2010) . Antigen –specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases . Curr. Opin. Immunol . 22, 609–615.
- Said, E.A.; Dupuy , F.P. ; Trautmann , L.; Zhang , Y.; shi , Y .; EL–Far , M.; Hill , B.J.; Noto , A.; Ancuta , P.; Perez , Y.; Fonseca , S.G.; Van Grevenynghe , J.; Boulassel ,M.R. Bruneau , J.; Shoukry,N.H. Routy, J.P.; Douek , D.C.; Haddad , E.K. and Sekaly R.P.(2010). Programmeddeath –1–induced interleukin–10 production by monocytes impairs CD4+ Tcell activation during HIV infection .Bat.Med.; 16(4) : 452–459 .
- Saleem Khawer and Azim Wanger (2016) . Association of Vitiligo with other Autoimmune Disorders . Diabetes Case Rep . an open access journal volume 1 . Issue 3 . 1000114 .

- Sangma , L. N. , Nath , J ., Bhagabati , D. (2015) . Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients : a study in a teaching hospital from north–East India . India . J Dermatol , 620(2) : 142 – 146 .
- Sarhan , D. , Mohammed , G. F., Gomaa , A. H. and Eyada , M. M. (2015). Female Genital Dialogues : Female Genital Self–Image , Sexual Dysfunction , and Quality of Life in Patients with Vitiligo with and Without Genital Affection . J Sex Marital Ther , 4 : 1 – 10 .
- Scheondorn, J.R. & Wilson, C.B. (2007). Regulation of interferon – gamma during innate and adaptive immune responses . Advances In Immunology , 96:41–101.
- Schmitz, M.L., Weber, A., Roxlau, T., Gaestel, M. and Kracht, M., (2011). Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in the function of inflammatory cytokines. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Molecular Cell Research, 1813(12), pp.2165–2175.
- Sehgal , V. N. (2004) : Vitiligo : Textbook of Clinical Dermatology , 4th Ed. Jaypee , New Delhi . 99 – 101 .
- Sehgal , V. N. and Srivastava , G (2007) . Vitiligo : compendium of clinico epidemiological features . Indian J Dermatol Venereol Leprol , 73 (3) : 149 – 156.
- Shah, H., Mehta, A., Astil, B., (2008) . Clinical and sociodemographic study of vitiligo . Indian J . Dermatol . Venereol . Leprol . 74 (6) . 701 .
- Shajil EM , Agrawal D , Vagadia K , Marfatia YS , Begum R (2006) Vitiligo : clinical profiles in Vadodara , Gujarat . Indian J of Dermatol 51 : 100 – 104.
- Shanker , D. K., Shashikala , K and Madala , R. (2012) . Clinical patterns of vitiligo and its associated co morbidities : A prospective controlled cross – sectional study in South India Dermatol Online J , 3(2) , 114 – 118 .
- Sharquie , K. E., and Elethawi , A. M. (2011) . Common Hypo–pigmented Skin Disorders in Baghdad Teaching hospital . Iraqi J . Comm. Med , 24 (3) .

- Sharquie , K. E.; Mehenna , S, H.; Naji, A. A, and Al–Azzawi , H. (2004) . Inflammatory changes in vitiligo : Stage I and II depigmentation . An J Dermatopathol , 26(2) : 108 – 112 .
- Sheth VM, Gunasekara NS , Silwal S, Qureshi AA (2015) Development and pilot testing of a vitiligo screening tool . Arch Dermatol Res 307 (1) : 31 – 38 .
- Shi F and Erf GF (2012). " INF– gamma, IL – 21 , and IL – 10 Co–Expression in Evolving Autoimmune Vitiligo Lesions of Smyth Line Chickens ." J Invest Dermatol 132 : 642 – 649 .
- Silva CMR, Pereira LB , Gontijo B , Ribeiro GB , (2007) . Vitiligo na infância : características clínicas e epidemiológicas . An Bras Dermatol .; 82 : 47 – 51 .
- Silverberg NB . (2015) . The Epidemiology of Vitiligo . Curr Dermatol Rep . ; 4 : 36 – 43 .
- Singh U , Singh S , Pandey SS (2012). Study of serum immunoglobulin levels : complements C3 and C4 in vitiligo patients in northern India . In Sabu A , Augustine A , eds . Prospects in Bioscience : Addressing the Issues . India : Springer . 111 – 115 .
- Singh Mala , Shoab Mansuri Mohammed , Laddha Naresh C , Dwivedi Mitesh , Marfatia Yogeshsand Begum and Rasheed unnisa (2014) In vitro effect of immune regulatory cytokines on vitiligo pathogenesis . BMC Genomics 15 : (suppl 2) : P39.
- Singh Suman , Singh Usta and Pandery (2012) . Serum concentration of IL _6 , IL _2 , TNF _alpha and IFN in Vitiligo patients . Indian Demratol 57 (1) : 12 – 14.
- Solak Berna , Dikicier Baher sevimll , Cosansu Nur Cihan and Erdem Teoman (2017) . Neutrophil to lymphocyte ratio in Patients with vitiligo . Adv . Dermatol Allergol XXXIV (5) 468 – 470..
- Sonja , P.; Verica , D ; Dragan , K . (2011) . Clinical features of vitiligo in children and adolescents Pediatrics Today ; 8(1) : 32 – 38 .

