



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

دراسة مقارنة للترابط بين أليلات معقد التوافق النسيجي الصنف
الثاني MHC-classII وقابلية الإصابة والاستجابة المناعية في
داء المقوسات في محافظتي أربيل وديالى / العراق

إطروحة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة في جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة

من قبل

زينة عبد المنعم عبد الرزاق الدوري

بكالوريوس علوم الحياة 2001/ جامعة بغداد

ماجستير علوم حياة 2014/ جامعة ديالى

بإشراف

أ.د. عبد اللطيف مولان

أ.د. نغم ياسين البياتي

تشرين الثاني 2020م

ربيع الأول 1442هـ

اقرار المشرفين

نشهد بأن إعداد هذه الاطروحة الموسومة (دراسة مقارنة للترابط بين أليات معقد التوافق النسيجي
الصنف الثاني MHC-classII وقابلية الاصابة والاستجابة المناعية في داء المقوسات في
محافظتي أربيل وديالى / العراق) التي قدمت من قبل الطالبة (زينة عبد المنعم عبد الرزاق) قد جرت
تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل
درجة الدكتوراه في علوم الحياة.

التوقيع:

المشرف: أ.د. نغم ياسين كاظم

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة ديالى

التاريخ: 2020/11/3

التوقيع:

المشرف: أ.د. عبد اللطيف مولان محمد

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

كلية العلوم /جامعة ديالى

التاريخ: 2020/11/3

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناءً على التوصيات المتوافرة نرشح هذه الاطروحة للمناقشة

التوقيع:

رئيس القسم: أ.م. د. ذكري عطا ابراهيم

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

رئيس قسم علوم الحياة

التاريخ: 2020/11/3

إقرار المقوم اللغوي

أشهد ان هذه الاطروحة الموسومة (دراسة مقارنة للترابط بين أليات معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني MHC-classII وقابلية الإصابة والاستجابة المناعية في داء المقوسات في محافظتي أربيل وديالى / العراق) التي قدمت من قبل الطالبة (زينة عبد المنعم عبد الرزاق) قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية، وصُحِّح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية، وبذلك اصبحت الاطروحة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. علاء حسين عليوي

اللقب العلمي: أستاذ مساعد دكتور

التاريخ: 2021/1/23

إقرار المقوم العلمي

أشهد ان هذه الأطروحة الموسومة (دراسة مقارنة للترابط بين أليات معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني MHC-classII وقابلية الإصابة والاستجابة المناعية في داء المقوسات في محافظتي أربيل وديالى / العراق) التي قدمت من قبل الطالبة (زينة عبد المنعم عبد الرزاق) قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية، وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. اسراء قاسم صالح

اللقب العلمي: أستاذ مساعد دكتور

التاريخ : 2021/1/23

إقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة الموقعين ادناه نشهد بأننا اطلعنا على الاطروحة الموسومة (دراسة مقارنة للترابط بين أليلات معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني MHC-classII وقابلية الإصابة والاستجابة المناعية في داء المقوسات في محافظتي أربيل وديالى / العراق) وقد ناقشنا الطالبة (زينة عبد المنعم عبد الرزاق) في محتوياتها ووجدنا انها مستوفية بالقبول بدرجة (امتياز) لنيل درجة الدكتوراه في علوم الحياة.

رئيس اللجنة:

التوقيع:

الاسم: أ.د. عباس عبود فرحان

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

جامعة: ديالى / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2021/ 3 /1

عضو لجنة مناقشة:

التوقيع:

الاسم: أ.د. أحمد خضير الحميري

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

جامعة: بابل / كلية العلوم للبنات

التاريخ: 2021/ 3 /1

عضو لجنة مناقشة:

التوقيع:

الاسم: أ.د. عباس محمد فرج

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

جامعة: هوليير الطبية/ كلية الصيدلة

التاريخ: 2021/ 3 /1

عضو لجنة مناقشة:

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. علي حافظ عباس

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

جامعة: بغداد/ كلية العلوم/ وحدة

الأبحاث البايولوجية

التاريخ: 2021/ 3 /1

عضو لجنة مناقشة:

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. ابتسام بداي حسان

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد دكتور

جامعة: ديالى/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2021/ 3 /1

عضواً ومشرفاً:

التوقيع:

الاسم: أ.د. عبداللطيف مولان

المرتبة العلمية: أستاذ دكتور

جامعة: ديالى/ كلية العلوم

التاريخ: 2021/ 3 /1

عضواً ومشرفاً:

التوقيع:

الاسم: أ.د. نغم ياسين كاظم

المرتبة العلمية: استاذ دكتور

جامعة: ديالى/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2021/ 3 /1

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

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. غالب ادريس عطية

التاريخ:

الاهداء

الى ... المبعوث رحمة للعالمين ... وخاتمة النبيين والمرسلين ... سيدنا محمد المصطفى صل الله عليه واله وصحبه وسلم .

إلى ... من أحمل اسمه بكل فخر واقتناده منذ الصغر ويرتعش قلبي لذكره يا من أودعني لله أهديك ثمرة جهدي هذا ... أبي الغالي .

الى ... ينبوع الصبر والتغافل والامل ... أمي الغالية .

الى ... من كان سندي وقوتي وملأني الأمان بعد الله وتجرع الكأس فارغاً ليستقيني قطرة حب وكَلَّتْ أنامله ليقدّم لنا لحظة سعادة وحصد الاشواق عن دربي ليمهد لي طريق العلم ... الى نبض قلبي وقلمي ... نروحي الغالي .

الى ... القلوب الطاهرة الرقيقة ومراحين حياتي (بناتي) تحملوا معي معاناة الدراسة وخصوصاً ابنتي الصغيرة مريم تحملت معي معاناة كبيرة .

الى ... رفقاء دربي وعلّموني علم الحياة اخوتي واخواتي .

الى ... الأرواح التي فارقتني ولا تزال تسكن بداخلي ... عمتي واخي رحمهم الله .

الى ... كل من علمني حرفاً ... وكان شمعة تحترق ليضيء دربي أساتذتي الأفاضل .

الى ... كل من خصني بالدعاء وتحمل معي اعباء مسيرتي هذه اتقدم لهم بشمرة جهدي المتواضع

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين القائل في كتابه الكريم بسم الله الرحمن الرحيم ((ن* والقلم وما يسطرون)) صدق الله العظيم الآية (1) نحمده ونشكره حمداً كثيراً كما امر وله الفضل وهو الجدير بالزيادة لمن شكر، وأصل وأسلم على خاتم الانبياء وسيد البشر القائل (إن الملائكة لتضع أجنحتها لطالب العلم رضاً بما يصنع) وعلى آله الاطهار أهل العلم والنور الرفيع وعلى أصحابه الغر الميامين ومن تبعهم بأحسان الى يوم الدين. أقف عاجزة عن رد بعض ما منحني به أساتذتي من رعاية واهتمام كانت الامل لي في تحقيق ما أصبو إليه لولا رعاية الله وتوفيقه وتسديده لما أنجزته.

فبكل اعتزاز وعرفاناً بالجميل اتقدم بالشكر الجزيل والتقدير الى الاستاذ الدكتور عبد اللطيف مولان محمد/ جامعة ديالى/ كلية العلوم والاستاذ الدكتور نغم ياسين كاظم/جامعة ديالى/ كلية التربية للعلوم الصرفة المشرفين على هذه الاطروحة وأساتذتي في الدراسات العليا على ما بذلوا من جهود علمية مخلصة ومتابعتهم الشخصية والدقيقة لإعداد هذه الاطروحة طوال مدة إشرافهم فجزاهم الله عنا خير الجزاء. واتقدم بالشكر والاحترام الى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة والى قسم الدراسات العليا والى السيد رئيس قسم علوم الحياة المحترم والسادة التدريسيين على ما قدموه لي من تسهيلات لمهمتي طوال مدة الدراسة فجزاهم الله جزاء المحسنين.

واتقدم بالشكر الجزيل الى الدكتور أستاذ مساعد دكتور محمد يوسف المصري/ مسؤول مختبرات وحدة الجينات في مستشفى زانكو الاهلية والأستاذ الدكتور محمد عبد الدايم صالح/ جامعة ديالى كلية العلوم، والأستاذ مساعد دكتور علي حافظ/ جامعة بغداد/ كلية العلوم/ وحدة الابحاث البايولوجية، والاستاذ الدكتور ايمان ناطق/ الجامعة المستنصرية/ كلية العلوم، والبايولوجية هازة نجاة/ مختبر وحدة الجينات في مستشفى زانكو الاهلي والكادر الطبي في مختبر أريو الاهلي والكادر الطبي في المختبر المركزي في محافظة اربيل والكادر الطبي في مختبرات مستشفى التعليمي للولادة في محافظة ديالى، لما قدموه لي من مساعدة وتسهيل عملي فلهم مني الشكر والتقدير.

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة لغرض الكشف عن بعض الجوانب الوبائية والمناعية والوراثية عند النساء الحوامل المجهضات والمصابات بطفيلي المقوسة الكوندية *Toxoplasma gondii* ومقارنتها مع مجموعتي السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير المجهضات) ومجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) من سكنة محافظة ديالى وأربيل خلال المدة من بداية شهر اذار سنة 2017 ولغاية ايلول 2018. جمعت عينات الدراسة من النساء المراجعات الى مستشفى البتول التعليمي للولادة في محافظة ديالى ومستشفى اربيل التعليمي للولادة والمختبر المركزي في أربيل وبعض المختبرات الأهلية، وتضمنت الدراسة جمع 800 عينة دم توزعت بواقع 400 عينة دم من النساء الحوامل المجهضات لكل محافظة. وكذلك استخدمت 200 عينة دم من النساء الاصحاء 100 عينة دم قسمت ما بين نساء حوامل غير مجهضات ونساء غير حوامل وغير مجهضات لكلا المحافظتين، تم فصل المصل لغرض التحري عن الاجسام المضادة لطفيلي المقوسة الكوندية باستخدام جهاز Cobas e 411 لهذا الغرض. أما مستويات الحركات الخلوية الثلاثة المختارة (انترفيرون كاما وعامل النخر الورمي ألفا فضلاً عن الانترلوكين العاشر) فقد تم قياسها باستخدام تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالأنزيم (ELISA).

تُبين نتائج الدراسة الحالية ان النسبة المئوية للإيجابية المصلية للأجسام المضادة لطفيلي المقوسة الكوندية من صنف (IgG) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل قد بلغت 26.8% ، في حين بلغت 15.5% في النساء من سكنة محافظة ديالى، وأظهر التحليل الاحصائي فرقاً معنوياً بين المجموعتين ($P=0.0001$)، اما نسبة الارحية فقد بلغت (1.99) (أي بمعنى ان النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة اربيل هي اكثر استعداداً للإصابة الكامنة بطفيلي المقوسة الكوندية من نظيرتها من سكنة محافظة ديالى وبنسبة تقرب من الضعفين). أما عند المقارنة بصدد الايجابية المصلية للضد (IgM) فلم يظهر التحليل الاحصائي فرقاً معنوياً ($P=0.0801$) بين النساء الحوامل المجهضات من سكنة المحافظتين إذ بلغت النسبة المئوية لهذا الضد للنساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة اربيل 2.75% بينما بلغت 1.0% للنساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى.

فضلاً عن ذلك، لقد بينت نتائج الدراسة الحالية ولأول مرة أن النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة اربيل واللاتي اظهرن ايجابية مصلية لاضداد المقوسة الكوندية قد اظهرت إرتفاعاً معنوياً في مستويات الحركيات الخلوية الثلاث (أنترفيرون كما $INF-\gamma$ وعامل النخر الورمي ألفا $TNF-\alpha$ فضلاً عن الانترلوكين العاشر IL-10) بالمقارنة مع النساء في مجموعتي السيطرة. وبالضد فلم تلاحظ فروقاً معنوية في تراكيز عامل النخر الورمي ألفا فضلاً عن الانترلوكين العاشر في مصول النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى عند المقارنة مع النساء في مجموعتي السيطرة، في حين ان تركيز انترفيرون كما كان اعلى معنوياً ($P=0.027$) في مصول النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع النساء في مجموعة السيطرة الاولى، في حين اظهرت المقارنة مع مجموعة السيطرة الثانية فرقا معنوياً هامشياً ($P= 0.053$). وعلاوة على ذلك، فان تركيز الانترفيرون كما في مصول النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن ايجابية مصلية لاضداد المقوسة الكوندية واللاتي يعشن في محافظة اربيل كان اعلى معنوياً ($P= 0.0193$) من نظائرها من سكنة محافظة ديالى، في حين لم تلاحظ فروق معنوية بين نساء المحافظتين بصدد تراكيز الانترلوكين العاشر وعامل النخر الورمي ألفا.

لقد بينت نتائج الدراسة الحالية وجود فروق معنوية ($P\leq 0.05$) في تراكيز الحركيات الخلوية وهي الانترلوكين العاشر وعامل النخر الورمي نوع الفا فضلاً عن الانترفيرون كما ($IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, IL-10) في أمصال النساء الحوامل المجهضات والمصابات بطفيلي المقوسة الكوندية عند مقارنتها مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظة اربيل. أما بصدد نساء محافظة ديالى، فلم تلاحظ فروقاً معنوية في تراكيز الحركيان الخليان ($IL-10$, $TNF-\alpha$)، بينما لوحظ فرق معنوي ($P\leq 0.05$) في تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كما ($IFN-\gamma$) في امصال النساء الحوامل والمجهضات عند مقارنتها مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية. ووضحت الدراسة الحالية وجود فرق معنوي في مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي يظهرن ايجابية مصلية للضد (IgG) من سكنة محافظة ديالى عند مقارنتها مع نظائرها من سكنة محافظة اربيل من ناحية تركيز الانترلوكين العاشر وعامل النخر الورمي نوع الفا، اما من ناحية تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كما فلم يلاحظ فرقاً معنوياً بين المجموعتين. وسجلت الدراسة الحالية وجود فروق معنوية ($P\leq 0.05$) في مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي يظهرن ايجابية مصلية للضد (IgM) من سكنة محافظة ديالى عند مقارنتها مع نظائرها من سكنة محافظة اربيل من ناحية تركيز الانترلوكين العاشر وعامل النخر الورمي نوع الفا وانترفيرون كما.

وعند دراسة اليلات مستضدات خلايا الدم البيض البشرية الصنف الثاني (HLA-II)، فقد أوضحت نتائج الدراسة الحالية أن أكثر الاليلات شيوعاً بين نساء محافظتي ديالى وأربيل في مجاميع النساء الحوامل المجهضات اللاتي أظهرن إيجابية مصلية للإصابة بالطفيلي هي الاليل HLA-DQA1(01) والاليلات HLA-DRB1 (DRB3) والاليل HLA-DRB1 (DRB5) وقد يشير ذلك إلى ارتباط هذه الاليلات بقابلية حدوث الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية. فيما أشارت نتائج هذه الدراسة إلى أن أكثر الاليلات شيوعاً في مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي أظهرن إيجابية مصلية للإصابة من سكنة محافظة أربيل هو الاليل HLA-DQB1(02:01) مقابل الاليل (05) DQB1 HLA- في مجموعة النساء الحوامل اللاتي أظهرن إيجابية للإصابة من سكنة محافظة ديالى كما كان هناك أليلاً آخر ذو تكرارية عالية في المجموعة الأخيرة هو الاليل HLA-DRB1(04:05) مما يشير إلى اختلاف التباين في العوامل الوراثية التي ترتبط بقابلية الإصابة بداء المقوسات بين نساء المحافظتين. كما أشارت النتائج أيضاً إلى وجود اليلات كانت أكثر شيوعاً في مجموعتي السيطرة وكالاتي: الاليلات الأكثر شيوعاً في نساء محافظة ديالى لمجموعتي السيطرة الأولى والثانية كانت الاليلات HLA-DQA1(03:01) و HLA-DQB1(03:02) والاليل HLA-DRB1(DRB4) لمجموعة السيطرة الأولى والاليلات HLA-DQA1(03) و HLA-DQB1(02:01) والاليل HLA-DRB1(DRB4) و HLA-DRB1(03) لمجموعة السيطرة الثانية. أما فيما يتعلق بمجاميع سيطرة محافظة أربيل فأظهرت النتائج أن الاليلات التي ظهرت بصورة أكثر تكراراً فهي كالاتي: الاليل HLA-DQB1(08) والاليل HLA-DRB1(15:50) لمجموعة السيطرة الأولى والاليلات HLA-DQA1(05) و HLA-DQB1(03:01) لمجموعة السيطرة الثانية.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود اليلين هما HLA-DQB1,DRB1(02:01, DRB4) لهما القابلية على تحفيز الإصابة بالطفيلي في مجموعة الدراسة من سكنة محافظة أربيل ونفس الاليلين يوفران حماية لمجموعة السيطرة من سكنة محافظة ديالى. كما لوحظ أن الاليل HLA-DQB1(05) له القابلية على تحفيز الإصابة بالطفيلي لمجموعة الدراسة من سكنة محافظة ديالى في حين يوفر الاليل HLA-DQA1(05) الحماية لمجموعة السيطرة من سكنة محافظة أربيل.

وأخيراً، أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود فروق معنوية في مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى عند مقارنتها مع نظائرها من سكنة محافظة أربيل بصدد تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما (IFN- γ) وارتباطه مع الانماط الفردانية من ناحية تشابه الاليلات

(HLA-DQA1, DQB1, DRB1, DPA1, DPB1) بين مجموعتي الدراسة، ولم تلاحظ فروق معنوية من ناحية تركيز الانترولوكين العاشر (IL-10) وعامل النخر الورمي نوع الفا ($TNF-\alpha$) عند المقارنة بين هذه المجموع. وقد لوحظ وجود فرق معنوي بصدد تركيز الانترولوكين العاشر وعامل النخر الورمي نوع الفا والحركي الخلوي انترفيرون كما وارتباطهم مع النمط الفردي (HLA-DPA1(02:01) من ناحية تشابه الاليلات بين مجموعتي الدراسة. ولقد اوضحت نتائج الدراسة وجود اليلات مختلفة HLA-DQA1(05) والاليل HLA-DRB1(15:50) ظهرا في اربيل ويوفران حماية لنساء اربيل ولم يظهر في نظائرها من سكنة محافظة ديالى.

وظهر الاليلان HLA-DQB1(05), HLA-DRB1(04:05) في مجموعة الدراسة من سكنة محافظة ديالى وله القابلية على الاصابة ولم يظهر في نظائرها من سكنة محافظة اربيل.

قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع	التسلسل
i	الخلاصة.	1
v	قائمة المحتويات.	2
xi	قائمة الجداول.	3
xiv	قائمة الاشكال.	4
xvi	قائمة الملاحق.	5
xvii	قائمة المختصرات.	6
xviii	قائمة المصطلحات.	7
1	المقدمة.	8
4	استعراض المراجع.	9
39	المواد وطرائق العمل.	10
53	النتائج والمناقشة.	11
96	الاستنتاجات والتوصيات.	12
100	المصادر.	13
A	الخلاصة بالانكليزي.	14
الفصل الاول: المقدمة والهدف من الدراسة		
1	المقدمة.	1
1	داء المقوسات الكوندية.	1-1
3	اهداف الدراسة الحالية.	2-1
الفصل الثاني: استعراض المراجع		
4	استعراض المراجع.	2
4	لمحة تاريخية.	1-2
5	المقوسة الكوندية.	2-2
5	تصنيف الطفيلي.	1-2-2

الصفحة	الموضوع	التسلسل
5	أطوار الطفيلي.	3-2
6	الطور المتغذي سريع التكاثر.	1-3-2
6	الطور البطيء التكاثر.	2-3-2
7	طور الكيس البيضي.	3-3-2
8	دورة الحياة.	4-2
8	الطور اللاجنسي من دورة الحياة.	1-4-2
10	الطور الجنسي من دورة الحياة.	2-4-2
11	انتشار الطفيلي في العالم.	5-2
11	انتشار الطفيلي في العراق.	1-5-2
12	الامراضية والاعراض السريرية.	6-2
12	الاعراض السريرية لداء المقوسات لذوي الكفاءة المناعية.	1-6-2
13	الاعراض السريرية لداء المقوسات في الاشخاص معوزي المناعة.	2-6-2
14	داء المقوسات الخلقي.	3-6-2
15	داء المقوسات العيني.	4-6-2
15	طرق انتقال الطفيلي.	7-2
16	التشخيص.	8-2
16	الطرق المباشرة.	1-8-2
16	التشخيص المجهرى.	1-1-8-2
17	الطرق غير المباشرة.	2-8-2
17	اختبار الجلد.	1-2-8-2
17	الاختبارات المصلية.	2-2-8-2
19	التشخيص الجزيئي.	3-8-2
19	تفاعل البلمرة المتسلسل.	1-3-8-2
20	الاستجابة المناعية للمقوسة الكوندية.	9-2

الصفحة	الموضوع	التسلسل
21	الاستجابة المناعية خلال المرحلة الحادة من الإصابة (المناعة الفطرية).	1-9-2
22	الاستجابة المناعية خلال المرحلة المزمنة من الإصابة (المناعة المكتسبة).	2-9-2
23	الاستجابة المناعية الخلوية لطيفلي المقوسة الكوندية.	3-9-2
23	الاستجابة المناعية الخلوية لطيفلي المقوسة الكوندية.	4-9-2
25	دور الحركات الخلوية خلال الإصابة بطيفلي المقوسة الكوندية.	10-2
27	دور انترفيرون كما خلال الإصابة بطيفلي المقوسة الكوندية.	1-10-2
29	دور عامل النخر الورمي خلال الإصابة بطيفلي المقوسة الكوندية.	2-10-2
30	دور انترلوكين العاشر (IL-10) بالإصابة بطيفلي المقوسة الكوندية.	3-10-2
32	مستضد خلايا الدم البيض البشرية.	11-2
33	تصنيف معقد التوافق النسيجي.	1-11-2
37	الأمراض المترافقة مع مستضدات خلايا الدم البيض البشرية.	12-2
38	التباين الوراثي للسكان العرب والكردي في العراق.	13-2
الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل		
39	المواد وطرائق العمل.	3
39	المواد.	1-3
39	الأجهزة المختبرية العامة.	1-1-3
40	العدد التشخيصية.	2-1-3
40	العينات المدروسة.	2-3
40	جمع المعلومات.	1-2-3
42	جمع عينات الدم.	2-2-3
43	فحص العينات.	3-3
43	تشخيص الطيفلي بواسطة جهاز Cobas E 411	1-3-3

الصفحة	الموضوع	التسلسل
44	مبدأ الاختبار Principle Test Toxoplasma IgM	1-1-3-3
44	مبدأ الاختبار Principle Test Toxoplasma IgG	2-1-3-3
45	تقنية ELISA لتحديد تراكيز الحركيات الخلوية.	2-3-3
45	مبدأ عمل تقنية ELISA للكشف عن الحركيات الخلوية.	1-2-3-3
46	تقدير تركيز IFN- γ .	2-2-3-3
47	تقدير تركيز عامل النخر الورمي الفا (TNF- α) في المصل.	3-2-3-3
47	تقدير تركيز (IL-10) في المصل.	4-2-3-3
48	التشخيص الجزيئي.	4-3
48	استخلاص الحامض النووي DNA.	1-4-3
48	طريقة العمل Test Procedure.	1-1-4-3
49	اختبار تفاعل البلمرة المتسلسل.	2-4-3
49	مبدأ الاختبار.	1-2-4-3
49	طريقة العمل.	2-2-4-3
49	التضخيم.	3-2-4-3
50	طريقة عمل الترحيل الكهربائي لهلام الاكاروز.	5-3
52	تفسير النتائج.	6-3
52	التحليل الاحصائي.	7-3
الفصل الرابع: النتائج والمناقشة		
53	النتائج والمناقشة.	4
53	نتائج الدراسة الوبائية.	1-4
59	تراكيز الحركيات الخلوية.	2-4
66	المقارنة بين تراكيز الاجسام المضادة من صنف (IgG) و (IgM) وتراكيز بعض الحركيات الخلوية (IL-10, IFN- γ , TNF- α) في النساء الحوامل المجهضات من سكة محافظة ديالى واربيل.	3-4

الصفحة	الموضوع	التسلسل
71	مقارنة تكرارية الاليلات بين النساء الحوامل المجهضات المصابات مع مجموعتي السيطرة.	4-4
71	مقارنة تكرارية الاليلات بين النساء الحوامل المجهضات المصابات مع مجموعة السيطرة (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات) ومجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) من سكنة محافظة ديالى.	1-4-4
77	مقارنة تكرارية الاليلات بين النساء الحوامل المجهضات المصابات مع مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات) ومجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) من سكنة محافظة اربيل.	2-4-4
80	مقارنة تكرارية الاليلات من ناحية التشابه والاختلاف بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن ايجابية مصلية لطفيلي المقوسة الكونية وكذلك بين النساء في مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات) ومجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) من سكنة محافظة ديالى مع نظائرها من سكنة محافظة اربيل.	3-4-4
86	مقارنة تكرارية الاليلات بين النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى واربيل وعلاقتها مع تراكيز الحركيات الخلوية (IL-10, TNF- α , IFN- γ).	5-4
86	مقارنة بين النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى واربيل من ناحية التشابه في الاليلات وعلاقتها مع تراكيز الحركيات الخلوية (IL-10, TNF- α , IFN- γ).	1-5-4
94	مقارنة بين النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى واربيل من ناحية الاختلاف في الاليلات وعلاقتها مع تراكيز الحركيات الخلوية (IL-10, TNF- α , IFN- γ).	2-5-4

الصفحة	الموضوع	التسلسل
الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات		
96	الاستنتاجات والتوصيات	5
96	الاستنتاجات	1-5
99	التوصيات	2-5
المصادر العربية والأجنبية		
100	المصادر العربية	
101	المصادر الأجنبية	
خلاصة الإنكليزي		
A-C	الخلاصة الانكليزية	

قائمة الجداول

الصفحة	الموضوع	التسلسل
39	المستلزمات المختبرية المستعملة في الدراسة.	(1-3)
40	العدد التشخيصية المستعملة في الدراسة الحالية.	(2-3)
50	الدورات الحرارية لجهاز المدور الحراري PCR	(3-3)
55	جدول يمثل النسب المئوية للإيجابية المصلية للأضداد طفيلي المقوسة الكوندية في النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظة أربيل.	(1-4)
56	جدول يمثل النسب المئوية للإيجابية المصلية للأضداد طفيلي المقوسة الكوندية في النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظة ديالى.	(2-4)
56	جدول يبين مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي أربيل وديالى بصدد الايجابية المصلية للأضداد الخاصة بالمقوسة الكوندية صنفى (IgG,IgM).	(3-4)
64	جدول يبين تراكيز الحركيات الخلوية في مجموعة النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظة أربيل.	(4-4)
64	جدول يبين تراكيز الحركيات الخلوية في مجموعة النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظة ديالى.	(5-4)
65	جدول يبين مقارنة تراكيز الحركي الخلوي العاشر (IL-10) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظتي أربيل وديالى.	(6-4)
65	جدول يبين مقارنة تراكيز الحركي الخلوي عامل النخر الورمي نوع الفا (TNF- α) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظتي أربيل وديالى.	(7-4)
65	جدول يبين مقارنة تراكيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما (IFN- γ) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظتي أربيل وديالى.	(8-4)

الصفحة	الموضوع	التسلسل
70	جدول يبين المقارنة بين النساء الحوامل المجهضات والمصابات بداء المقوسات الكوندية من سكنة محافظتي ديالى واربيل من ناحية تقدير تراكيز الحركيات الخلوية التي شملتها الدراسة الحالية.	(9-4)
76	مقارنة تكرارية الاليلات في مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظة ديالى.	(10-4)
79	مقارنة تكرارية الاليلات في مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظة اربيل.	(11-4)
84	مقارنة تكرارية الاليلات من ناحية التشابه والاختلاف بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات اللاتي أظهرن ايجابية مصلية لطفيلى المقوسة الكوندية وكذلك بين النساء في مجموعة السيطرة الاولى (النساء الحوامل غير المجهضات وغير مصابات بالطفيلي) من سكنة محافظة اربيل مع نظائرها من سكنة محافظة ديالى.	(12-4)
85	مقارنة تكرارية الاليلات من ناحية التشابه والاختلاف بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات اللاتي أظهرن ايجابية مصلية لطفيلى المقوسة الكوندية وكذلك بين النساء في مجموعة السيطرة الثانية (النساء غير حوامل وغير مجهضات وغير مصابات بالطفيلي) من سكنة محافظة اربيل مع نظائرها من سكنة محافظة ديالى.	(13-4)
88	مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات (Study group) مع مجموعة السيطرة (Control group) من سكنة محافظتي ديالى واربيل من ناحية التشابه في الاليلات وعلاقتها مع تركيز الانترلوكين العاشر (IL-10).	(14-4)
90	مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات (Study group) مع مجموعة السيطرة (Control group) من سكنة محافظتي ديالى واربيل من ناحية التشابه في الاليلات وعلاقتها مع تركيز الحركي الخلوي (TNF- α).	(15-4)

الصفحة	الموضوع	التسلسل
91	مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات (Study group) مع مجموعة السيطرة (Control group) من سكة محافظتي ديالى واربييل من ناحية التشابه في الاليات وعلاقتها مع تركيز الحركي الخلوي (INF- γ).	(16-4)
95	مقارنة بين النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة من سكة محافظتي ديالى واربييل من ناحية اختلاف الاليات وعلاقتها مع تراكم الحركات الخلوية.	(17-4)

قائمة الاشكال

الصفحة	الموضوع	التسلسل
6	الطور المتغذي سريع التكاثر Tachyzoite لطفيلى المقوسة الكوندية.	(1-2)
7	الطور الكامن بطيء التكاثر Bradyzoite لطفيلى المقوسة الكوندية.	(2-2)
8	دورة حياة طفيلي المقوسة الكوندية <i>T. gondii</i> .	(3-2)
9	التكاثر اللاجنسي في دورة حياة المقوسة الكوندية.	(4-2)
10	التكاثر الجنسي واللاجنسي في دورة حياة المقوسة الكوندية Sexual and asexual cycles	(5-2)
22	دور المناعة الفطرية والمكتسبة (التكيفية) عند الإصابة بداء المقوسة الكوندية.	(6-2)
24	الاستجابة المناعية الخلوية تلعب دوراً نشطاً في قتل الطفيلي وتحوّله من الطور سريع التكاثر Tachyzoite الى الطور بطيء التكاثر Bradyzoite.	(7-2)
26	دور اليات البلعمة الذاتية والحركات الخلوية للمضيف للسيطرة على الإصابة بالمقوسة الكوندية.	(8-2)
28	دور المناعة الطبيعية وتأثير انترفيرون كاما خلال الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية.	(9-2)
31	قدرة الانترلوكين العاشر (IL-10) على تنظيم التفاعل المناعي الذي ينشط الاستجابة الخلوية عبر الخلايا للمفاوية البائية (B-cell) ويثبط استجابة انترفيرون كاما (IFN- γ) بواسطة الخلايا للمفاوية المساعدة من النوع الاول (Th1).	(10-2)
32	الالية المتعلقة في الدور التنظيمي للأنترلوكين العاشر (IL-10) وانتاجه من قبل الخلايا للمفاوية البائية (B-cell) عند الإصابة بالمقوسة الكوندية.	(11-2)
33	الكروموسوم البشري السادس والمواقع الجينية التي تقع عليها مستضدات كريات الدم البيضاء.	(12-2)
34	شكل توضيحي لمعقد التوافق MHC-I-Protein فوق سطح خلية من الجسم.	(13-2)

الصفحة	الموضوع	التسلسل
35	شكل توضيحي لمعقد MHC-II-Protein.	(14-2)
36	يبين ارتباط أنواع جزئيات (MHC) مع المستضد	(15-2)
41	يبين العينات المتحرى عنها	(1-3)
43	يبين عينات الدم التي أجريت عليها الاختبارات	(2-3)
53	عند استخراج العينات من جهاز Thermoacycler وبعد ترجيلها كهربائياً في هلام الاكاروز وبعد وضعها في جهاز الاشعة فوق البنفسجية (UV) ظهرت لنا حزم الـ DNA .	(3-3)
69	العلاقة بين تراكيز الاضداد الخاصة بالمقوسة الكوندية صنفى (IgG) و (IgM) وتراكيز الحركيات الخلوية لمجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى واربيل.	(1-4)
92	علاقة تراكيز الحركيات الخلوية (IFN- γ , TNF- α , IL-10) مع الاليلات المتشابهة لدى النساء الحوامل المجهضات المصابات بطفيلي المقوسة الكوندية من سكنة محافظتي ديالى (D) واربيل (E).	(2-4)
93	علاقة تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما (IFN- γ) مع الاليلات المتشابهة لدى النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى (D) واربيل (E).	(3-4)
93	علاقة تراكيز الحركيات الخلوية (IFN- γ , TNF- α , IL-10) مع الاليل (02:01) في الموقع DPA1 لدى النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى (D) واربيل (E).	(4-4)

قائمة الملاحق

الصفحة	الموضوع	التسلسل
123	استمارة جمع المعلومات	(1)

قائمة المختصرات

APCs	Antigene Presenting Cells
CI	Confidence Interval
COLIIA2	Collagen typeX1 alpha2 chain
DC	Dendritic Cells
DHT	Delayed Hypersensitivity Test
DNA	Deoxyribos Nucleic Acid
ECLIA	Electro Chemi Luminescence Immuno Assay
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetic acid
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRP	Horse raddish peroxidase
IFAT	Indirect Flourescent Antibody Test
IFN-γ	Interferon – gamma
IHAT	Indirect Hemagglutination Test
IL	Interleukines
LAT	Latex Agglutination
MBDT	Methylene blue dye Test
MHC	Major Histocompatibility Complex
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
NK	Natural Killer Cell
NO	Nitric Oxide
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
RBC	Red Blood Corpuscles
RNA	Ribose Nucleic Acid
ROI	Reactive Oxygen Intermediates
SAS	The Statistical Analysis System
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
TACE	TNF-α Converting Enzyme
TBE Buffer	Tris- Borate –EDTA
TE	Toxoplasmic encephalitis
Th-1	T-helper 1
Th-2	T-helper 2
TMB	Tetramethylbenzidine
TNF-α	Tumer necrosis factor- alpha

قائمة المصطلحات

المصطلح	اسم المصطلح
Acquired immune system	الجهاز المناعي المكتسب.
Activation of cell	تفعيل الخلايا.
Acute Toxoplasmosis	الإصابة الحادة بداء المقوسات الكونية.
Amniotic Fluid	السائل الأمنيوتي.
Angiogenesis	تكوين الاوعية الدموية.
Anti-inflammatory cells	الخلايا المضادة للالتهاب.
Apoptosis	موت الخلايا المبرمج.
Asexual phase	الطور اللاجنسي.
Autocrine action	تأثير الحركات الخلوية ذاتياً.
Autoimmune diseases	امراض المناعة الذاتية.
Blurred vision	عدم وضوح الرؤيا.
Bradyzoite	طور بطيء التكاثر.
CD4	مستقبلات الخلايا التائية المساعدة
CD8	مستقبلا الخلايا التائية السامة القاتلة
Celiac disease	امراض الاضطرابات الهضمية.
Cellular immunity	المناعة الخلوية.
Chemokines	الجاذبات الكيميائية.
Chorioretinitis	التهاب الشبكية والمشيمية المتكرر للعين.
Chronic infection	الاصابة المزمنة.
Chronic Toxoplasmosis	الإصابة المزمنة بداء المقوسات الكونية.
Congenital toxoplasmosis	داء المقوسات الخلقي.
Crescent-shape	الشكل الهلالي.
Cytokines	الحركات الخلوية

Differentiation of cell	تمايز الخلايا.
Endocrin action	تأثير الخلية داخلياً.
Endozoite	الطور الداخلي.
Feeding form	الشكل المتغذي.
Gametogeny	مرحلة التمشج.
Giemsa stain	صبغة كمزا.
Hematopoiesis	عملية تكوين الدم.
Heterozygotes	البيضة المخصبة المتغايرة.
HIV	فيروس العوز المناعي البشري.
Homozygote	البيضة المخصبة المتماثلة.
Humoral Immunity	المناعة الخلطية.
Immune tolerance	التحمل المناعي.
Innate immune system	الجهاز المناعي الفطري.
Loss of central vision and blindness	فقدان الرؤية المركزية والعمى.
Lymphokines	الحركات اللمفية.
Lysozymes	الانزيمات الحالة.
Macrogametes	الامشاج الانثوية.
Macrophages	البلاعم الكبيرة.
Merozoites	الاقسومات.
Microgametes	الامشاج الذكرية المسوطة.
Natural killer cell	الخلايا القاتلة الطبيعية.
Neutrophils	الخلايا العدلة.
Obligate intracellular	طفيلي داخل خلوي اجباري التطفل.
Ocular toxoplasmosis	داء المقوسات العيني.
Oocysts	كيس البيض.

Paracrine action	تأثير في الخلية المجاورة.
Phagocytosis	عملية البلعمة.
Photophobia	الرهاب الضوئي.
Professional phagocytic cells	الخلايا البلعية الاحترافية.
Pro-inflammatory cells	الخلايا البادئ للالتهاب.
Proliferative form	الشكل التكاثري.
Regulatory T cell	الخلايا التائية التنظيمية.
Relapse	الانتكاسة المرضية.
Retinochoroiditis	التهاب الشبكية المشيمية.
Rheumatoid arthritis	التهاب المفاصل الرثوي.
Schizont	المفلوق.
Sexual phase	الطور الجنسي.
Sporozoite	الحيوان البوغي.
Strains	السلالات.
Systemic Lupus Erythematosus	داء الذئب الاحمراري.
Tachyzoite	طور سريع التكاثر.
Tissue cysts	الأكياس النسيجية.
Toxoplasmosis	داء المقوسات.
Zoonotic Disease	الأمراض المشتركة بين الانسان والحيوان.
Zygote	البيضة المخصبة.

1- المقدمة : Introduction

1-1: داء المقوسات الكوندية Toxoplasmosis

يعد داء المقوسات (Toxoplasmosis) مرضاً ينتشر في جميع انحاء العالم وهو مرض خطير مشترك بين الانسان والحيوان (Zoonotic disease) يسببه طفيلي المقوسة الكوندية (*Toxoplasma gondii*) وهو طفيلي داخل خلوي اجباري التطفل (Obligate interacellular) يصيب تقريبا معظم الحيوانات ذات الدم الحار في حين تخدم القطط وغيرها من افراد عائلة السنوريات (Felidea) كمضائف نهائية (Nelson و Williams، 2014).

تحدث الإصابة البشرية عادة من خلال تناول الانسان الاكياس النسيجية (Tissue cysts) الحاوية على الاطوار بطيئة التكاثر (Bradyzoites) التي توجد في اللحوم غير المطبوخة بشكل جيد او تناول الاطعمة والاشربة التي تحتوي على اكياس البيض من البيئة الملوثة ببراز القطط المصابة (Hussein و Molan، 2019). كما اكدت بعض الدراسات الحديثة من احتمالية حدوث الإصابة عن طريق الاتصال الجنسي، إذ يكون أكثر تأثيراً على المرأة الحامل ويسبب لها الاجهاض او اصابة الجنين و حدوث تشوهات خلقية مثل استسقاء الرأس مع التخلف العقلي، تلف العين أو وفاة الجنين بعد الولادة بمدة قصيرة (Flegel و اخرون، 2014). للمقوسة الكوندية دورة حياة معقدة تتضمن ثلاثة اطوار وهي الطور سريع التكاثر (Tachyzoite) ويتطور اثناء المرحلة الحادة من الإصابة إذ يغزو الخلايا ويتكاثر بداخلها، أما الطور الثاني فيعرف بالطور بطيء التكاثر (Bradyzoite) ويتواجد خلال الإصابة الكامنة في الاكياس النسيجية (Tissue cysts)، اما الطور الثالث فيعرف بالبويغ او الحيوان البويغي (Sporozoite) وهذا الطور يوجد في كيس البيض (Oocyst) والذي يعد مقاوماً للظروف البيئية. يمثل الطوران الاول والثاني المرحلة اللاجنسية من دورة الحياة والتي تحدث في المضائف الوسطية بضمنها الانسان، بينما يمثل الطور الثالث الشق الجنسي من دورة الحياة والذي يحدث في المضائف النهائية وخاصة القطط (Gilot-Fromont و اخرون، 2012). لطفيلي المقوسة الكوندية ثلاث سلالات (Strains) هي: (Type I و Type II و Type III) اعتماداً على النمط الجيني للطفيلي والتي تختلف في الضراوة والوبائية إذ تنمو انواع السلالة الاولى بسرعة في المختبر وهي اشد ضراوة في الفئران، وترتبط في كثير من الاحيان مع داء المقوسات البصري Ocular Toxoplasmosis . اما انواع السلالة الثانية فهي عديمة الضراوة في الفئران ولكن تكون اكثر شيوعاً في إصابة الانسان. وجدير بالذكر، أن

معظم الأنواع المعزولة من مرضى الايدز تعود للسلالة من النوع الثاني وايضا تم العثور على انواع السلالات من النوع الاول والثاني في المرضى الذين يعانون من داء المقوسات الخلقي، بينما الانواع المعزولة من الحيوانات معظمها يعود للسلالات من النوع الثالث (Abdoli و Dalimi، 2012).