-
- Speeckaert R , Speechaert MM , van Geel N (2015) Why treatments do(n't) work in vitiligo : An auto-inflammatory perspective . Autoimmune Rev 14 : 332 – 340 .
 - Spritz RA (2008) The genetics of generalized vitiligo . Curr Dir Autoimmune 10 : 244 – 257.
 - Swaminathan , S. (2014). Role of interleukins in renal , cardiac and liver diseases . The Pharma Innovation Journal . 3(9) . Pp : 54 – 66 .
 - Taher ZA, Lauzon G, and Maguiness S, (2009) . Analysis of interleukin – 10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus . Br J Dermatol : 161 (3) : 654 – 9 .
 - Taieb , A. and Picardo , M. (2010) . Vitiligo . Springer Berlin Heidelberg , 26 – 247 .
 - Talaro, K. P. (2005). Immunization and Immune Assays In : Foundations in Microbiology Basic principles . Fifth edition , New York , McGraw Hill , pp : 490 – 491 .
 - Tambhre , M. K., Sharma , V. K., Sharma , A., Chattopadhyay , P . and Gupta , S. (2013) . T helper and regulatory T cell cytokine profile in active , stable and narrow band ultraviolet B treated generalized vitiligo . Clinica Chimica Acta , 424 : 27 – 32 .
 - Tariq Shatha F . and Hussien Talib A . (2016) . Study of the Immunological status of Iraqi Vitiligo Patients Baghdad Science Journal . Vol 13 (3)
 - Thandavan , T. ; Abraham , G. and Soundararajan , K .(2015) . Interleukin 6 Strongly Correlates with Malnutrition Inflammation Score and it is Strong Predictor for Mortality in Hemodialysis Patients . Urol . Nephrol . Open Access J . 2(2) . Pp : 2 – 3 .
 - Tu CX , Gu JS , Lin XR (2003) Increased interleukin – 6 and granulocyte – macrophages colony stimulating factor levels in the sera of patients with non – segmental vitiligo . J Dermatol Sci 31 : 73 – 78..

- Uglešić, B. ; Ljutić, D. and Lasić , D. (2015). Depression and Serum Interleukin – 6 levels in patients on dialysis . *Psychiatria Danubina* 27(2) . Pp : 168 – 173 .
- Ustun Ihsan , Seraslan Gamze , Gokce Cumali , Motor Sedut , Can Yasim , Inan Mehmet Ugur and Yilmaz Nigar (2014) . Investigation of Vitamin D levels in Patients with vitiligo vulgaris . *Acta Dermatovenerol Croat* . 22 (2) : 110 – 113.
- van den Boorn JG , Konijnenberg D , Dellemijn TA , van der Veen JP , Bos JD , Melief CJ , Vyth–Dreese FA and Luiten RM (2009) . " Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients . " *J Invest Dermatol* 29 : 2220 – 2232 .
- van den Wijngaard RM , Asghar SS , Pijnenborg AC , Tigges AJ, Westerhof W and Das PK (2002) . " Aberrant expression of complement regulatory proteins , membrane cofactor protein and decay accelerating factor , in the involved epidermis of patients with vitiligo . " *Br J Dermatol* 146 80 – 87 .
- Venneker GT, Westerhof W , de Vries IJ , Drayer NM, Wolthers BG, de Weal LP , Bos JD and Asghar SS (1992) . "Molecular heterogeneity of the fourth component of complement (C4) and its in vitiligo ." *J Invest Dermatol* 99 : 853 – 858
- Villalta, SA, Rinaldi C, Deng B, Liu G, Fedor B, Tidball JG.(2011). Interleukin–10 reduces the pathology of mdx muscular dystrophy by deactivating M1 macrophages and modulating macrophage phenotype . *Human Molecular Genetics* ; 20(4) :790–805.
- Weedon , D. (2010) . *Weedons skin pathology* , 3th Ed . Churchill Livingstone Elsevier , UK . 251 .
- Wolf, K., Johnson , R. A. and Saavedra , A. P. (2013) . *Fitzpatrick Color Atlas and Synopsis Of Clinical Dermatology* , 7th Ed . McGraw – Hill Education , New York , USA . 285 .