يلعب الجهاز المناعي للإنسان وبنوعيه الفطري (المتأصل) (Innate immune system) والمكتسب (Acquired Immune system) دورا كبيرا في السيطرة على الإصابة واكتساب الفرد مناعة ضد عودة الإصابة ولكن قد يعمل الجهاز المناعي على تحجيم الإصابة وتحول الطفيلي الى الطور بطيء التكاثر او الكامن الذي يتواجد داخل اكياس نسيجية (Tissue cysts) داخل الانسجة وهذا يشكل خطورة بسبب احتمال عودة الإصابة عند حدوث أي خلل في الجهاز المناعي فيسلك الطفيلي سلوكاً انتهازيا منتقلاً من الإصابة المزمنة (Chronic) الى الحادة (Acute) إذ يتحول من الطور بطيء التكاثر (Bradyzoite) الى الطور النشط او الطور سريع التكاثر (Tachyzoite) (Martins وآخرون، 2019). ان الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية يسبب استجابة مناعية خلطية (Humoral immunity) متمثلة بإنتاج الاجسام المضادة إذ يلاحظ ارتفاع مستوى الأضداد من نوع (IgM) بغضون اسبوع الى اسبوعين من بدء الإصابة وكذلك تعتبر المناعة الخلوية هي العامل الرئيسي المسؤول عن مقاومة الإصابة بالطفيلي إذ تلعب دوراً مهماً وفعالاً في تكيس الطفيلي (Melchor و Ewald، 2019). إذ تتضمن الاستجابة المناعية الخلوية أنتاج الخلايا التائية بنوعيها (CD4 و CD8) والتي يمكنها التعرف على الطفيلي من خلال معقد التوافق النسيجي من النوعين الاول والثاني (MHC I و MHC II) وتلعب الخلايا القاتلة (Natural killer cell) دوراً وقائياً خلال الإصابة الاولى بالطفيلي (Jin وآخرون، 2017).

يعد طفيلي المقوسة الكوندية واحداً من أكثر الطفيليات المدروسة جيداً نظراً لأهميته الطبية والبيطرية ولكونه نموذجاً مثالياً للدراسات الخلوية والدراسات الجزيئية في الكائنات وحيدة الخلية، وتشير الدراسات الحديثة الى ان اكثر من ثلث سكان العالم مصابين بهذا الطفيلي (Galván-Ramirez وآخرون، 2018).

1-2: أهداف الدراسة الحالية:

1- دراسة مقارنة بين محافظتي أربيل وديالى لانتشار داء المقوسات.

2- دراسة الاستجابة المناعية

من خلال :-

أ- قياس تركيز الحركي الخلوي IFN- γ باستخدام تقنية ELISA.

ب- قياس تركيز الحركي الخلوي TNF- α باستخدام تقنية ELISA.

ج- قياس تركيز الحركي الخلوي IL-10 باستخدام تقنية ELISA.

د- الكشف عن الكلوبولينات المناعية IgM, IgG باستخدام جهاز Cobase E 411.

3- دراسة الانماط الجينية لمعقد التوافق النسيجي (HLA Class II) لتحديد خمس مواقع (DQA1, DQB1, DRB1, DPA1, DPB1) للكشف عن:

أ- وجود اليلات (Alleles) تعطي أنذاراً مبكراً حول قابلية الإصابة بالمرض.

ب- وجود اليلات (Alleles) تساهم في زيادة فعالية الاستجابة المناعية (المقاومة للمرض).

2: استعراض المراجع Literatures Review

1-2: لمحة تاريخية Historical Overview

تم العثور على طفيلي المقوسة الكوندية (*Toxoplasma gondii*) لأول مرة في عام 1908 من قبل الباحثين Nicolle و Manceaux في أحد القوارض الشبيهة بالهامستر والمعروفة باسم (*Ctenodactylus gondii*) والمتوطن في تونس إذ اعتقدا في البداية بأن هذا الكائن الحي قد يكون احد الافراد التابعة لجنس الليشمانيا لذا فقد اعطوه الاسم *Leishmania gondii* ثم سرعان ما أدركوا أنهم قد أكتشفوا كائناً جديداً تماماً (Dubey، 2009) وفي العام نفسه تم العثور على الطفيلي في الارانب بالبرازيل من قبل الباحث Splendore. كما تم فصل هذا الطفيلي عن جنس اللشمانيا عام 1909 واطلق عليه اسم *Toxoplasma gondii*، وقد كانت تسميته مبنية على الشكل المظهري، فالمقطع Toxo مأخوذ من الكلمة اليونانية "Toxon" بمعنى قوس (Arc) او انحناء (Bow) والمقطع Plasma بمعنى الشكل وكلمة "gondii" اشتقت من تسمية القارض الموجود في شمال افريقيا "gundi" (Sukthana، 2006).

وفي عام 1920 تم التعرف على الالهمية السريرية للطفيلي عند الأطفال المصابين خلقيا والذين يعانون من استسقاء الرأس، التهاب شبكية العين، والتهاب الدماغ. وفي عام 1948 تمكن الباحثان Sabin and Feldman من اكتشاف طريقة مصلية لتشخيص الطفيلي وسمي الاختبار بأسمهما. ولم تعرف دورة حياته بشكل كامل حتى عام 1969 بعد معرفة المضيف النهائي له (القطط). وبحلول عام 1980 ظهر الطفيلي كإصابة انتهازية في الاشخاص الذين يعانون من خلل في الجهاز المناعي كما هو الحال في مرضى الايدز، علاوة على ذلك، يُعد داء المقوسات من الاصابات المهمة سريريا لدى الأفراد الآخرين الذين يعانون من عوز مناعي مثل المرضى الذين يخضعون لعلاج السرطان او زرع الأعضاء (Shimokawa وآخرون، 2016).

إن أول إصابة بهذا الطفيلي سجلت في العراق في عام 1938 إذ تم عزل الطفيلي من طحال وريأت الكلاب السائبة في بغداد (Machattie، 1938). كما تبين ان نسبة 8-22% من النساء الحوامل كان يعانين من حالات اجهاض متكرر إذ تبين انهن مصابات بداء المقوسات (Toxoplasmosis) (El-Sayed وآخرون، 2016).

2-2: المقوسة الكوندية *Toxoplasma gondii*

يعد طفيلي المقوسة الكوندية واحداً من أكثر الطفيليات إنتشاراً في جميع انحاء العالم، وإن ما يقارب من ملياري شخص مصابين بالطفيلي مما يجعله واحداً من أنجح الطفيليات البشرية. إذ يعتقد أنه قادرٌ على إصابة جميع الحيوانات ذوات الدم الحار إذ تم العثور على الطفيلي في معظم بلدان العالم، علاوة على ذلك يمكن أن يظهر اعراض او مظاهر سريرية في الحيوانات المضيفة، وهذه المظاهر تتراوح بين عدم ظهور اعراض قد تؤدي في بعض الاحيان إلى الموت، وعند إصابته للبشر ولاسيما النساء الحوامل قد يؤدي إلى تلف الجنين النامي أو الإجهاض التلقائي (Halonen وآخرون، 2013).

2-2-1: تصنيف الطفيلي Classification of the parasite

وفقاً للتصنيف الذي اقترحه الباحث De Craeye (2012) فإن هذا الطفيلي ينتمي إلى عائلة (Sarcocystidae) ورتبة (Eimeriorina) وصنف (Coccidia) وشعبة (Apicomplexa) وإلى مملكة الطلائعيات السناخية كما في ادناه:

Kingdom : Protista

Sub Kingdom: Alveolata

Phylum : Apicomplexa

Class : Coccidia

Order : Eimeriorina

Family : Sarcocystidae

Genus : *Toxoplasma*

Species : *Toxoplasma gondii*

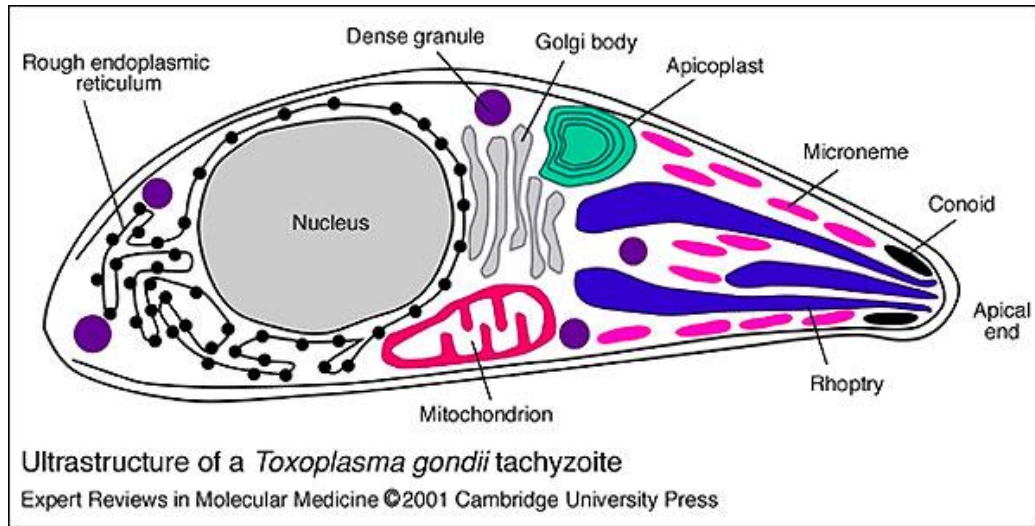
3-2: أطوار الطفيلي Stages of *T. gondii*

تتضمن دورة حياة طفيلي المقوسة الكوندية ثلاثة اطوار (Gilot-Fromont وآخرون، 2012)

هي:

2-3-1: الطور المغتذي سريع التكاثر Tachyzoite

ويطلق على هذا الطور ايضاً طور النشطة (Trophozoite) او الشكل التكاثري (Proliferative form) او الشكل المتغذي (Feeding form) او الطور الداخلي (Endozoite) (Dubey، 2008). يتميز هذا الطور بشكله الهلالي (Crescent-shape) ذو نهاية أمامية مستدقة ونهاية خلفية دائرية (4-8 مايكرومتر طولاً و 2-4 مايكرومتر عرضاً) ويحتوي على نواة مركزية وجهاز كولجي ورايبوسومات كما هو موضح في الشكل (1-2) (Dubey، 2020). وغالبا ما يكون هذا الطور مصاحباً لحالات الإصابة الحادة وينتقل هذا الطور عن طريق الدم إذ تكون له القدرة على إصابة معظم انواع الأنسجة ولاسيما الجهاز العصبي المركزي، والعين، والمشيمة، والقلب، والعضلات الهيكلية (Montoya و Liesenfeld، 2004).

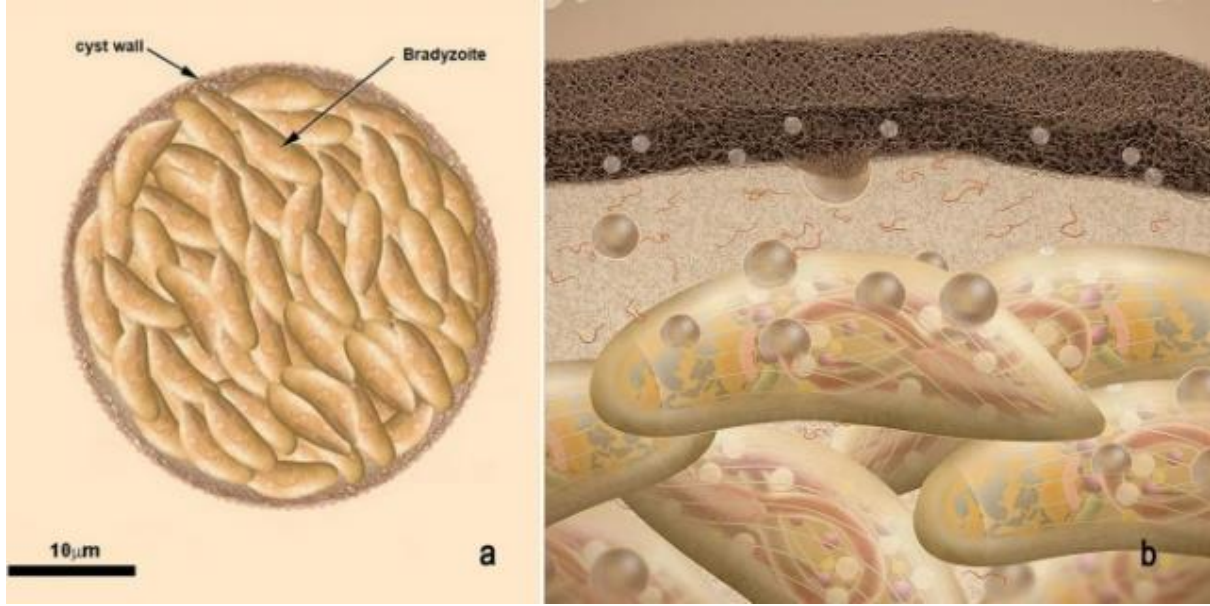


الشكل (1-2). الطور المغتذي سريع التكاثر (Tachyzoite) لطفيلي المقوسة الكوندية (Black و Boothroyd، 2000).

2-3-2: الطور الكامن بطيء التكاثر Bradyzoite

يتميز بشكله الهلالي مع نواة خلفية الموقع يوجد داخل اكياس نسيجية رقيقة الجدران (Dubey، 2020). أن تسمية Bradyzoite مشتقة من الكلمة اللاتينية Brado وتعني بطيء. هذا الطور ينزوي داخل خلايا المضيف لتفادي فعالية الجهاز المناعي ويتزامن وجود هذا الطور مع الإصابة المزمنة (Chronic infection)، كما في شكل (2-2) ويزداد تمركزه في عضلات القلب والجهاز العصبي

المركزي وهو قادر على مقاومة الانزيمات الهاضمة وله دوراً كبيراً في نشر الإصابة وذلك لوجوده في أنسجة الحيوانات التي تؤكل من قبل مضائف أخرى (Melchor وEwald، 2019). عند انخفاض مناعة الجسم تتفجر هذه الأكياس وتتحوّل إلى أطوار بطيئة التكاثر إلى الطور المتغذي سريع التكاثر (Tachyzoite) مسبباً أعراضاً حادة مرة أخرى وهذا ما يعرف بالانتكاسة المرضية (Relapse) (Bierly وآخرون، 2008).



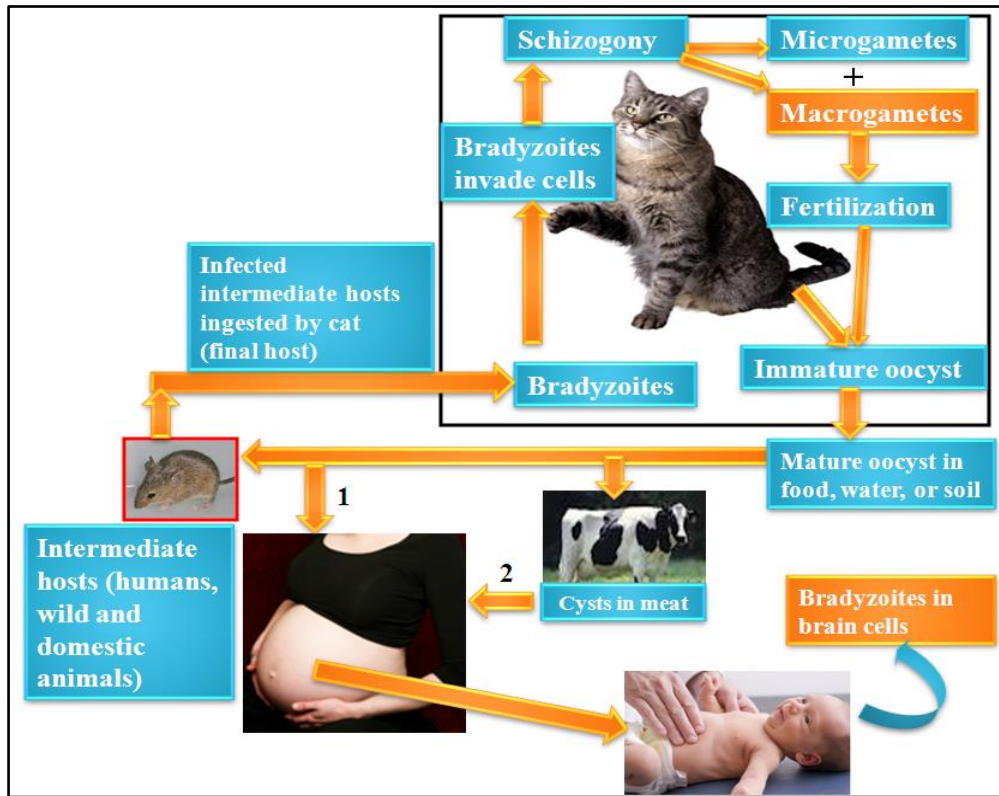
شكل (2-2). الطور الكامن بطيء التكاثر (Bradyzoite) a - داخل الكيس النسيجي b - الطور بطيء التكاثر لطفي المقوسة الكوندية (Attias وآخرون، 2020).

2-3-3: طور الكيس البيضي Oocyst

تنتج الأكياس البيضية بعملية التكاثر الجنسي داخل الخلايا الطلائية لأمعاء القطط (المضيف النهائي) إذ تخرج الأكياس غير الناضجة مع البراز إلى البيئة الخارجية ثم تتطور لتشمل كيسين بوعيين (Sporocysts) يضم كل كيس بوعي أربعة بويغات (Sporozoites) معدية، تمتاز هذه الأكياس بقدرتها الشديدة على مقاومة الظروف البيئية إذ يمكنها البقاء حية في التربة الرطبة أو المياه لشهور أو عدة سنين (Possenti وآخرون، 2013). وتكون أكياس البيض شديدة المقاومة للتجميد ولا تقتل بواسطة المعالجة الكيميائية والطرق المستخدمة حالياً في محطات معالجة المياه بما في ذلك المعالجة بالكلور أو الأوزون أو الأشعة فوق البنفسجية (Jones وDubey، 2010).

2-4: دورة الحياة Life cycle

هو طفيلي وحيد الخلية اجباري التطفل داخل الخلايا (Afonso وآخرون، 2006)، وصفت دورة حياة هذا الطفيلي لأول مرة عام 1970 وتتضمن طورين هما الطور الجنسي (Sexual phase) والطور اللاجنسي (Asexual phase)، ويحدث الطور الجنسي في القطط فقط بنوعيه المنزلية والبرية وغيرها من افراد العائلة السنورية (Felidae) (Johnsen، 2009). كما موضح في الشكل (2-3).

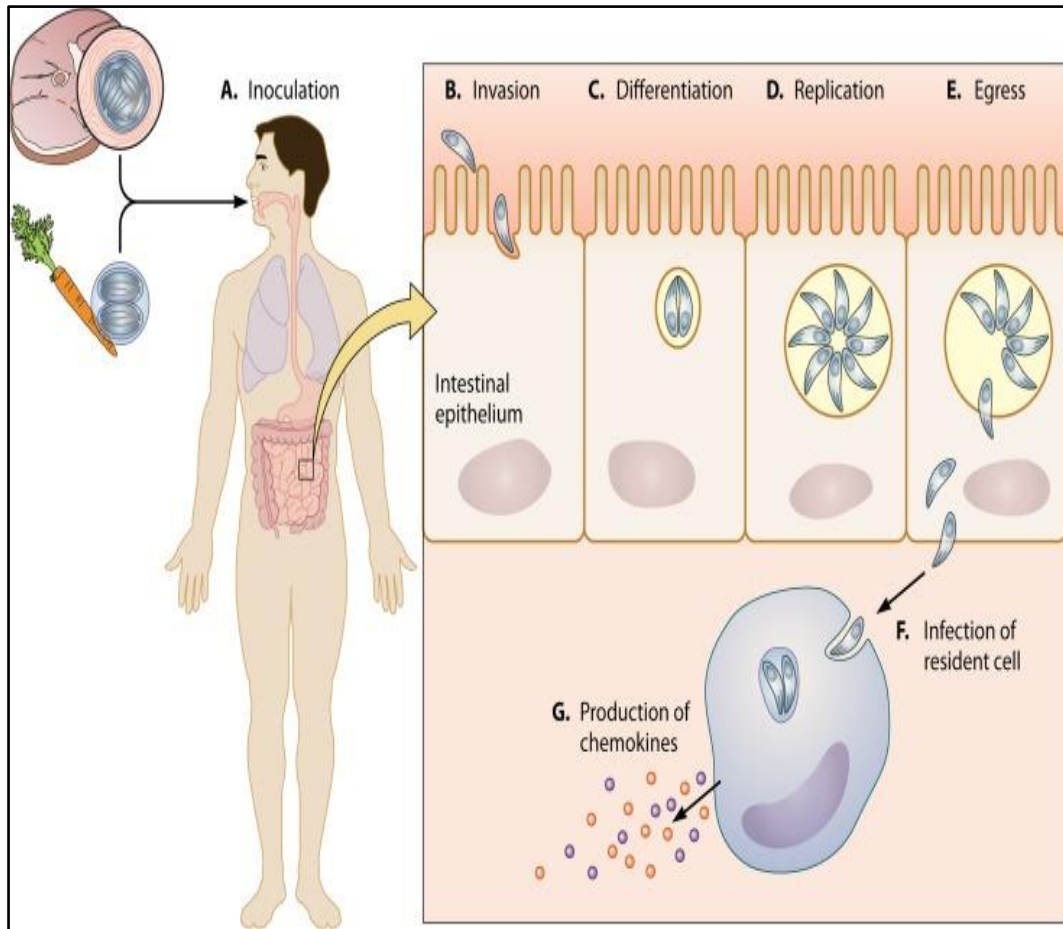


الشكل (2-3). دورة حياة طفيلي المقوسة الكوندية *Toxoplasma gondii*. (Faraj و Molan، 2016).

2-4-1: الطور اللاجنسي من دورة الحياة Asexual cycle

يحدث في الإنسان والفئران والقطط والطيور والحيوانات ذوات الدم الحار (Aranda-Lozano، 2011). أن المضيف الذي يحدث فيه التكاثر اللاجنسي يسمى المضيف الوسيط الذي يصاب عند تناوله للأغذية أو شرب الماء أو التعرض للتربة الملوثة بأكياس البيض للطفيلي التي تُطرح مع فضلات القطط المصابة (Hunter و Randall، 2011). ومن الجدير بالذكر أن أكياس البيض تكون غير

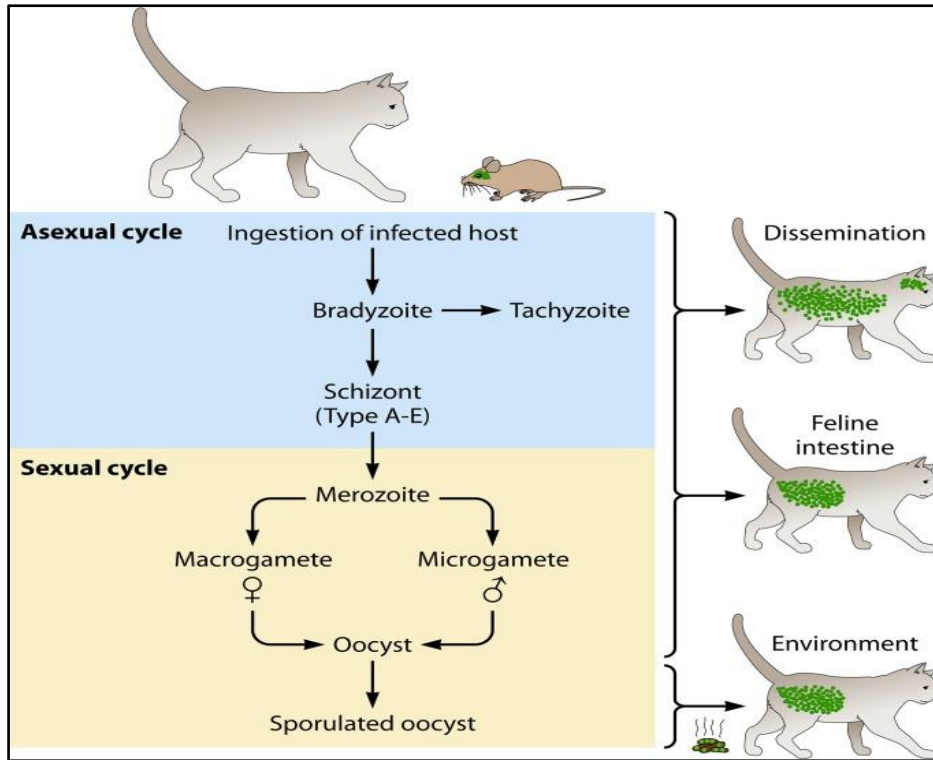
ناضجة عند طرحها مع فضلات المضيف النهائي ولا تُسبب الإصابة عند تناولها من قبل المضائف الوسيطة، اذ تحتاج من 1-5 أيام ليتم نضجها لتصبح معدية اعتماداً على الظروف البيئية، وبتأثير العصارات المعدية الموجودة في المعدة على جدار الأكياس البيضية تتحرر البويضات نتيجة ذوبان جدران هذه الأكياس وبالتالي تخترق الخلايا الطلائية لبطانة الأمعاء الدقيقة وتتحول إلى طور سريع التكاثر الذي ينتقل عبر مجرى الدم (McLeod و Roberts، 2002) ويصيب جميع خلايا المضيف إذ يخترق الخلايا ويكون فجوة يتكاثر فيها بطريقة التبرعم الداخلي وبعد ان تمتلئ الخلية يتحرر الطور السريع بعد ان يحطم الخلية المضيضة ويصل إلى مجرى الدم (Duncanson وآخرون، 2001). يمر طفيلي المقوسة الكونية داخل المضائف الوسيطة بمرحلتين من التكاثر اللاجنسي الأولى متمثلة بتكاثر الطور سريع التكاثر (Tachyzoite) في أنواع مختلفة من خلايا المضيف، والثانية تبدأ بتحول الطور سريع التكاثر إلى طور بطيء التكاثر وتكوين الأكياس النسيجية، وتُعد هذه المرحلة نهاية دورة حياة الطفيلي داخل المضيف الوسيطي (Andreoletti وآخرون، 2007)، كما هو موضح في الشكل (2-4).



شكل (2-4). التكاثر اللاجنسي في دورة حياة المقوسة الكونية (Duncanson وآخرون، 2001).

2-4-2: الطور الجنسي من دورة الحياة Sexual cycle

يبدأ الطور الجنسي عندما تتناول القطط الأكياس النسيجية (Tissue cysts) المتواجدة في لحوم الحيوانات المصابة (Dubey، 2006)، فبعد ان تصل إلى الامعاء يبدأ جدار الكيس بالذوبان بفعل الانزيمات الهاضمة وتحرر الاطوار بطيئة التكاثر وتتحول إلى أطوار سريعة التكاثر التي تتكاثر انفلاقيا وتكون المفلوق (Schizont) الذي يحتوي على (2-10) اقسومات (Merozoites) في كل خلية، وبعد مرور أسبوعين من دخول الطفيلي إلى جسم المضيف النهائي (القطط) ولأسباب غير معروفة لحد الآن تتحول الاقسومات إلى خلايا مولدة للأمشاج وتسمى بمرحلة التمشج (Gametogony) (Dubey، 2002)، وتتحرك الأمشاج الذكرية المسوطة (Microgametes) لتتحد مع الأمشاج الأنثوية (Macrogametes) لتكوين البيضة المخصبة (Zygote) التي تحاط بغلافين لتكوين أكياس البيض (Oocysts) التي تطرح مع براز القطط بحدود (100) مليون كيس يوميا في الإصابة الحادة (Jones و Dubey، 2010)، وجدير بالذكر ان القطط وغيرها من افراد العائلة السنورية هي بالحقيقة مضائف وسطية ونهائية بنفس الوقت بسبب حدوث كلا التكاثرين الجنسي واللاجنسي كما تم وصفه أنفا وكما هو موضح في الشكل (2-5).



شكل (2-5). التكاثر الجنسي واللاجنسي في دورة حياة المقوسة الكوندية Sexual and asexual cycles

(Jones و Dubey، 2010).

2-5: انتشار الطفيلي في العالم Prevalence of the parasite in the world

يعد طفيلي المقوسة الكوندية عالمي الانتشار إذ أن جميع الثدييات ومن ضمنها الانسان لها القدرة على نقل الطفيلي عبر المشيمة. ولقد بينت المسوحات التي اجريت عالمياً للكشف عن الأضداد الخاصة بطفيلي المقوسة الكوندية بأن نسبة الإصابة بالطفيلي تتراوح بين 20-80% في مختلف الشعوب وتكثر بصورة خاصة في المناطق الحارة الرطبة والمناطق التي تربي فيها القطط إذ تكون النسبة عالية في الأطفال ربّما بسبب عدم اهتمامهم بالنظافة وضعف مناعتهم وكذلك تحصل نسبة إصابة عالية عند البالغين نتيجة تناولهم اللحوم النيئة أو غير المطبوخة جيداً وأيضاً نتيجة التعرض لعوامل الخطورة الأخرى (Dubey، 2010). وفي دراسة اجريت من قبل الباحثين كانت معدلات الانتشار المصلي للمقوسة الكوندية لدى النساء في سن الانجاب هي 58% في بلدان اوربا الوسطى، ومن (51-72%) في العديد من بلدان امريكا اللاتينية (Hunter و Randall، 2011). أن انتشار الإصابة في الانسان والحيوانات تختلف من بلد لآخر وكذلك ضمن البلد الواحد إذ تختلف من مدينة إلى أخرى (Dubey، 2010). إذ يكون معدل الإصابة في المناطق الحارة أكثر شيوعاً من المناطق ذات المناخ البارد والمناطق الجبلية (Barbosa وآخرون، 2009). لقد لوحظ ان معدل انتشار الاجسام المضادة للطفيلي يتراوح ما بين (5-90%) اعتماداً على الموقع الجغرافي، والعمر، والعادات الغذائية، ومستوى ثقافة المجتمع، والوعي الصحي، والخضروات غير المغسولة جيداً واكل اللحوم النيئة (Al-Jebouri وآخرون، 2013). كما وجد ان توزيع الاجسام المضادة عند النساء في مختلف الفئات العمرية كان بنسبة 18.5% لدى النساء في الفئة العمرية (15-25 سنة) وبنسبة 33.7% في الفئة العمرية (26-35 سنة) وبنسبة 35.4% في الفئة العمرية (36-45 سنة) (Hood و Skaar، 2012).

2-5-1: انتشار الطفيلي في العراق Prevalence in Iraq

أظهرت الدراسات الوبائية التي اجريت في العراق وجود زيادة في نسبة الإصابة بداء المقوسات الكوندية في السنوات الأخيرة ولاسيما في النساء وربما يعود السبب في ذلك إلى ضعف الجهاز المناعي بسبب الاجهاض المتكرر أو التعرض لعوامل الخطورة المختلفة للطفيلي (Al-Kaysi، 2001). وقد أجريت دراسة على عدد من النساء المجهضات والاشخاص الاصحاء في محافظة ديالى واستخدمت فيها تقنية الاليزا إذ بلغت نسبة الإصابة 72% (خضير، 2011). كما أجريت

دراسة على عدد من النساء المصابات في اربيل وكانت نسبة الإصابة 37.5% (Hamad و Kadir، 2013). وقد أجريت دراسة في بغداد على عدد من النساء المجهضات وكانت نسبة الإصابة 69.5% (Mahmood وآخرون، 2013). وفي محافظة القادسية وجد ان نسبة الإصابة بين النساء المجهضات قد بلغت 52% باستخدام تقنية الاليزا إذ بلغت نسبة انتشار الضد (IgG) 34.4% وال ضد (IgM) 17%، اما باستخدام فحص اللاتك LAT فقد وجد ان نسبة الإصابة 62.2% (AL-Khafaji، 2011). كما أجريت دراسة في محافظة ذي قار على نساء لديهم اجهاضات متكررة وكانت نسبة الإصابة 23% عند استخدام طريقة الاليزا ونسبة 24% باستخدام طريقة الـ PCR (الغزي، 2012). وفي محافظة السليمانية بينت الدراسات ان نسبة الإصابة بالطيفلي بين النساء كانت 32.6% باستخدام تقنية الاليزا (كريم، 2007). اما في محافظة دهوك فقد لوحظ انخفاضاً في معدل الإصابة إذ كانت النسبة 0.97% (Razzak وآخرون، 2005). أما في محافظة البصرة فقد أجريت دراسة مصلية للنساء فوجد ان نسبة الإصابة كانت 41.1%-52.1% (Yacoub وآخرون، 2006). وفي محافظة صلاح الدين كانت نسبة الإصابة 29.2% (Addory، 2011). اما في محافظة كركوك فقد أجريت دراسة مصلية وبائية بهدف التحري عن الاضداد الخاصة بطيفلي المقوسة الكوندية بين النساء الحوامل إذ اظهرت نتائج الدراسة ان نسبة الإصابة بالمقوسة الكوندية بلغت 36.3% باستخدام تلازن اللاتكس في حين كانت نسبة الإصابة 54% باستخدام تقنية الاليزا (عثمان، 2004).

2-6: الأمراض والأعراض السريرية Pathogenesis and clinical symptoms

2-6-1: الاعراض السريرية لداء المقوسات لذوي الكفاءة المناعية

Clinical symptoms of Toxoplasmosis in immunocompetent individuals

تمتاز الإصابة بالمقوسة الكوندية في الاشخاص ذوي الكفاءة المناعية العالية بكونها بدون اعراض ظاهرة ونسبة تفوق 80% من الحالات (Liesenfeld و Montoya، 2004)، في حين قد تصاحب الحالات المتبقية اعراضا مثل الحمى، والرجفة، واعتلال الغدد اللعابية في عنق الرحم، المرتبطة في بعض الاحيان بألم عضلي او الوهن او علامات سريرية اخرى غير محددة. ولقد لوحظ ان 48% من الامهات اللاتي ولدن اطفال مصابين بإصابات خلقية بداء المقوسات لم تظهر عليهن أي

اعراض سريرية للإصابة أثناء مدة الحمل (Boyer وآخرون، 2005). قد تعتمد شدة الإصابة على التركيب الوراثي لسلاسل الطفيلي وهذا يفسر سبب انخفاض شدة الإصابة في بلدان أوروبا الغربية، وأمريكا الشمالية، إذ تسود هناك سلاسل النوع الثاني. ومن ناحية أخرى تكون الإصابة أكثر شدة في أجزاء أخرى من العالم مثل أمريكا الجنوبية (Demar وآخرون، 2007)، وكذلك في إفريقيا إذ تنتشر الأنماط الجينية الأخرى (Mercier، 2010).

2-6-2: الاعراض السريرية لداء المقوسات في الأشخاص معوزي المناعة

Clinical symptoms of Toxoplasmosis in immunocompromised individuals

يهدد داء المقوسات حياة المرضى الذين يعانون من نقص المناعة، إذ يمكن أن تؤدي ضعف المناعة الخلوية (Cellular immunity) في الأشخاص المصابين بفيروس العوز المناعي البشري (HIV) والعلاجات المثبطة للمناعة إلى الإصابة بداء المقوسات الحاد (Rogers وآخرون، 2008)، إذ يكون المرضى المصابين بداء المقوسات الكونية المزمن (Chronic infection) أكثر عرضة لعودة المرض وتنشيطه نتيجة لتمزق الكيس النسيجي (Tissue cyst) الحاوي على الطور بطيء التكاثر (Bradyzoite) عند توفر الظروف البيئية الملائمة ونقص المناعة مقارنة مع الإصابة المكتسبة حديثاً لدى مرضى زرع الأعضاء ويمكن أن تحدث الإصابة الحادة (Acute infection) بداء المقوسات نتيجة لتنشيط الإصابة الكامنة في المتلقي أو الإصابة من العضو الجديد الذي يحوي على الأكياس النسيجية (Martina وآخرون، 2011). ويرتبط داء المقوسات لدى مرضى فيروس العوز المناعي البشري ارتباطاً وثيقاً إذ تتحرر الخلايا (CD4 و T cell) ويزداد خطر الإصابة بداء المقوسات عندما ينخفض عدد الخلايا المناعية في هؤلاء المرضى، ويُعد التهاب الدماغ نتيجة للإصابة بطفيلي المقوسة الكونية (Toxoplasmic encephalitis, TE) وهو من أكثر المظاهر السائدة لداء المقوسات ويمكن أن يؤدي إلى أعراض مختلفة تتراوح من الصداع، إلى الشلل النصفي، وفقدان الذاكرة، والتشنجات الحركية الرئيسية وعادة ما يصاحبه حمى وكذلك الأجهزة الأخرى مثل الرئتين والعينين (Lee Bok و Gyu، 2017).

2-6-3: داء المقوسات الخلقي Congenital Toxoplasmosis

هو إصابة الجنين نتيجة لإصابة الامهات اثناء مدة الحمل، إذ تعمل المشيمة كحاجز لمنع انتقال الطفيليات إلى الجنين خلال الأشهر الثلاث الأولى إذ يكون حاجز المشيمة أكثر فعالية مما يؤدي إلى مرور اقل من 10% من الطفيليات (Abbasi وآخرون، 2003)، في حين تصبح كفاءة المشيمة اقل خلال مدة الحمل في الثلثين الثاني والثالث على التوالي مما يسمح بانتقال نسبة 30% إلى 70% من الطفيليات (Torgerson وMastroiacovo، 2013). عند انتقال الطفيلي عبر المشيمة خلال الأشهر الثلاث الأولى تحدث تشوهات جنينية او اجهاض نتيجة للإصابة مما يؤدي إلى حدوث تشوهات كبيرة في مخ الجنين وانسجة العين. فضلاً عن حدوث تشوهات أخرى مثل التخلف العقلي، صغر الرأس، استسقاء الرأس، والصمم (McLeod وآخرون، 2014). عند إصابة الجنين خلال المدة الأولى من الحمل تكون أكثر تأثراً على آفات العين، إذ يلاحظ زيادة الضغط داخل العين، عتمة عدسة العين، الحول، التهاب العصب البصري، ونخر الشبكية (Rogers وآخرون، 2008؛ Delair وآخرون، 2011). أما عند إصابة الجنين خلال الثلث الثاني من الحمل فتكون شديدة الخطورة على الجنين، إذ تسبب تضخم الكبد، وتضخم الطحال، وكذلك تضخم الدماغ إذ يمكن ملاحظة هذه الاعراض قبل الولادة بواسطة الموجات فوق الصوتية، وعند الولادة يمكن ملاحظة المظاهر السريرية كالصرع، وفقر دم، وطفح جلدي، واضطرابات الكبد، والتهاب الشبكية المشيمية، ويعد التهاب الشبكية المشيمية (Retinochoroiditis) ميزة شائعة يمكن ملاحظتها بغض النظر عن مدة الإصابة للحامل. وقد يؤثر النمط الوراثي للسلالة على ضراوة الطفيلي، إذ ان آفات الشبكية أكثر انتشاراً عند الرضع المصابين بالإصابة الخلقية (Chiang وآخرون، 2014). بالرغم من ان غالبية الاصابات الخلقية ناتجة عن الإصابة المكتسبة الأولية اثناء الحمل، الا انه يمكن أن يحدث انتقال للطفيلي في حالات نادرة في النساء اللاتي ممن تم تحصينهن سابقاً، واللاتي عاودت اصابتهم مرة ثانية أثناء الحمل (Kodjikian وآخرون، 2004). إذ ان إصابة النساء المصابات بفيروس نقص المناعة البشري تؤدي إلى إعادة تنشيط الإصابة السابقة بداء المقوسات الخلقي، وفي حالات نادرة تبقى الطفيليات في المشيمة وتنتقل إلى الجنين فقط في المدة الاخيرة من الحمل مما يفسر عدم وجود علامات سريرية في الرحم وعند الولادة (Chiang وآخرون، 2014).

2-6-4: داء المقوسات العيني Ocular Toxoplasmosis

تحدث الإصابة بداء المقوسات العيني نتيجة الإصابة المكتسبة بعد الولادة، أو يمكن ان تحدث نتيجة لإعادة تنشيط المرض لدى الافراد المصابين بضعف المناعة والحوامل (Jones، 2006). وقد أظهرت الدراسات الوبائية الاخيرة أن معظم حالات داء المقوسات العيني ناتجة عن تنشيط الإصابة الكامنة وليست من الإصابة الأولية، وأن تطور الإصابة يعتمد على عوامل كثيرة مثل، الاستجابة المناعية للمضيف، ضراوة الطفيلي والعوامل البيئية (Villard وآخرون، 2016). ان هذا الطفيلي يسبب التهاب الشبكية والمشيمية المتكرر للعين (Chorioretinitis)، إذ يقع الالتهاب في القطب الخلفي للعين، ويؤدي إلى عدم وضوح الرؤية (blurred vision) والرهاب الضوئي (photophobia)، وفقدان الرؤية المركزية والعمى Loss of central vision and blindness ولقد وجد أن سلالات النوع الاول مرتبطة بعدوى العين في عدة دول كالولايات المتحدة وبولندا (Maenz وآخرون، 2014؛ Khan وآخرون، 2006). أما في فرنسا فكانت معظم الحالات ناجمة عن سلالات من النوع الثاني إذ تشير الدراسات إلى أن داء المقوسات العيني لا ينجم فقط عن سلالات النوع الاول، إذ ان هناك عوامل اخرى لها دوراً فعالاً في تطور إصابة العين مثل الخلفية الوراثية للمضيف (Vallochi وآخرون، 2008).