- Woolta , B .; Watzlawik , J . O . and Denic , A . (2013) . The road to remyelination in demyelating disease : current status and prospects for clinical treatment . Exp . Rev . Clinical . Immunol . 9 . Pp : 535 – 549 .
- Wung BS , Ni CW , Wang DL ,(2005) . ICAM – 1 induction by TNF alpha and IL – 6 is mediated by distinct pathways via Rac in endothelial cells . J Biomed Sci . ; 15 : 91 – 101 . [PubMed] [Google Scholar] .
- Xianfeny Cheng , Yuegen Jiang , Zhiyu Yin , Yan Yang , Xuesi Zeng . (2015) Pediatric Patients with Vitiligo in Eastern China : Abnormalities in 145 cases based on Thyroid Function tests and Immunological Findings Med . Sci . Monit . 21 : 3216 – 3221 .
- Xie P , Geohegan WD and Jordan RE (1991) . " Vitiligo autoantibodies . Studies of subclass distribution and complement activation . " J Invest Dermatol 96 : 627.
- Xue J L , Fan MW , Wang SZ , Chen X M , LiY , and Wang L . (2005) . A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in china . J oral patho med , 34 : 467 – 472.
- Yadav , S .; Upadhyay , A .; Bajaj , AK .; (2006) . Chronic urticarial : An overview . Indian J Dermatol . Volume : 51 Issue : 3 Page : 171 – 177 .
- Yang L, Wei Y , Sun Y , Shi W , Yang J , Zhu L , Li M . (2015). Interferon – gamma inhibits melanogenesis and induces apoptosis in melanocytes : a pivotal role of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in vitiligo . Acta Derm Venereol ; 95 : 669 – 657 .
- Yu HS , Chang KL , Yu CL , Li HF , Wu MT , Wu CS , Wu CS(1997) . Alterations in IL–6 , IL–8 , GM–CSF , TNF–alpha , and INF–gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo . J Invest. Dermatol. 108 (4) : 527 – 9.
- Z. Hallaji , M. Ghiasi , A. Eisazadeh , and M. Rayati Damavandi ,(2012) " Evaluation of the effect of disease duration in generalized vitiligo on its clinical response to narrowband ultraviolet B phototherapy ," Photo dermatology Photo immunology and Photo–medicine , vol . 28 , no . 3 , pp . 115 – 118 .

- Zailaie , M. Z. (2017) . Epidermal hydrogen peroxide is not increased in lesional and non – lesional skin of vitiligo . Arch . Dermatol . Res . 309 , 31 – 42 .
- Zayed , M., Eltahlawy , I.; Fathi , M. and Mashaly , H. (2014) . Risk factors of vitiligo among patients attending a tertiary care hospital . IPHF . 1 (3) : 18 – 21 .

ملحق رقم (1) استمارة استبيان

التسلسل	العوامل المؤثرة	الاجابة
1	العمر	
2	الجنس	
3	المهنة	
4	السكن	
5	الامراض المرافقة	
6	تناول العلاج ام لا	
7	موقع الاصابة	
8	تاريخ الاصابة	
9	التاريخ العائلي للمرض	
10	اضطرابات الغدة الدرقية	

ملحق رقم (2) تسهيل مهمة

وزارة الصحة / البيئة
دائرة صحة ديالى
مركز التدريب والتنمية البشرية
شعبة ادارة المعرفة والبحوث
العدد : ٢٤٨١٢

جمهورية العراق



التاريخ : ٢٠١٩ / ٩ / ٥

الى / جامعة ديالى / كلية التربية للعلوم الصرفة
م/ تسهيل مهمة

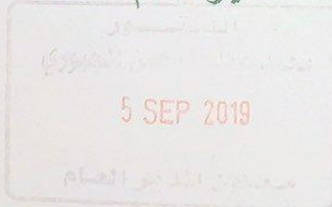
نهدىكم اخلص التحيات

استنادا الى كتابكم ذي العدد ٣٨٥٢ في ٢٠١٩/٩/٣ .
واستنادا لموافقة اللجنة العلمية للبحوث في ٢٠١٩/ ٩ / ٤ .
بخصوص تسهيل مهمة طالبة الماجستير / بتخصص علوم الحياة (داليا عباس عبود) في جامعة ديالى /
كلية التربية للعلوم الصرفة والذي تروم فيه انجاز بحثها الموسوم . (دراسة بعض العوامل المناعية في مرضى البهاق)

في دائرة صحة ديالى مستشفى بعقوبة التعليمي /الاستشارية ومختبر الصحة العامة .
نود اعلامكم بان لا مانع لدينا من تسهيل مهمة الباحثة على ان لا تتحمل دائرتنا اي تبعات مادية .
علماً انه تم استيفاء الاجور .