2-7: طرق انتقال الطفيلي Transmission of the parasite

هناك عدة طرق لانتقال الإصابة منها:

- 1- المياه الملوثة والتماس مع التربة إذ ان تناول الأكياس البيضية الناضجة مع الماء الملوث بالأكياس يؤدي إلى الإصابة بالطفيلي وهذه الأكياس يمكن ان تبقى حية لمدة طويلة في التربة الملوثة وذلك لقدرتها على مقاومتها للظروف البيئية القاسية (Yolken وآخرون، 2013).
- 2- تناول اللحوم غير المطبوخة جيداً أو تناول اللحوم النيئة التي تحتوي على الأكياس النسيجية (Tissue cysts) (Leal وFranco، 2010).
- 3- التعامل مع الحيوانات: أن بعض المهن تتطلب من اصحابها التعامل مع الحيوانات ويكونوا بتماس مع الاطوار المعدية للطفيلي كما هو الحال في العاملين في المجازر، والعاملين في

معامل الالبان، والاطباء البيطرين، وعمال تجهيز اللحوم، وعمال باعة اللحوم، وكذلك الطبّاخين (Zhou وآخرون، 2011).

4- عن طريق نقل الدم وزراعة الاعضاء (Yolken وآخرون، 2013).

5- تناول الحليب ومشتقاته إذ تعد مصدراً لنقل الإصابة بداء المقوسات، إذ وجدت الاطوار المتغذية او سريعة التكاثر (Tachyzoites) في حليب العديد من الحيوانات بضمنها الاغنام، والماعز، والابقار وحتى الفئران والقطةط (Maksimov وآخرون، 2013).

6- انتقال الطفيلي من الام الحامل المصابة إلى الجنين عن طريق المشيمة (Franco و Leal، 2010).

7- ينتقل الطفيلي عن طريق تناول الفواكه والخضار غير المغسولة جيداً والملوثة بالطور المعدي للطفيلي (اكياس البيض الناضجة) (Dass وآخرون، 2011).

8- ان طفيلي المقوسة الكوندية يمكن ان ينتقل عبر الاتصال الجنسي في الحيوانات ذوات الدم الحار مثل الجرذان، والاغنام، والكلاب، إذ تم العثور على الاطوار المتغذية او سريعة التكاثر في السوائل المنوية وخصى هذه الحيوانات. وجدير بالذكر ان الانتقال الجنسي في البشر لم يثبت لحد الان (Flegr وآخرون، 2014).

2-8: التشخيص Diagnosis

هناك عدة طرق لتشخيص العلامات السريرية لداء المقوسات، بالرغم من انها غير محددة ومميّزة بصورة كافية لتشخيص الإصابة في الانسان ومنها الطرق البيولوجية، المصلية، النسيجية، وكذلك الطريقة الجزيئية وهذه الطرق يمكن استخدامها بصورة مباشرة وغير مباشرة (Sinjin وآخرون، 2004).

2-8-1: الطرق المباشرة Direct methods

2-8-1-1: التشخيص المجهرى Microscopic diagnosis

يتم التشخيص بالمجهر عن طريق اخذ خزعة من الانسجة المصابة او مسحة من سوائل الجسم كسائل نخاع الشوكي او من نخاع العظم او من خلال تحضير المقاطع النسيجية للغدد اللمفية او من الطحال او الكبد ويتم صبغها بصبغة تسمى صبغة كمزا (Giemsa stain) لغرض مشاهدة الطور سريع

التكاثر (Tachyzoite) الموجود في الاصابات الحادة او مشاهدة الكيس النسيجي الحاوي على الطور بطيء التكاثر (Bradyzoite) في الاصابات المزمنة للمرض، كما يمكن مشاهدة التتخثرات الالتهابية في النسيج المصاب (Paniker، 2002).

2-8-2: الطرق غير المباشرة Indirect methods

1-2-8-2: اختبار الجلد Skin test

يعد اختبار الجلد مفيد في الدراسات الوبائية وهو اختبار مهم للكشف عن طفيلي المقوسة الكوندية ويعرف ايضا بأنه اختبار الحساسية المتأخر (DHT) (Delayed Hypersensitivity Test) واول من وصف هذا الاختبار الباحث Frenkel في عام 1948 ويتم بحقن مستضد الطفيلي تحت الجلد فإذا ظهرت على الجلد بقعة حمراء قطرها لا يزيد عن 7 سم خلال 48 ساعة يعد تفاعلاً إيجابياً، أما في حالة عدم احمرار الجلد فيعني ان النتيجة سالبة، ولكن هذا لا يعني غياب الاجسام المضادة او الإصابة بالطفيلي (Kodjikian وآخرون، 2004).

2-2-8-2: الاختبارات المصلية Serological tests

هناك العديد من الاختبارات المصلية التشخيصية لداء المقوسات وان جميع هذه الاختبارات تعتمد على كشف اعداد الطفيلي في مصل الدم إذ يتم الكشف وتحديد الإصابة فيما اذا كانت مزمنة أو حديثة (Montoya، 2002).

1-أختبار الامدزاز (الادمصاص) المناعي المرتبط بالانزيم (ELISA)

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

يعد هذا الاختبار من أهم الاختبارات والأكثر استخداماً للكشف عن الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية ويكشف عن الاضداد المناعية من الاصناف (IgG, IgM, IgA) ويعتمد مبدأ العمل على إضافة مستضدات للطفيلي قابلة للذوبان ثم إضافة عينة المصل الحاوي على الاضداد إذ يتكون معقد الضد المستضد في حالة وجود الاجسام المضادة للطفيلي في المصل، ويتم الكشف عن المعقد بإضافة الاجسام المضادة المرتبطة بالأنزيم (Mohammad وآخرون، 2012). ينبغي اجراء بعض الاختبارات التكميلية ذات الخصوصية العالية لتأكيد تشخيص الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية، ويعد

(IgA-ELISA) أكثر حساسية من (IgM-ELISA) في تشخيص داء المقوسات الخلقي (Mittal وIchhpujani، 2011).

2- اختبار التآلق المناعي غير المباشر (Indirect flourescent antibody test (IFAT)

يعتمد هذا الاختبار على استخدام مستضدات معلمة بصبغة مضيئة إذ تشع هذه الصبغة عند تعرضها للأشعة فوق بنفسجية. إن أول من وصف هذا الاختبار للكشف عن الطفيلي هو الباحث (Goldman) عام 1957، إذ يتم الكشف عن الاجسام المضادة بواسطة هذا الاختبار التي تعمل بصورة مباشرة ضد جدار الخلية للطفيلي، إذ يختلف هذا الاختبار عن اختبار الصبغة (Dye-test) لكونها لا تحتاج إلى طفيلي حي (Garcia، 2009). ويعد هذا الاختبار بسيطاً وسهل التطبيق بالمقارنة مع اختبار الصبغة، ويتم الكشف في هذا الاختبار عن الاجسام المضادة من صنف (IgM و IgG) (Willis واخرون، 2002).

3- اختبار صبغة المثلين الزرقاء (Methylene blue dye test (MBDT)

هو اختبار مصلي للكشف عن الاجسام المضادة للطفيلي في الانسان ويكون هذا الاختبار حساس ولاسيما للإنسان ويكون غير دقيق في المضائف الاخرى (Duby، 2010). ويتم الاحتفاظ بالمصل الحاوي على الطور السريع (Tachyzoite) الحي بدرجة حرارة 37 مئوية إذ تضاف صبغة المثلين الزرقاء وفي حالة وجود الاجسام المضادة بالمصل فإن الصبغة الزرقاء لا تندمج مع الطور السريع فيظهر الطور بلون شاحب بسبب تحلل الغشاء الخارجي بواسطة الاجسام المضادة عن طريق تحفيز نفاذية غشاء الطفيلي مما يؤدي إلى خروج الهيلولي إلى خارج جسم الطور السريع التكاثر. أما عند عدم وجود الاجسام المضادة في المصل فيأخذ الطور السريع التكاثر الصبغة ويظهر بلون ازرق (Dixon، 2010).

4- اختبار التلازن الدموي غير المباشر (Indirect hemagglutination test (IHAT)

يعتمد هذا الاختبار على التلازن الحاصل بين الاضداد الموجودة في مصل الشخص المصاب وبين مستضد له قابلية الالتصاق على سطح كريات الدم الحمر ويظهر هذا التلازن على شكل شبكة دموية تلاحظ بالعين المجردة ويعد هذا الاختبار قليل الحساسية في حالة الإصابة الحادة (Paquet واخرون، 2013).

5- اختبار التلازن المباشر (DAT) Direct agglutination test

يستخدم اختبار التلازن المباشر في الكشف عن الاضداد المناعية من صنفى IgG و IgM لطفيلى المقوسة الكوندية في مصل الشخص المصاب، وتم تطوير هذا الاختبار من قبل الباحثين Turk و Fulton عام 1959، وتم تحويله إلى اختبار التلازن المحور Modified Agglutination Test (MAT) من خلال اضافة مركب (2-Mercaptoethanol) لتفادي تفاعل الاضداد المناعية من صنف IgM وبذلك يستخدم للكشف عن الاضداد صنف IgG فقط (Dunay وآخرون، 2018).

6- اختبار تلازن اللاتكس (LAT) Latex agglutination test

يُعد هذا الاختبار من الاختبارات البسيطة وسهلة الاداء، وغير مكلف، ويمكن استخدامه على حد سواء في الانسان والحيوان، إذ يتم في هذا الاختبار تفاعل مصل المريض مع دقائق اللاتكس فعند وجود الاجسام المضادة الخاصة بالطفيلي يحدث التلازن ويُعد هذا الاختبار مفيداً في الكشف عن الاضداد صنف IgG إذ ان نسبة قليلة من التفاعلات الموجبة الخاطئة يمكن ان تحدث وتعزى هذه النتائج إلى كون الاختبار غير متخصص مع الاضداد من صنف IgM (Antoniazzi وآخرون، 2008).

2-3-8: التشخيص الجزيئي Molecular diagnosis

2-3-8-1: تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) Polymerase chain reaction

يُعد تفاعل البلمرة المتسلسل من أحدث التقنيات للكشف عن الحامض النووي الديوكسي الرايبوزي منقوص الاوكسجين (DNA) للطفيلي، والذي يتواجد في سوائل الجسم وانسجته، كما يوجد في السائل الامنيوتي (Amniotic Fluid) للمرأة الحامل وفي السائل النخاعي الشوكي (Sarkari وآخرون، 2014). ينبغي اجراء هذه التقنية في جميع الحالات السريرية وهي أداة تشخيصية مهمة ومفيدة لتشخيص داء المقوسات البصري (Jimenez-Coello وآخرون، 2012). وللاختبار تفاعل البلمرة المتسلسل ميزة الكشف عن مستويات منخفضة من الحامض النووي، وان التشخيص الجزيئي مهم جداً لتحديد العلاج الملائم، ويمتلك هذا الاختبار خصوصية تصل إلى 100% وحساسية تصل إلى 97.4%، ويمكن تشخيص داء المقوسات ما قبل الولادة والكشف عن الحامض النووي للطفيلي في السوائل المحيطة بالجنين باستخدام هذه التقنية (Jimenez وآخرون، 2012). ولأهمية هذه التقنية ودقتها العالية فهي

واسعة الاستخدام في جميع المختبرات ويتطلب اجراء هذا الاختبار خطوات محددة ودقيقة، ويمكن تشخيص داء المقوسات الولادي (Congenital toxoplasmosis) بعد 18 اسبوعاً من الحمل وذلك باستعمال عينات السائل الامنيوتي والذي يمكن الحصول عليه بعملية تسمى (Amniocentesis) وبعد هذا الاختبار مفيداً ومهماً في تقدير اعداد الطفيلي في السائل الامنيوتي وفي تشخيص داء المقوسات العيني (Ocular toxoplasmosis) (AL-Kalaby، 2008).

2-9: الاستجابة المناعية للمقوسة الكوندية

Immune response against *T. gondii*

تتألف أليات الدفاع الرئيسية للمضيف ضد الإصابة بداء المقوسات من المناعة المتأصلة (الفطرية) (Innate Immunity) التي تعمل بدورها كحماية اولية للمضيف ومن المناعة المكتسبة او (المكتيفة) (Acquired or Adaptive Immunity) والتي بدورها تنقسم إلى المناعة الخلوية (Humoral Immunity) والمناعة الخلوية (Cellular Immunity). وتعد الخلايا البلعمية الكبيرة (Macrophages) والخلايا القاتلة الطبيعية [Natural killer cell (NK)] والحركيات الخلوية (Cytokines) هي المكونات الرئيسية المشتركة في الاستجابة المناعية ضد الطفيلي (Filisetti وCandolfi، 2004). لقد تم بذل الكثير من الجهود لشرح سبب كون المقوسة الكوندية طفيلي ناجح إذ يستمر مدى الحياة في انسجة المضيف بالرغم من ان الخطوات المبكرة للإصابة الحادة لم يتم توصيفها بشكل جيد، الا ان انتشار الإصابة يعتمد على الخصائص الجوهرية للطفيلي، إذ يعتقد أنه يعتمد على انزلاق الطور السريع (Tachyzoite) والتفاعلات بين بروتين الطفيلي وجزيئات الالتصاق بين الخلايا المضيفة لعبور الخلايا (Lambert وآخرون، 2009)، ومن ثم يخترق هذا الطور حاجز الامعاء ويغزو خلايا احادية الخلية، وهذه الخلايا الاحادية هي خلايا رئيسية لنشر الإصابة بالطفيلي عبر الدم إلى جميع الاعضاء، ويستخدم الطفيلي هذه الخلايا كآلة نقل لعبور الحواجز البايولوجية، فضلاً عن ذلك فأن الطفيلي له القدرة على غزو الخلايا المنواة جميعها بما في ذلك خلايا البلعمة الاحترافية (Professional phagocytic cells) (Miller وآخرون، 2009).

2-9-1: الاستجابة المناعية خلال المرحلة الحادة من الإصابة (المناعة الفطرية)

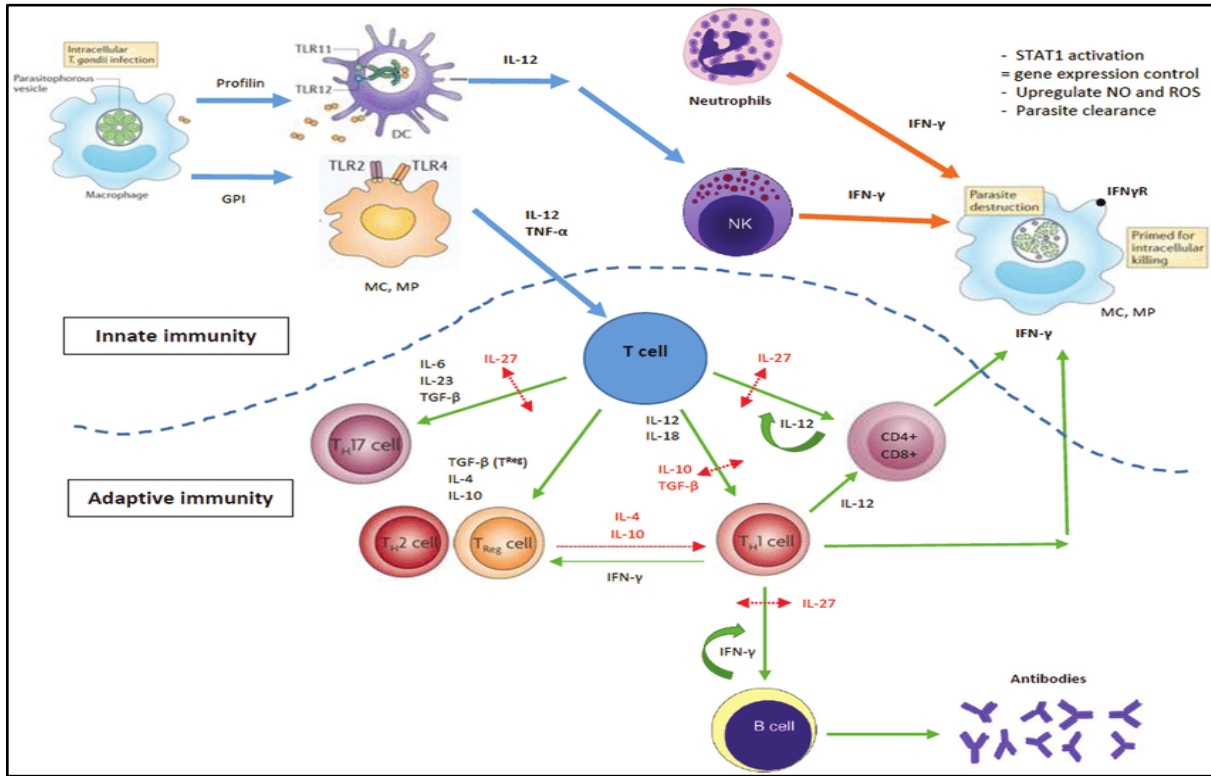
Immune response during the acute phase of infection (Innate immunity)

بعد ابتلاع الطور المعدي للطفيلي وانتقاله إلى أنسجة الجسم، يبدأ النسيج المصاب بتحرر الجاذبات الكيميائية (Chemokines) والتي تؤدي إلى جذب خلايا المناعة الفطرية فتجذب العدلات (Neutrophils) إلى المنطقة المصابة بالطفيلي وتبدأ عملية البلعمة للحد من خطورة الطفيلي (Yarovinsky، 2014). كذلك تلعب الخلايا البلعمية الأخرى مثل الخلايا الشجرية (Dendritic cells) والبلاعم (Macrophages) دوراً مهماً في بدء المناعة الفطرية، إذ أنها مصدر رئيس لبعض الحركات الخلوية مثل (الانترلوكين الثاني عشر والانترلوكين الثامن عشر IL-12 و IL-18) وبالتالي فأنها تحفز الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) وهذه الخلايا تنشط لإنتاج أكبر كمية من الانترفيرون صنف كما (IFN γ). علاوة على ذلك، تستطيع الخلايا الشجرية والخلايا البلعمية بتقديم المستضد الطفيلي والمرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) (Major Histocompatibility Complex) من الصنف الثاني إلى خلايا الجهاز المناعي (Dupont وآخرون، 2012). ومن الناحية الطبيعية يتم تحرير الأنترفيرون صنف كما ويستطيع تحفيز الخلايا البلعمية على تحرر عامل النخر الورمي صنف الفا (TNF α) إذ يكون مسؤولاً عن عملية الموت المبرمج للخلايا تآزراً مع الانترفيرون صنف كما. يؤدي التعرف الإضافي من قبل الجهاز المناعي على المستضدات الطفيلية إلى زيادة نشاط عملية البلعمة (Phagocytosis)، والجدير بالذكر أن فرط الاستجابة المناعية وإنتاج الخلايا التائية المساعدة الأولى (Th-1) عند حدوث الالتهاب الشديد قد يؤدي إلى تلف الأنسجة المعوية أو من المحتمل قد تؤدي إلى وفاة المضيف وعليه ينبغي السيطرة عليها (Benson وآخرون، 2009). لذلك هناك حاجة ماسة إلى السيطرة على الاستجابة المناعية للمضيف وهذا الدور يقع جزئياً على عاتق الانترلوكين العاشر (IL-10) وهو الذي يعدل وينظم إنتاج الانترفيرون صنف كما وتنشيط الخلايا البلعمية، وهذا التأثير الضار للاستجابة المناعية الحادة للخلايا التائية المساعدة الأولى (Th-1) معروف جيداً أيضاً في تحديد الإصابة المكتسبة الأولية أثناء الحمل والذي يمكن أن يؤدي إلى فقدان الجنين (Jeong وآخرون، 2016).

2-9-2: الاستجابة المناعية خلال المرحلة المزمنة من الإصابة (المناعة المكتسبة)

Immune response during chronic phase of infection (Acquired immunity)

تبدأ الاستجابة المناعية المكتسبة (التكيفية) بصورة رئيسية عند الإصابة عن طريق الخلايا التي تقدم المستضد [Antigen-presenting cells (APCs)], مثل الخلايا الشجرية وذلك عن طريق تنشيط الخلايا التائية والخلايا البائية (B-cells و T-cells) في الأعضاء اللمفاوية الثانوية، وبعد التعرض لمستضدات المقوسة الكونية في موقع الإصابة تصبح الخلايا التي تقدم المستضد والموجودة في موقع الإصابة نشطة وتنقل إلى الأعضاء اللمفاوية وهذا ما يؤدي إلى تنشيط الخلايا التائية والخلايا البائية وتنشيط الخلايا البلعمية، إذ تعمل الخلايا المقدمة للمستضد على تحفيز الخلايا التائية (CD4+) و (CD8+) وكذلك تفرز الحركات الخلوية مثل الانترلوكين الثاني عشر (IL-12) والانترفيرون صنف كما (Hibbert وآخرون، 2003). تلعب الخلايا التائية بشكل عام والخلايا (CD4+ و CD8+) بشكل خاص دوراً مهماً أثناء الإصابة المزمنة وتمنع تنشيط الاطوار الكامنة (بطيئة التكاثر) المتواجدة في الأكياس النسيجية (Tissue cysts) في المضيف كما هو موضح في الشكل (2-6) ولقد تم إجراء العديد من الدراسات للكشف عن تتابع الحامض النووي الريبوزي (RNA-sequences) لتحديد استجابات المضيف والعوامل المرضية التي تشارك في حدوث الإصابة المزمنة (Mohraz وآخرون، 2011).



شكل (2-6). دور المناعة الفطرية والمكتسبة (التكيفية) عند الإصابة بداء المقوسات الكونية

(Molan وآخرون، 2016).

2-9-3: الاستجابة المناعية الخلطية لطفيلي المقوسة الكوندية

Humoral immune response against *T. gondii*

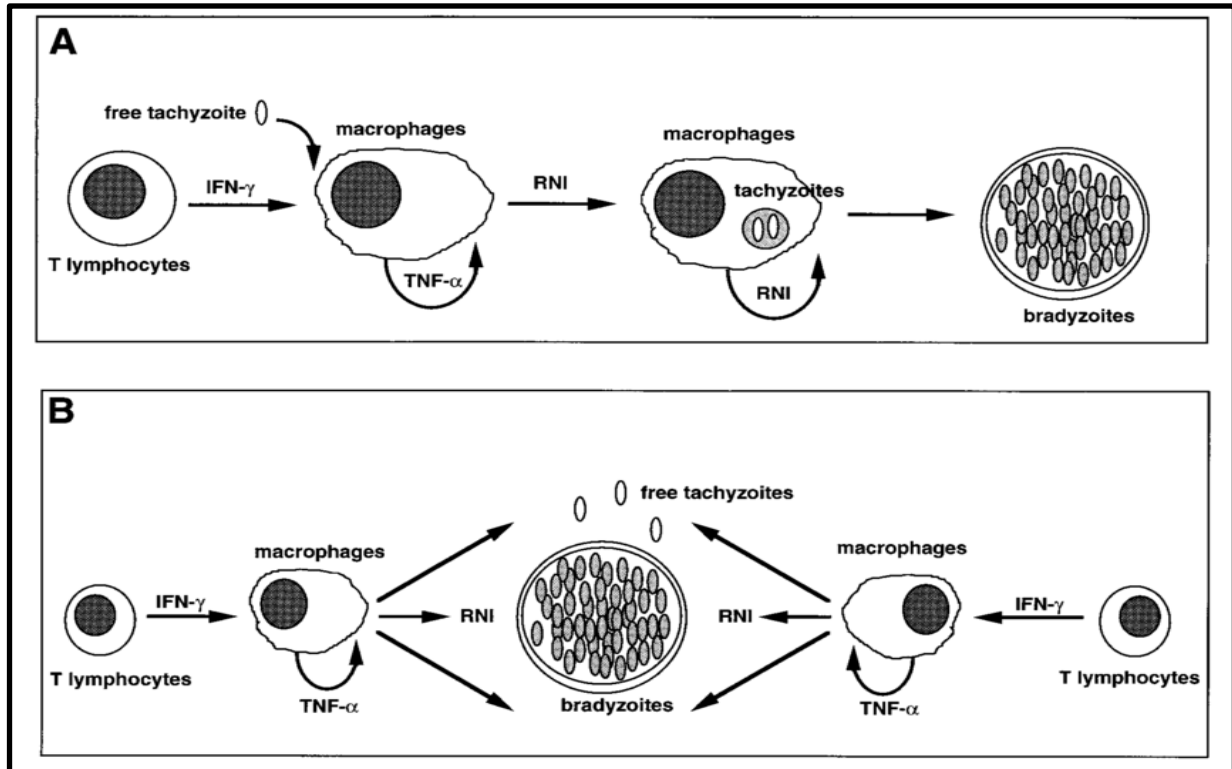
ان الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية تسبب استجابة مناعية خلطية والمتمثلة بإنتاج الأجسام المضادة إذ يلاحظ ارتفاع تركيز الضد (IgM) خلال مدة اسبوع إلى اسبوعين من بدء الإصابة، ويلاحظ ارتفاع تركيز الضد (IgA) تزامناً مع ارتفاع تركيز الضد (IgM) خلال الطور الحاد من الإصابة، بعدها يبدأ ظهور الضد (IgG)، إذ تكون جميع هذه الاجسام المضادة موجهة ضد مستضدات الطفيلي. أما تركيز الضد (IgE) فلا يمكن ملاحظته كثيراً في الاشخاص المصابين بالطفيلي (Jones، 2006). تختلف الاستجابة المناعية الخلطية باختلاف مراحل الإصابة، إذ لوحظ ان بعض الاجسام المضادة تظهر في مرحلة وتختفي في مرحلة أخرى من الإصابة وهذا يتطلب وجود مستضدات مختلفة لتحديد وجود الاجسام المضادة في حالات مرضية مختلفة عن طريق الاختبارات المناعية (Pelloux وآخرون، 2006). وبعد مرور مدة شهرين إلى ثمانية اشهر من الإصابة يلاحظ انخفاض في تراكيز الضدين IgM و IgA ثم تختفي تدريجياً (Correa وآخرون، 2007). وفي بعض الأحيان يلاحظ استمرار وجود الضد IgM لمدة ما يقارب سنة (Flori وآخرون، 2008) ولكنها حالات نادرة. تعمل الاجسام المضادة بالتعاون مع المتمم (Complement) على تحلل طور سريع التكاثر الموجود خارج الخلايا فعند تعرض هذا الطور إلى هذه الاجسام يصبح غير قادر على الدخول إلى خلايا المضيف وعندها يبتلع من قبل الخلايا البلعمية (Mahalakshmi وآخرون، 2006). عند ملاحظة وجود الضد IgG فهذا يدل على وجود إصابة سابقة على الرغم من ان تركيز الضد يبقى لعدة سنوات بعد الإصابة الأولية بالطفيلي، لذا نجد ان النساء اللواتي تعرضن سابقاً للإصابة قبل حدوث مدة الحمل قد لا يتأثر الجنين بالإصابة بالطفيلي بسبب اختراق الضد IgG المشيمة وانتقاله إلى الجنين وتوفير الحماية له، أما الضدين المناعيين IgM و IgA فغير قادرين على المرور من خلال المشيمة والوصول إلى الجنين (Nazan، 2008).

2-9-4: الاستجابة المناعية الخلوية لطفيلي المقوسة الكوندية

Cellular immune response against *T. gondii*

تعد المناعة الخلوية العامل الرئيسي المسؤول عن مقاومة الإصابة بالطفيلي والتي تلعب دوراً فعالاً في تحول الطفيلي من الطور النشط سريع التكاثر إلى الطور الكامن، إذ تتضمن الاستجابة المناعية الخلوية

كلاً من الخلايا التائية بنوعيهما CD4 و CD8 والخلايا القاتلة التي تلعب دوراً وقائياً خلال الإصابة الأولية بالطفيلي. إذ أن الخلايا التائية بنوعيهما CD4 و CD8 تستطيع ان تحلل الخلايا المصابة بطفيلي المقوسة الكوندية (Lodoen و Lima، 2019). وتشير الدراسات إلى أهمية الخلايا التائية في مقاومتها ضد الإصابة بهذا الطفيلي وان من اهم وظائف الخلايا التائية بعد تعرضها إلى سلالات طفيلية شديدة التأثير هو تحفيز وتنشيط خلايا CD4 و CD8 والتي تنتج لغرض مقاومة الطفيلي وهذا ما يؤثر في تنشيط معقد التوافق النسيجي (MHC) (Major Histocompatibility complex) من الصنفين الاول والثاني وهذا المعقد له تأثير فعال في مقاومة الطفيلي (Harker وآخرون، 2015). وتعد جميع سلالات المقوسة الكوندية شديدة الضراوة وتعمل على تنشيط وتطور استجابة مناعية قوية وانتاج الخلايا التائية المساعدة الاولى (Th1) لغرض المقاومة، وكذلك تنشيط الحركيات الخلوية مثل $IFN\gamma$ و $TNF\alpha$ والتي بدورها تنشط وظائف الخلايا البلعمية (Macrophages) وهذا مهم من أجل السيطرة على تكاثر الطور سريع التكاثر في كلا المرحلتين الحادة والمزمنة وكما هو موضح في الشكل (2-7) (Rosowski وآخرون، 2014).



شكل (2-7). الاستجابة المناعية الخلوية تلعب دوراً نشطاً في قتل الطفيلي وتحوله من الطور سريع التكاثر (Tachyzoite) إلى الطور بطيء التكاثر (Bradyzoite) (Gazzinelli و Denkers، 1998).

2-10: دور الحركات الخلوية خلال الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية

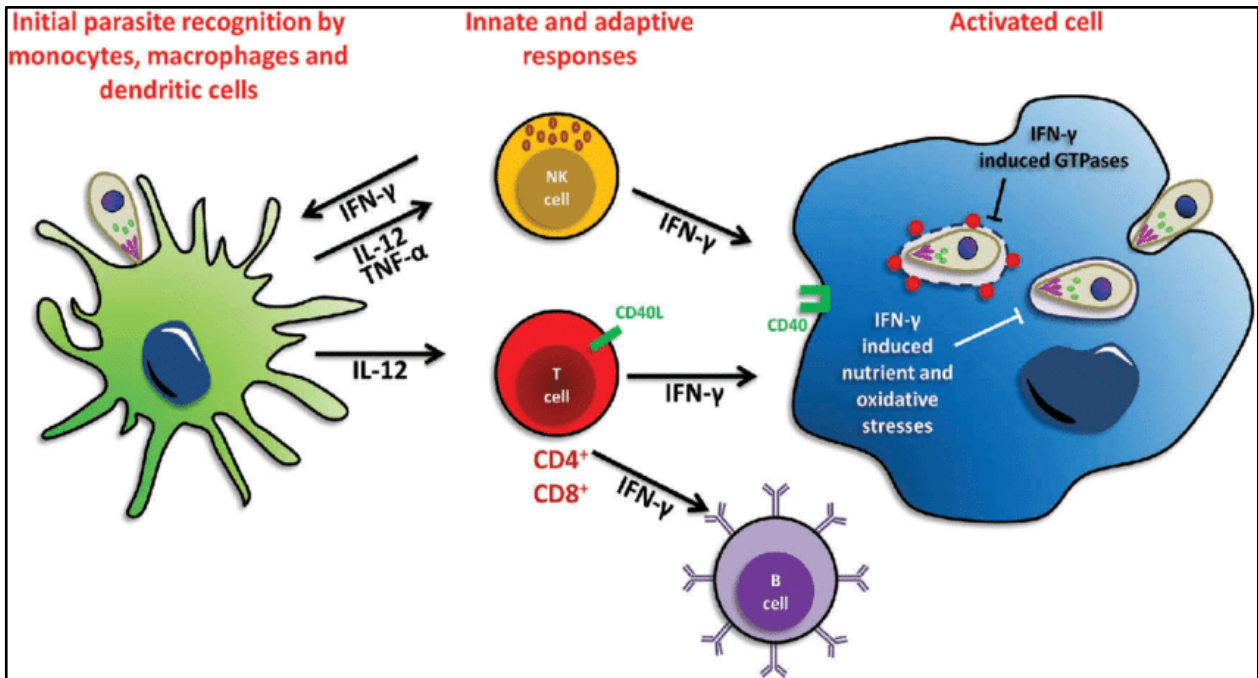
Role of cytokines during the infection with *T. gondii*

الحركات الخلوية هي بروتينات تمثل الاشارات الكيميائية التي تستخدمها الخلايا المناعية للتواصل مع بعضها إذ انها تساعد على توازن نظام المناعة من خلال تأثيرها على جوانب عديدة مثل نمو الخلايا والتشيط (Activation) والتمايز (Differentiation) والحركات الخلوية هي مجموعة من الببتيدات والكلايكوبروتينات الداخل خلوية إذ يتراوح وزنها الجزيئي ما بين (6000-60000) دالتون وهي غير مرتبطة مع بعضها وراثياً او تركيبياً (Commins وآخرون، 2010). وللحركات الخلوية عدة انواع منها انترفيرونات [Interferons (IFN)]، وانتروكينات [Interleukins (IL)]، ومعامل تحفيز مستعمرة الخلايا (Colony stimulating factor)، والحركات اللمفية (Lymphokines)، والحركات الاحادية (Monokines)، وعامل نخر الورم (Tumor necrosis factor)، والجاذبات الكيميائية (Chemokines)، فضلاً عن هذا فأن لها دور في أفراس الاجسام المضادة (Antibodies) وتلعب دوراً في شفاء الجروح وعملية تكوين الدم (Hematopoiesis) وكذلك تكوين الأوعية الدموية في الخلايا السرطانية (Angiogenesis) (Swardfager وآخرون، 2010). يكون تأثير الحركات الخلوية اما ذاتياً (Autocrine action) أي يكون التأثير في الخلية المفرزة نفسها، او يكون التأثير في الخلية المجاورة (Paracrine action)، او يكون تأثيره داخلياً (Endocrine action). وتصنف الحركات الخلوية بشكل رئيسي إلى صنفين الصنف الاول يسمى (Pro-inflammatory) والتي تنتج بواسطة الخلايا التائية المساعدة الاولى (Th1) ومنها IL-12 و $IFN\gamma$ و $TNF\alpha$ ، اما الصنف الثاني فيسمى (Anti-inflammatory) والذي ينتج بواسطة الخلايا التائية المساعدة الثانية (Th-2) ومنها الانتروكين الرابع والخامس والعاشر (IL-10, IL-5, IL-) (4) والتي تعمل على الحد من انتشار الطفيلي والسيطرة على الاستجابة المناعية (Aldebert وآخرون، 2007).

ويلعب الانتروكين الثاني عشر (IL-12) دوراً مهماً في الاستجابة الخلوية إذ يقوم بتحفيز الخلية التائية المساعدة الاولى (Th-1) الحاوية على مستقبلات (CD4) وكذلك يحفز الخلايا القاتلة الطبيعية على افراس الحراك الخلوي ($IFN\gamma$) الذي يعد الوسيط الاساس لمقاومة المضيف بفعل الخلايا البلعمية الكبيرة في الطورين الحاد والمزمن من الإصابة ومن ثم يؤدي إلى زيادة فعالية البلاعم والتي تحد وتنشط من نمو وتكاثر الطفيلي (El-Sherbini وآخرون، 2019). وهنا يأتي دور الخلية اللمفاوية المساعدة من

النوع الثاني (Th-2) في افراز الحراكين الخلويين الرابع والعاشر (IL-4 و IL-10) اللذان يلعبان دوراً في تحفيز الخلايا التائية من النوع الاول والتي تعمل على ايقاف افراز عمل الانترلوكين الثاني عشر (IL-12) (12) (Candolfi و Filisetti، 2004).

وعلى الرغم من ان للحراك الخلوي الثاني عشر له دور مهم وبشكل واضح في بداية الاستجابة المناعية ضد الطور السريع للطيفلي، ألا أن الانترلوكين العاشر له تأثيراً مهماً هو الآخر إذ له تأثير على نشاط كل من الانترلوكين الثاني عشر والانترفيرون صنف كما وله اهمية في السيطرة على انتاجهما بصورة متوازنة في داخل الجسم الحي وتجنب الاستجابة المناعية المفرطة التي يمكن ان تسبب التهاب واسع النطاق وتلف في انسجة المضيف (Yap و Gaddi، 2007). وبالتالي فإن الانترلوكين العاشر والثاني عشر (IL-10 و IL-12) هما خصمان رئيسيان يشاركان في تنظيم الانترفيرون صنف كما (IFN γ) وتخليقه وانتاجه خلال مرحلة بدء الإصابة. وتكون الخلايا القاتلة الطبيعية وخلايا (CD4 و CD8) والخلايا التائية للمفاوية المصدر الرئيسي لانتاج الانترفيرون صنف كما في مراحل مبكرة من الإصابة خلال المرحلة الحادة، كما هو موضح في الشكل (2-8) (Al-Wadhi و Iqbal، 2016). وفي دراسة اجريت على الفئران لوحظ ان الفئران التي ينعقد فيها الانترلوكين العاشر تموت في المرحلة الحادة من الإصابة بالطيفلي بسبب الاستجابة المناعية المفرطة (Mennechet وآخرون، 2004).



شكل (2-8). دور اليات البلعمة الذاتية والحركات الخلوية للمضيف للسيطرة على الإصابة بالمقوسة

الكوندية (Dunay و Diefenbach، 2018).

2-10-1: دور الانترفيرون كما خلال الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية

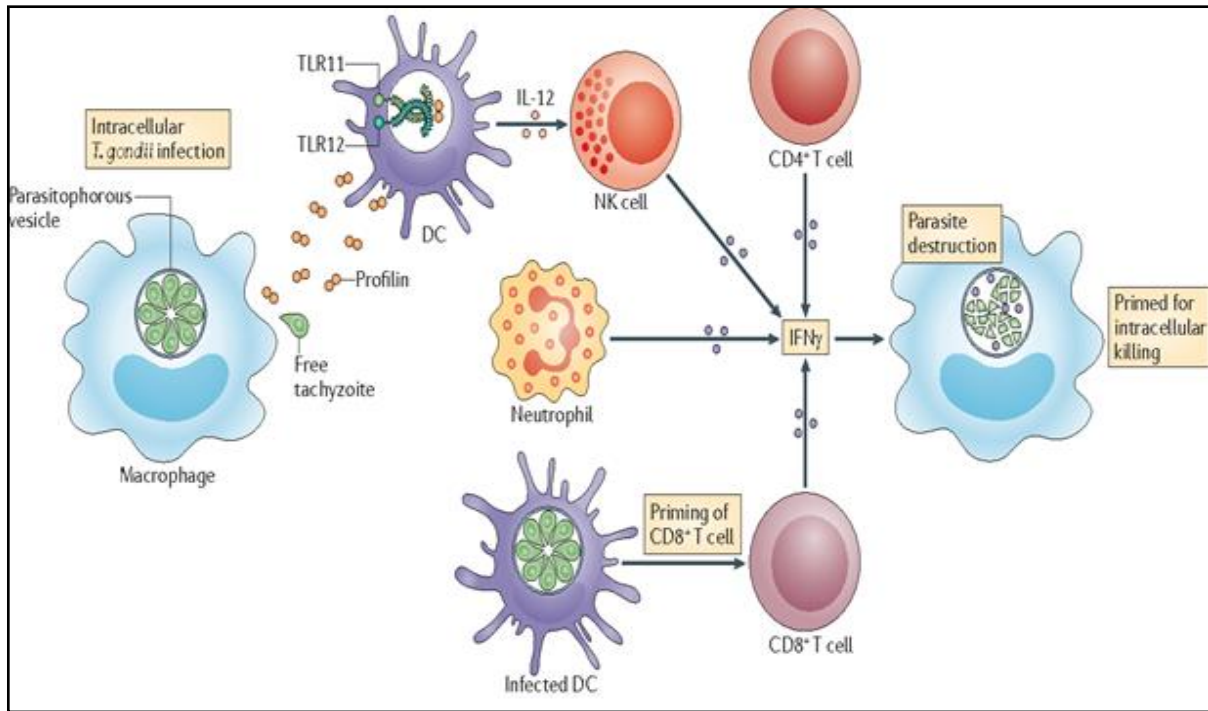
Role of interferon – gamma (INF γ) during the infection with *T.gondii*

يُعد إنتاج الانترفيرون كما ضرورياً للسيطرة على كل من الإصابة الحادة والمزمنة لطفيلي المقوسة الكوندية، ويؤدي فعالية ضعيفة مضادة للفيروسات ولتكاثر الخلايا ولكن عند مشاركته مع حركات خلوية أخرى فإنه يكون أكثر فعالية، ويدخل في تنظيم معظم نواحي الاستجابة المناعية والالتهابية، وله أهمية كبيرة في تحطيم الاجسام الغريبة الغازية، وكذلك تحطيم العوامل الممرضة داخل خلوية، كما له أهمية سمية خلوية تجاه الخلايا الورمية، فضلاً عن قدرته على زيادة التعبير عن مستضدات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) وبالتالي تحسين تفعيل اللمفاويات بواسطة تقديم المستضدات (Yarovinsky, 2014). إن الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية يسبب استجابة مناعية قوية وتحفز انتاج الخلايا التائية المساعدة من النوع الاول (Th-1) مما يؤدي تنشيط افراز الانترفيرون كما وعامل النخر الورمي الفا (TNF- α و FN- γ) والانترلوكين الثاني عشر (IL-12) والتي بدورها تفرز من قبل الخلايا البلعمية (Macrophage) وكذلك من قبل الخلايا الشجرية كما موضح في الشكل (2-9)، وهذه الاستجابة المناعية تحد من تكاثر الطفيلي وتحول طور سريع التكاثر (Tachyzoite) الموجود في الإصابة الحادة إلى طور بطيء التكاثر (Bradyzoite) الذي يوجد في الإصابة المزمنة ويكبح التحول العكسي (أي يمنع تحول الطور البطيء إلى الطور السريع) خلال الإصابة المزمنة (Ohshima وآخرون، 2014)، وتكون الاستجابة المناعية بشكل خطين دفاعيين متمثلة بإنتاج الخلايا البلعمية، والخلايا الشجرية، والخلايا القاتلة الطبيعية، والخلايا اللمفاوية التائية، من ناحية الخط الدفاعي الاول، أما الخط الدفاعي الثاني فيتمثل بإنتاج الحركات الخلوية. وتلعب الاجسام المضادة دوراً بسيطاً في الاستجابة المناعية لكنها تظل وسيلة اساسية لمنع الإصابة بالطفيلي من جديد، إذ يزداد إنتاج الاجسام المضادة للأصناف (IgG, IgA, IgE, IgM, في المرضى الذين يعانون من داء المقوسات الحاد والمزمن اعتماداً على الحالة الخطيرة من الإصابة (Al-Qurashi، 2004).