للتفضل بالاطلاع مع الاحترام...

الدكتور
علي حسين حسن التميمي
المدير العام



نسخة منه الى///

- مكتب السيد المدير العام ... للعلم مع الاحترام.
- مستشفى بعقوبة التعليمي ... يرجى تحديد مشرف علمي على البحث . مع الاحترام
- مختبر الصحة العامة ... يرجى تحديد مشرف علمي على البحث . مع الاحترام
- مركز التدريب والتنمية البشرية / شعبة ادارة المعرفة والبحوث للحفظ مع الاوليات .

لقاء / ٢٠١٩

ملحق رقم (3)



قياس مستوى تركيز (IgG) بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد لمجموعي الدراسة .



قياس مستوى تركيز (IgM) بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد لمجموعي الدراسة .

ملحق رقم (4)



قياس مستوى تركيز (C3) بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد لمجموعتي الدراسة .



قياس مستوى تركيز (C4) بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد لمجموعتي الدراسة .

Summary

The current study was conducted at teaching Baquba Hospital from September 2019 to February 2020 .

The study aimed to detect on some immunological parameters for Vitiligo patients in Baquba City Diyala province , such IL – 10 , IL – 6 and INF – by Enzyme – linked Immunosorbent Assay (ELISA) and IgM and IgG immunoglobulins and C3 and C4 complement components by single Radio immunodiffusion and C–reactive protein (CRP) levels in sera of study groups .

Fifteen blood samples were collected from Vitiligo patients after diagnosis by skin specialist , the number of males 27 (54%) and females 23 (46%) , and 40 as control 20 male and 20 female .

The results showed the average of patients age was 26.920 years , and the (10 – 20) age group was higher percentage of infection with vitiligo (46%) while less than 10 years age group percentage of infection was (4%) .

The family history was 32% while autoimmune disease associated with vitiligo was (4%) for Diabetic mellitus type – 1 and (2%) thyroid disorders .

The results according to distribution of vitiligo lesion were Generalized (56%) , localized (35%) and universal (10%) .

The study revealed that higher percentage of infection in Limbs (higher and lower) was (48.4%) while the Face and Neck was (27.4%) .

The Immunological study showed the level of IgG in patients sora was higher (significantly) comparing with control group (1511.572 , 1220.424) mg/dl .

While IgM level the rising in patients sera was non significant when comparing with control (101.351± 182.54 , 178.510 ± 92.000) mg/dl respectively .

The C3 levels showed significant increasing in patients comparing with control (166.622 ± 56.862) mg/dl respectively . The C4 concentration was non – significant compared to the healthy group (41.706 ± 19.428 , 40.17 ± 13.289) mg/dl respectively .

The results of cytokine levels showed significantly reducing of IL – 10 level in patients comparing with control group (135.77 ± 72.40 , 329.33 ± 178.50) Pg/ml respectively .

While IL – 6 level showed non – significant increasing comparing with control (118.66 ± 61.16 , 104.96 ± 37.91) Pg/ml respectively .

The INF – level was significantly increasing in patients sera comparing with control (69.48 ± 32.64 , 39.10 ± 13.13) Pg/ml respectively .

The results of C–reactive protein was the percentage of positivity (14%) in patients while in control was (15%) .

The results of relationship of disease duration with number of patients showed that the duration of disease (less than 5 years) was higher 29 patients (58%) and the lower percentage (4%) at (26 – 30) years and this difference was significantly .

Ministry of Higher Education
& Scientific Research University Diyala
College of Education for Pure Science
Department of Biology



Study of some immunological parameters and factors affecting patients with vitiligo in Baqubah city

A thesis

Submitted to the Council of College of Education for Pure Science/Diyala
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master
of Science in Biology

By

Dalia Abbas Abood Farhan AL-Dulaimi

B. Sc. Biology 2016- 2017

Supervised by

Assist. Prof. Dr.

Maha Falih Nazzal

June 2020 A.D

Muharram 1442. H