وهذا الطفيلي هو محفز قوي للخلايا التائية المساعدة (IFN- γ و TNF- α و IL-12) التي تفرزها الخلايا التائية المساعدة من النوع الاول والتي تحفز الاجهاز المبكر، وكذلك قابلية النساء الحوامل على تعزيز تنشيط الحركات الخلوية التي تفرزها الخلايا التائية المساعدة من النوع الثاني التي تشمل (IL-4

و IL-5 و IL-10) والتي تساعد على الاحتفاظ بالجنين وعدم الاجهاض من خلال تثبيط والسيطرة على انتاج الحركات الخلوية التي تفرزها الخلايا التائية المساعدة من النوع الاول (Denkers، 2008).

ويكمن دور الانترفيرون كما ضد الإصابة بالطفيلي من خلال تحفيز الخلايا البلعمية وانتاج عامل النخر الورمي نوع الفا ($TNF-\alpha$) والذي يعمل بصورة تآزرية مع الانترفيرون صنف كما ($IFN-\gamma$) على بدء انتاج جزيئات قاتلة للطفيليات واوكسيد النتريك (NO) الذي يعمل على قتل الطور السريع للطفيلي عند طريق تثبيط انزيمات المايوتوكندريا والانزيمات النووية (Alejandro وآخرون، 2004). وهناك عدد من الاليات تسيطر على انتاج الانترفيرون والتي لها دور في السيطرة على الطفيلي ومن هذه الاليات تفاعلات الاوكسجين الوسطية [Reactive Oxygen Intermediates (ROI)] وتتمخض هذه التفاعلات عن انتاج الجذور الحرة (Superoxide radical)، وبيروكسيد الهيدروجين (Hydrogen peroxide)، والجذور الهيدروكسيلية (Hydroxyl radical) وهي جزيئات غير مستقرة لها القدرة على التفاعل وتحطيم العديد من مكونات الخلية المهمة، إذ يمكن للجذور الحرة ان تتفاعل مع اوكسيد النتريك وتكون عامل مؤكسد قوي يسمى (Peroxynitrite) والذي يؤدي إلى اكسدة الدهون في الاغشية الخلوية (Michael وآخرون، 2014).



شكل (2-9). دور المناعة الطبيعية وتأثير انترفيرون كما خلال الإصابة بطفيلي المقوسة الكونية.

(Hunter و Jordan، 2010).

2-10-2: دور عامل النخر الورمي نوع الفا خلال الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية

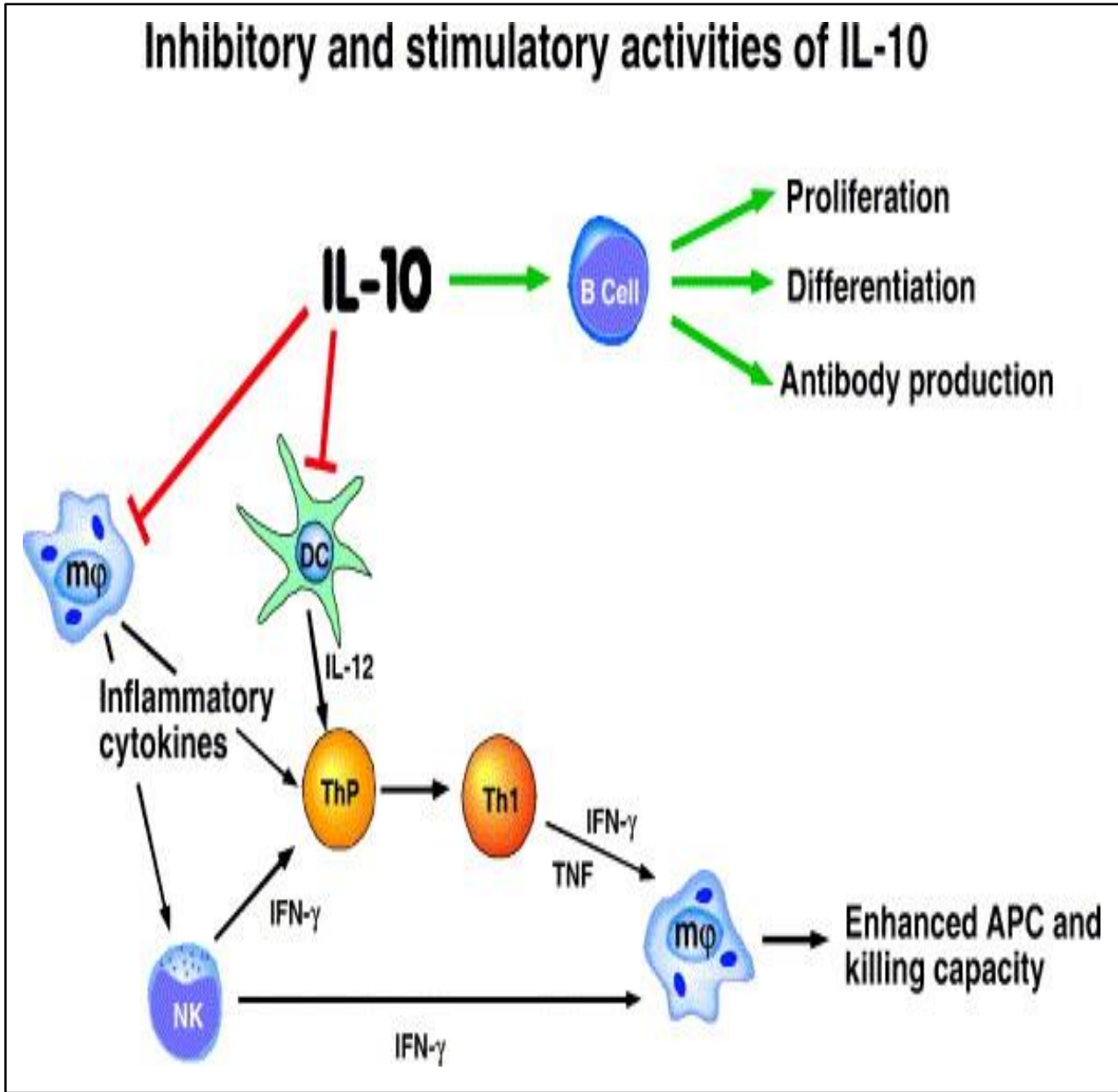
Role of tumor necrosis factor (TNF- α) during the infection

عوامل النخر الورمي (Tumor Necrosis Factors) هي انواع من الحركات الخلوية والتي تتضمن صنفين هما عامل النخر الورمي الفا (TNF- α) الذي يسمى (Cachetin) وعامل النخر الورمي بيتا (TNF- β) الذي يسمى (Lymphotoxin)، وهو بروتين متعدد الببتيد (Polypeptide protein) يصنع أولاً على شكل ببتيد اولي بعدها يتحول إلى شكله الافرازي الكامل (TNF- α) بفعل انزيم يدعى [TNF α Converting enzyme(TACE)] والذي يتكون من 157 حامض اميني (Yao وآخرون، 2017) وهو من الحركات الخلوية الالتهابية الذي ينتج بواسطة الخلايا البلعمية، وبعض الخلايا للمفاوية التائية، وخلايا CD4، وكذلك من الخلايا القاتلة الطبيعية، وهو المسؤول عن أحداث مجموعة متنوعة من الاشارات داخل الخلايا، مما يؤدي إلى نخر الخلايا المرضية او موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) وله وظيفة مهمة في مقاومة الالتهابات والإصابات الطفيلية والسرطانات (Gelaye وآخرون، 2016)، يُعد من الحركات الخلوية البادئة للالتهاب (Pro-Inflammatory) الذي تنتشط في بداية الالتهاب مع زيادة تنشيط كل من انترفيرون كاما (IFN- γ) والانترلوكين الثاني عشر (IL-12) واللذان تحفزهما خلايا التائية المساعدة من النوع الاول، ومن وظائفه ايضاً تنظيم خلايا المناعية وله القدرة على رفع درجة الحرارة اثناء الالتهابات الشديدة وبذلك يستجيب للحمى عن طريق انتاج الانترلوكين الاول والسادس (IL-1 و IL-6) ويعتقد ان أي خلل في انتاج عامل النخر الورمي له علاقة بنشأة مرض الزهايمر (Swardfager وآخرون، 2010). لوحظ من خلال الدراسات ان عامل النخر الورمي الفا (TNF- α) يعمل بصورة تآزرية مع انترفيرون كاما (IFN- γ) عند الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية خلال مرحلة الحمل المبكر وتزداد مستويات كل منهما عند الإصابة، وهذا يؤدي إلى زيادة موت الخلايا المبرمج (Apoptosis)، إذ لوحظ ان ارتفاع مستوى انترفيرون كاما يسبب موت الاجنة والاجهاضات في حين أن ارتفاع مستوى عامل النخر الورمي الفا (TNF- α) يسبب زيادة تحفيز هرمون البروجسترون الموجود في أغشية الاجنة للحفاظ على حياة الجنين وعدم حدوث حالة الاجهاض (Wang وآخرون، 2011).

2-10-3: دور الانترلوكين العاشر IL-10 بالإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية

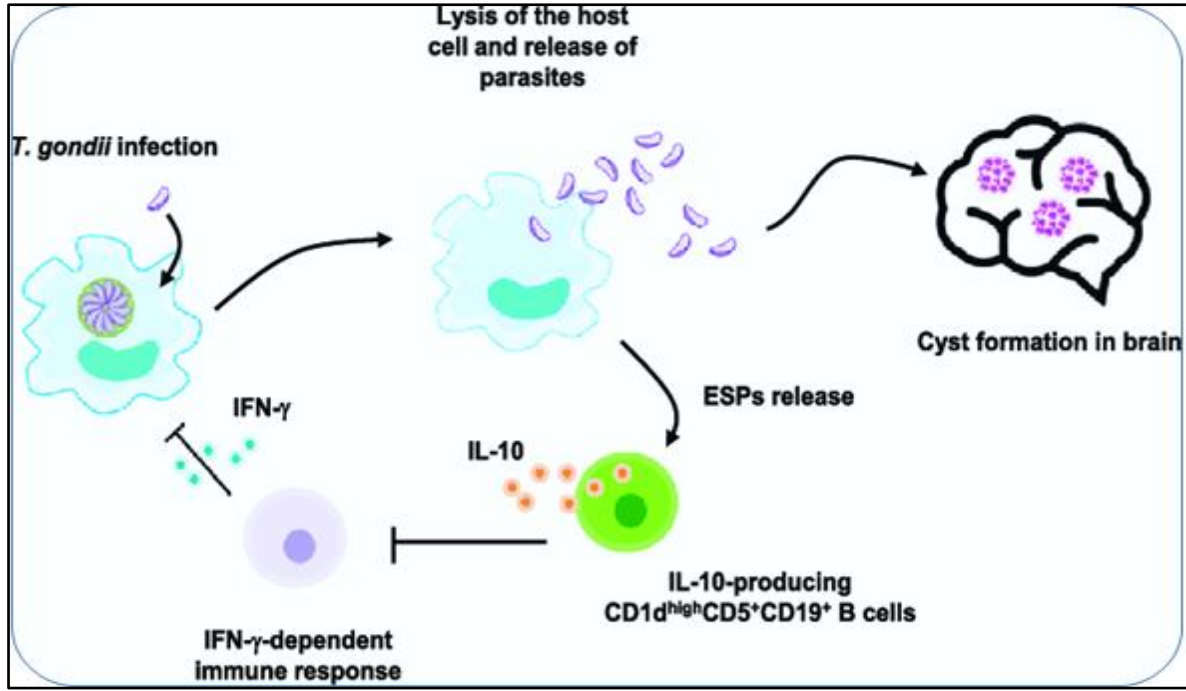
Role of interleukin-10 during the infection with the parasite

الانترلوكينات هي نوع من أنواع الحركات الخلوية وظيفتها التواصل بين الخلايا المناعية فيما بينها، إذ يكون عملها المشترك موجها نحو مقاومة مسبب المرض أو مقاومة خلايا ورمية، ويعد الانترلوكين العاشر (IL-10) من البروتينات المتعددة الببتيدات ويتكون من 160 حامض اميني، يتم إنتاجه من قبل الخلايا للمفاوية التائية المساعدة من النوع الثاني (Th2) والخلايا البلعمية والخلايا الشجرية والخلايا للمفاوية البائية والتائية وخلايا (CD4 و CD8). يعمل الانترلوكين العاشر على تنظيم إنتاج الحركات الخلوية البروتينية المنتجة بعد تحفيزها عند الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية والسيطرة على تنظيم انتاج معقد التوافق النسيجي (MHC) والتعبير الجزيئي عنه (Couper وآخرون، 2008)، كما هو موضح في الشكل (2-10). كما يلعب دوراً هاماً في تثبيط الالتهابات والاستجابة المناعية الخلوية بتثبيط وظيفة الخلايا المقدمة للمستضد (APC) من خلال تثبيط فعالية مستضدات الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي (MHC class II) في الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا الشجرية (Zhang وآخرون، 2012). وكذلك تثبيط انتاج عدد من الحركات الخلوية المفردة من قبل الخلايا للمفاوية المساعدة من النوع الاول (IL-12 , IFN- γ , TNF- α)، كما يلعب دوراً هاماً في تثبيط انتاج الحركات الخلوية من الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية ويسيطر على انتاج انترفيرون كاما. ويحد الانترلوكين العاشر IL-10 من الأمراض المناعية التي تسببها الإصابة بالطفيلي إذ اطلق عليه اسم العامل المانع لتخليق الحركات الخلوية وقد تمت تسميته بهذا الاسم، بناءً على قدرته المضادة لاستجابات الخلايا للمفاوية المساعدة من النوع الاول (Zhao وآخرون، 2013). وفي عام 2007 تم اثبات ان للانترلوكين العاشر له القدرة على تنظيم الاستجابة المناعية وعلى تنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة والسيطرة على انتاج انترفيرون كاما في حالة الإصابة بالمقوسة الكوندية (Jankovic وآخرون، 2007).



شكل (10-2). قدرة الانترلوكين العاشر (IL-10) على تنظيم التفاعل المناعي الذي ينشط الاستجابة الخلوية عبر الخلايا للمفاوية البائية (B cell) ويثبط استجابة انترفيرون كما (IFN γ) بواسطة الخلايا للمفاوية المساعدة من النوع الاول (Th1) (Steinbrink وآخرون، 1997).

وفي حالة زيادة الاستجابة المناعية عن الحد الطبيعي يعمل الانترلوكين العاشر على تثبيط الاستجابة المناعية من خلال تأثيره على عدم انتاج الخلايا البلعمية وعدم تحفيزه للحركات الخلوية والخلايا التائية وذلك للحفاظ على خلايا المضيف من التلف (Willis وآخرون، 2002)، كما في الشكل (11-2).



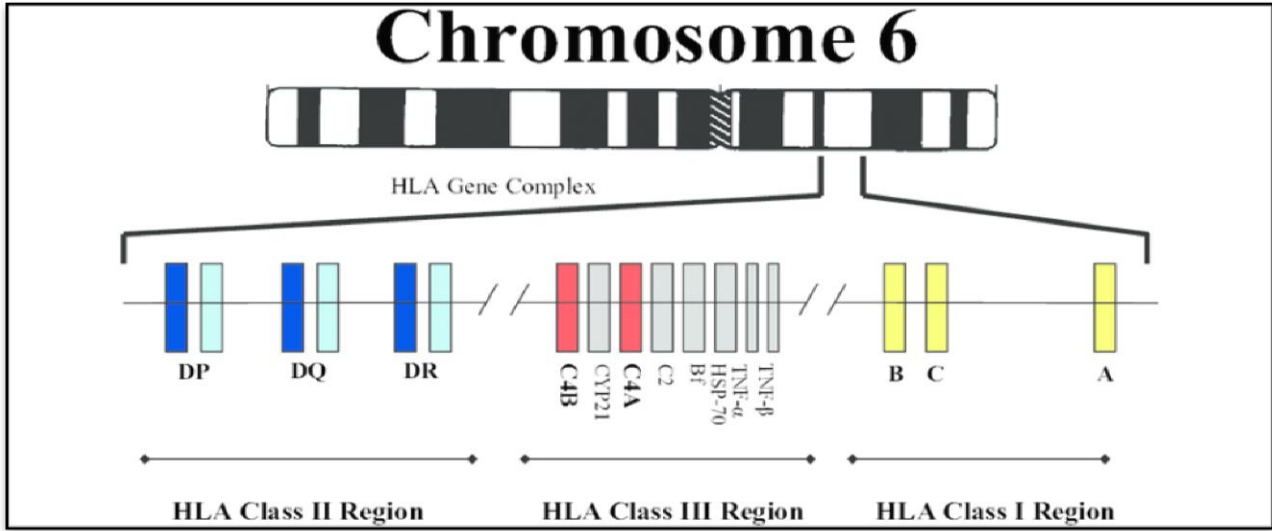
شكل (2-11). الالية المتعلقة في الدور التنظيمي للأنترلوكين العاشر (IL-10) ونتاجه من قبل الخلايا للمفاوية البائية (B-cell) عند الإصابة بالمقوسة الكوندية (Jeong وآخرون، 2016).

11-2: مستضد خلايا الدم البيض البشرية

The human leukocyte antigen (HLA)

هو عبارة عن شفرة وراثية تقع على الذراع القصير من الكروموسوم السادس تشفر إلى بروتينات تستعمل لرفض الانسجة المنقولة بين الاشخاص غير المتطابقين نسيجياً (البياتي، 2018) وتختلف جينات مستضد خلايا الدم البيض البشرية والمعروف بمعقد التوافق النسيجي (MHC) فيما بينها اختلافاً كبيراً وتقع منطقة (HLA) بين المعلمتين المورثتين MOG وCOL11A2، وتحتوي على 240 من المورثات يصل طوله 3.6 مليون زوج قاعدي في الانسان، وجينات HLA متعددة الاشكال مما يعني ان لديها العديد من الاليلات المختلفة كما موضح بالشكل (2-12)، وهذا مما يسمح لها بضبط الجهاز المناعي التكيفي والسيطرة على الاستجابة المناعية المكتسبة (Taylor وآخرون، 2012). وأطلقت تسمية معقد التوافق النسيجي (MHC) لكونه مزود بمستقبلات ذاتية تعمل على تحديد ما هو ذاتي وما هو غير ذاتي (غريب) (مستضد)، وهو أحد وسائل الجسم الدفاعية ضد المستضد الغريب (Brennan وKendrick، 2006). أما مستضد خلايا الدم البيض فقد سمي بهذا الاسم لأنه اكتشف لأول مرة فوق غشاء خلايا الدم البيض البشرية، ولوحظ ايضاً فوق غشاء الخلايا ذات النواة (Taylor وآخرون،

(2012). يوجد هذا المستضد على أسطح جميع خلايا الجسم ومن هنا ينشأ التوافق النسيجي بينهم فجميعهم ينتمون إلى خلايا الجسم الذاتية وهو يظهر على السطح الخارجي للخلايا منذ الاسبوع السادس من تكوين الجنين ويستمر مدى الحياة (Agarwal وآخرون، 2017).



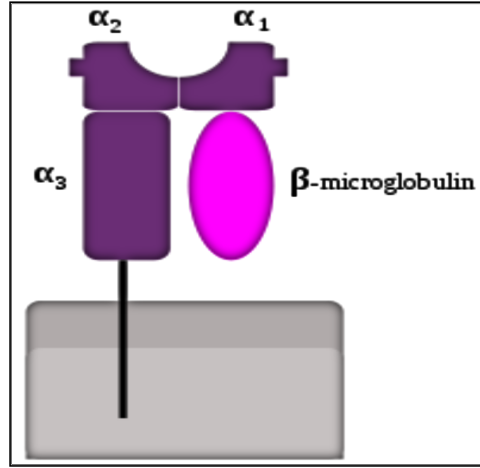
شكل (2-12). الكروموسوم البشري السادس والمواقع الجينية التي تقع عليها مستضدات خلايا الدم البيض (Westover وآخرون، 2011).

2-11-1: تصنيف معقد التوافق النسيجي

Classification of the major histocompatibility complex (MHC)

1- معقد التوافق النسيجي الصنف الأول MHC-Class I

وهو جزء بروتيني معقد يكون بشكل مستقبلات وظيفية على الخلايا التي تحتوي على نواة في الجسم البشري ماعدا خلايا الدم الحمراء لكونها غير منواة، وينشأ من بروتينات داخل الخلايا (Choo، 2008). يمتلك هذا المعقد ثلاث جينات رئيسية تشفر لبروتينات مستضد خلايا الدم البيض البشرية (HLA) (Human Leukocyte Antigen) ويقع هذا الصنف في المنطقة الاولى على الكروموسوم البشري السادس ويضم هذا الصنف ثلاثة مواقع جينية (HLA-A, HLA-B, HLA-C) (Wieczorek وآخرون، 2017). يتكون هذا المعقد من سلسلة الفا الثقيلة والذي تتألف من وحدات فرعية ($\alpha 1$ ، $\alpha 2$ ، $\alpha 3$). مرتبطة بسلسلة بيتا الخفيفة ($\beta 2$ -Microglobulina) كما في الشكل (2-13). ويرتبط المعقد بالغشاء الخلوي بواسطة الوحدة الفرعية الفا $\alpha 3$ (Agarwal وآخرون، 2017).



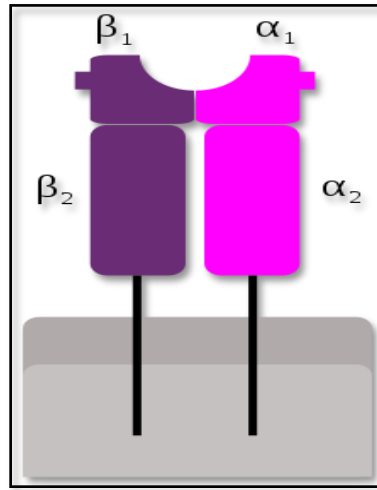
شكل (2-13). شكل توضيحي لمعقد (MHC-I-Protein) فوق سطح خلية من الجسم (Pucchio وآخرون، 2008).

يعمل هذا المعقد على تقديم المستضدات الغريبة إلى الخلية التائية القاتلة والخلايا البائية كما ويحمي خلايا الجسم السليمة (Brennan و Kendrick، 2006). تعرض الخلايا المصابة بالمستضدات الغريبة على سطحها على الجهاز المناعي بواسطة معقد التوافق النسيجي الصنف الأول فتتعرف عليها الخلايا التائية الحاملة لمستقبلات ($CD8^+$) وتقضي عليها، ومن المتعارف عليه ان مستقبلات الخلايا التائية ($CD8^+$) لا ترتبط ببروتينات خاصة بالجسم (أي البروتينات الذاتية)، وتسمى هذه الظاهرة بالتحمل المناعي (Immune tolerance) وهي ظاهرة تحمي الجسم من اعتداء الجهاز المناعي على الخلايا الذاتية للجسم، ولكن اذا اصابته الخلية بفيروس او حدث في الخلية طفرة جعلتها تنتج بروتينات مخالفة لبروتينات الجسم الذاتية فيكون ما يقدمه معقد التوافق النسيجي الصنف الأول هو اجزاء من مستضدات الفيروس إلى خلايا التائية القاتلة وبالتالي تنتشط هذه الخلايا وتقوم بقتل الخلية المصابة (Anne وآخرون، 2013).

2- معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني MHC –II

يتألف الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير من سلسلتين الفا وبيتا وكل منهما مكونة من وحدتين فرعيتين ($\beta 2, \beta 1, \alpha 2, \alpha 1$) وترتبط كل سلسلة بالغشاء الهيلولي للخلية كما في الشكل (2-14). (Jokiniemi وآخرون، 2020). يوجد الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير على اسطح الخلايا العارضة للمستضد (Antigen presenting cell (APC)) والتي تشمل الخلايا

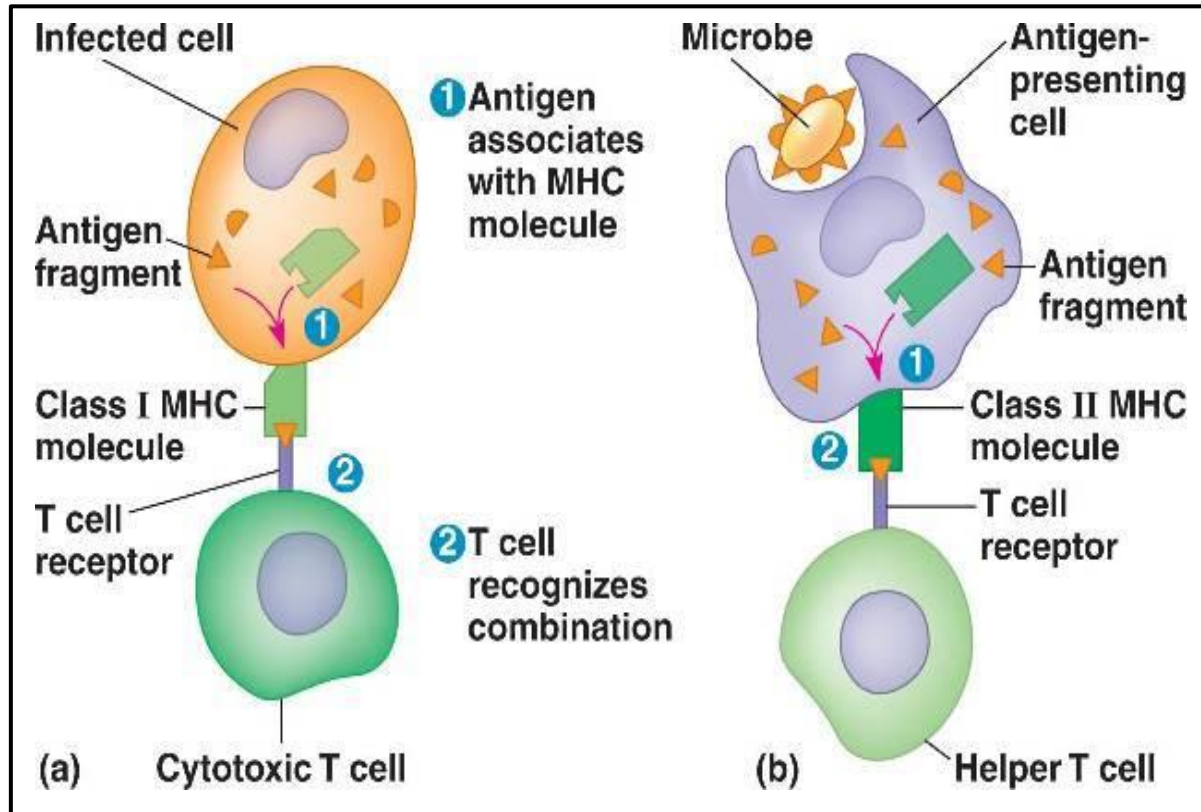
اللمفاوية البائية، والخلايا البلعمية الكبيرة، والخلايا الشجرية، إذ تقوم هذه الخلايا ببلعمة البروتينات الغريبة والعوامل الممرضة الموجودة خارج الخلية وتقوم بتحطيمها عن طريق الانزيمات الحالة (Lysozymes) إلى أجزاء ببتيدية صغيرة لترتبط بمعقد التوافق النسيجي الصنف الثاني ومن ثم تقتحم الغشاء الهيلولي لتتعرّف عليها الخلايا التائية المساعدة المجهزة بمستقبل مناسب، وبما أن معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني لا يعرض غير البروتينات الموجودة خارج الخلايا لذلك تكمن أهميته في المناعة ضد العوامل الممرضة خارج خلوية كالبكتريا والفطريات (Tobias وآخرون، 2015). تقوم مستضدات خلايا الدم البيض البشرية HLA التي تناظر معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني وهو من البروتينات ذات الصنف الثاني والذي يشفر بواسطة الجينات (DQ, DR, DM, DO, DP). توجد على سطح بعض الخلايا اللمفاوية والخلايا البلعمية الكبيرة (Macrophage) وكلاهما له دور فعال في الاستجابة المناعية (Eyzaguirre وآخرون، 2013).



شكل (2-14). شكل توضيحي لمعقد (MHC-II-Protein) (Eizaguirre وآخرون، 2013).

يتحد هذا المعقد مع ببتيدات من خارج الخلية (مستضدات) ليعرضها على الخلايا التائية، بعدها تتعرف الخلايا التائية على المستضدات الغريبة وبدورها تحفز وتنشط تكاثر الخلايا التائية المساعدة وكذلك تنشط الخلايا التائية القاتلة ومستقبلاتها (CD8) والخلايا البائية فالخلايا المساعدة تكون مسؤولة عن الاستجابة المناعية عند الإصابة وتنشط كل من انترفيرون كاما وعامل النخر الورمي ($IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$) ولكي يتم كبح هذه الاستجابة المناعية المفرطة والحفاظ على أنسجة الجسم من التلف يتم تنشيط الخلايا البائية التي تكون مسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة الموجهة ضد هذه المستضدات،

وكذلك تقوم الخلايا التائية المنظمة (Regulatory T cell) بكبح الاستجابة المناعية وذلك من خلال كبح او منع عرض المستضدات الذاتية والناتجة من الخلية نفسها (Oshima وآخرون، 2002؛ Ohshima وآخرون، 2014). إذ أن الخلايا المصابة لا تُقتل مباشرة من قبل التائيات الحاملة لمستقبلات (CD4) كما هو الحال في التائيات الحاملة لمستقبلات (CD8) وإنما تنشط الخلية العارضة للبيتيد، وهنا يوجد نوعان من التائيات الحاملة لمستقبلات (CD4) وهي خلايا تائية التهابية وهي تنبه البلعميات بقتل الخلايا المصابة، والنوع الثاني خلايا تائية مساعدة من النوع الثاني (Th-2) تعمل على تنشيط الخلايا البائية لإنتاج الأضداد، لا تتم هذه العملية إلا في الخلايا البائية التي سبق وان ارتبطت بالمستضد كما موضح في الشكل (2-15)، وان الاستجابة المناعية تبدأ عند ارتباط المستضد بالمستقبل من اجل ان تنتج الخلايا البائية اضعادها او تحرر الخلايا التائية جزيئاتها القاتلة او المساعدة فينبغي على نواة الخلية أن تُبلغ بحدوث ترابط على سطوحها فتنتج الاجسام المضادة وتحفز نشاط عملية البلعمة (Phagocytosis) للقضاء على المستضد الغريب وهذا ما يؤكد ان نظام المناعة المكتسبة يفرق بين وجود جسيمات غريبة مسببة للمرض داخل الخلية او خارجها (Choo، 2008؛ Suurvali وآخرون، 2014).



شكل (2-15). يبين ارتباط أنواع جزيئات (MHC) مع المستضد (البياتي، 2018).

3- معقد التوافق النسيجي الصنف الثالث MHC –III

وهو بروتين بلازمي يشارك في المناعة الطبيعية المتوارثة ولا يختص بمكافحة مستضد معين وإنما يعمل بطريقة شمولية غير متخصصة وهذا ما يميزه عن الصنفين الآخرين الأول والثاني، وينتمي إلى هذا المعقد البروتينات المتممة مثل المتمم الثاني والمتمم الرابع (C2 و C4) وعدد من الحركيات الخلوية مثل معامل النخر الورمي، ويكون موقعه على الكروموسوم السادس في الإنسان بين الصنفين الأول والثاني (MHC-I و MHC-II) (Valluri وآخرون، 2005).

2-12: الأمراض المترافقة مع مستضدات خلايا الدم البيض البشرية (HLA)

Diseases accompanying human leukocyte antigen

عند الإصابة بالأمراض تدخل الممرضات (المستضدات) الغريبة إلى الجسم فتقوم الخلايا المتخصصة والخلايا العارضة للمستضد بابتلاع العامل الممرض بعملية تسمى بالبلعمة إذ تستخدم مستضدات الخلايا البيض البشرية في عمليات رفض الاعضاء المزروعة (Graft rejection) فالخلايا التي تعرض أنواع أخرى من مستضدات الخلايا البيض البشرية غير الذاتية يميزها الجهاز المناعي للمضيف على أنها اعداء وبالتالي يتم مهاجمتها، مما يؤدي إلى رفض الأنسجة الحاملة لتلك الخلايا، وتعتبر هذه العملية مهمة في حالة الأنسجة المزروعة غير المتطابقة نسيجياً، ونظراً لأهمية مستضد الخلايا البيض البشرية في عملية زرع الاعضاء فأن مواقع هذا المستضد هي أكثر الأنواع شيوعاً التي يتم الكشف عنها بواسطة تقنية (PCR) وتظهر الدقة العالية في تحديد أنواع هذا المستضد HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 and HLA-DPB1 وقد تكون ذات صلة بعملية الزرع لتحديد تطابق كامل مع المتبرع (Agarwal وآخرون، 2017).

وتستخدم مستضدات الخلايا البيض البشرية في أمراض المناعة الذاتية (Autoimmune diseases) التي هي أمراض وراثية وبعضها تكون مترافقة مع اضطرابات المناعة الذاتية والأمراض الأخرى، ان الاشخاص الحاملين لمستضدات الخلايا البيض البشرية يكونون أكثر عرضة للإصابة بأمراض المناعة الذاتية مثل داء الذئب الاحمراري (SLE) (Systemic Lupus Erythematosus) (Abbas وآخرون، 2019)، وداء السكري من النوع الاول (Type I Diabetes)، والتهاب المفاصل الرثوي (Rheumatoid arthritis) (Galeef و Sallom، 2016) وارتباط هذه المستضدات مع أمراض الاضطرابات الهضمية (Celiac disease) متلازمات متعددة منها متلازمة رايتز، وهذا ما يوضح أهمية معرفة أنواع مستضدات الخلايا البيض لأنها تعد أداة تشخيصية والوسيلة

الفعالة الوحيدة للتمييز بين اقارب الدرجة الاولى المعرضين للخطر من اولئك الذين ليسوا في خطر (Mignot وآخرون، 2001). وفي السرطان، إذ ان الاشخاص الحاملين لمستضدات الخلايا البيض البشرية يكونون أكثر عرضة لحدوث السرطان (Choo، 2008). وان ارتباط مستضدات الخلايا البيض البشرية مع مرضى داء المقوسات الكوندية يُعد كمؤشر لتطور المرض متأثرة بالجينات او بجين معقد التوافق النسيجي (HLA-DQ) إذ يساعد هذا الجين في اتخاذ القرارات المتعلقة بداء المقوسات نظراً لطبيعته متعددة الاشكال واهميته الوظيفية في السيطرة على الاستجابة المناعية وعدم رفضه لزراعة الاعضاء وكذلك في الأمراض المناعية وهكذا يبدو ان (HLA-Class II DQ و DR) هو مؤشر وراثي للإصابة بتطور اجهاز النساء في مرضى داء المقوسات (Abbas وآخرون، 2014).

2-13: التباين الوراثي للسكان العرب والكرد في العراق

تُعد بلاد ما بين النهرين (العراق) منشأ أقدم الحضارات (الأكدية، والبابلية، والاشورية) وتم تناوب حكمها طيلة تاريخها الطويل العديد من الشعوب والامم التي مرت عليها (الفرس، والعرب، والمغول، والعثمانيين)، مما جعلها اليوم غنية جداً بالتنوع العرقي واللغوي، وهذا التنوع واضح جداً في شمال العراق إذ ترسم الحدود واضحة بين العرقيات المختلفة (العرب، الكرد، التركمان، السريان، اليزيديين)، وتم ايجاد 18 سلالة جينية في 5 عرقيات عراقية، منها 15 و 16 سلالة جينية في كل من الاكراد والتركمان المفحوصين و 10، 11، 14 سلالة في العرب واليزيديين والسريان على التوالي وهذا يعني انها مجتمعات لغوية أكثر من كونها مجتمعات عرقية وهو امر يحطم النظرة القائلة بأحادية العرق والعرق الصافي خلال النتائج التي تظهر التنوع الجيني داخل المكون نفسه من هذه المجتمعات (Hajjei وآخرون، 2018). اكدت الدراسات السكانية إلى وجود ترددات متنوعة من أليلات مستضد الخلايا البيض البشرية وانماطها المتنوعة وفقاً للعرق والاصل الجغرافي، وبالنظر إلى الطبيعة المشفرة للتعبير عن مستضد الخلايا البيض البشرية فأن هذا يتطلب التمييز بين متغيرات البيضة المخصبة (Heterozygotes) من متماثلة البيضة المخصبة (Homozygote)، لذا يسمح بتخصيص التراكيب الوراثية والاليلات (Hudson، 2001). يعد مستضد الخلايا البيض البشرية ذو اهمية كبيرة في النظام الوراثي نظراً لتعدد اشكاله الموصوفة في الانسان، إذ انه يحتوي على العديد من البروتينات المشفرة الموجودة على سطح الخلية والتي لها وظيفة مهمة في تنشيط الاستجابة المناعية بعد عرض المستضد لها (Gonzalez-Galarza وآخرون، 2015)، ويتم وصف متغيرات الاليل الجديدة بشكل متكرر، لهذا المستضد درجة كبيرة من الترددات الجينية المتباينة بين السكان وعلاقتها الوثيقة مع المنطقة الجغرافية، وتلك الترددات تكون مفيدة في استنتاج الخلفية الجينية والتكوين العرقي للمجموعات البشرية الحديثة، وفي تمييز الجينات المختلفة بين السكان المختلفين عرقياً نتيجة الهجرة (Arnaiz-Villena وآخرون، 2009).

3: المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1-3: المواد Materials

1-1-3: الاجهزة المختبرية العامة General laboratory instruments

استخدمت خلال الدراسة الحالية عدد من الادوات والاجهزة المختبرية الموضحة في الجدول (1-3).

جدول 1-3: المستلزمات المختبرية العامة المستعملة في الدراسة الحالية.

المنشأ origin	الشركة المصنعة Company	الأجهزة والمستلزمات المختبرية Equipment or Instruments
Japan	Kokusan	Centrifuge
Japan	Hitachi	Cobas E 411
Germany	Thermaks	Incubator
USA	Biokit Elx800	Reader Biotek Elisa
USA	Biokit Elx 50	Washer Biotek
Japan	Epson	Printer
Germany	Abbott	Deep freeze
Germany	Inno-train	جهاز المدور الحراري PCR
Jordan	AFCO-Dispo	انابيب اختبار بلاستيكية Eppendorf tubes
U.K	Sterilin	Pipette tips 100 µ and 1000 µ
Germany	Termaks	ساعة توقيت Timer
U.K	Sterilin	أنابيب مانعة التخثر EDTA tube
Arab Emirates	Unolok	محاقن طبية نبيذة 10 مللتر
U.K	Sterilin	انابيب مختبرية نبيذة Gell tube

3-1-2: العدد التشخيصية Diagnostic Kits

اعتمدت في الدراسة الحالية العدد التشخيصية التالية في الجدول (3-2).

جدول 3-2: العدد التشخيصية المستعملة في الدراسة الحالية.

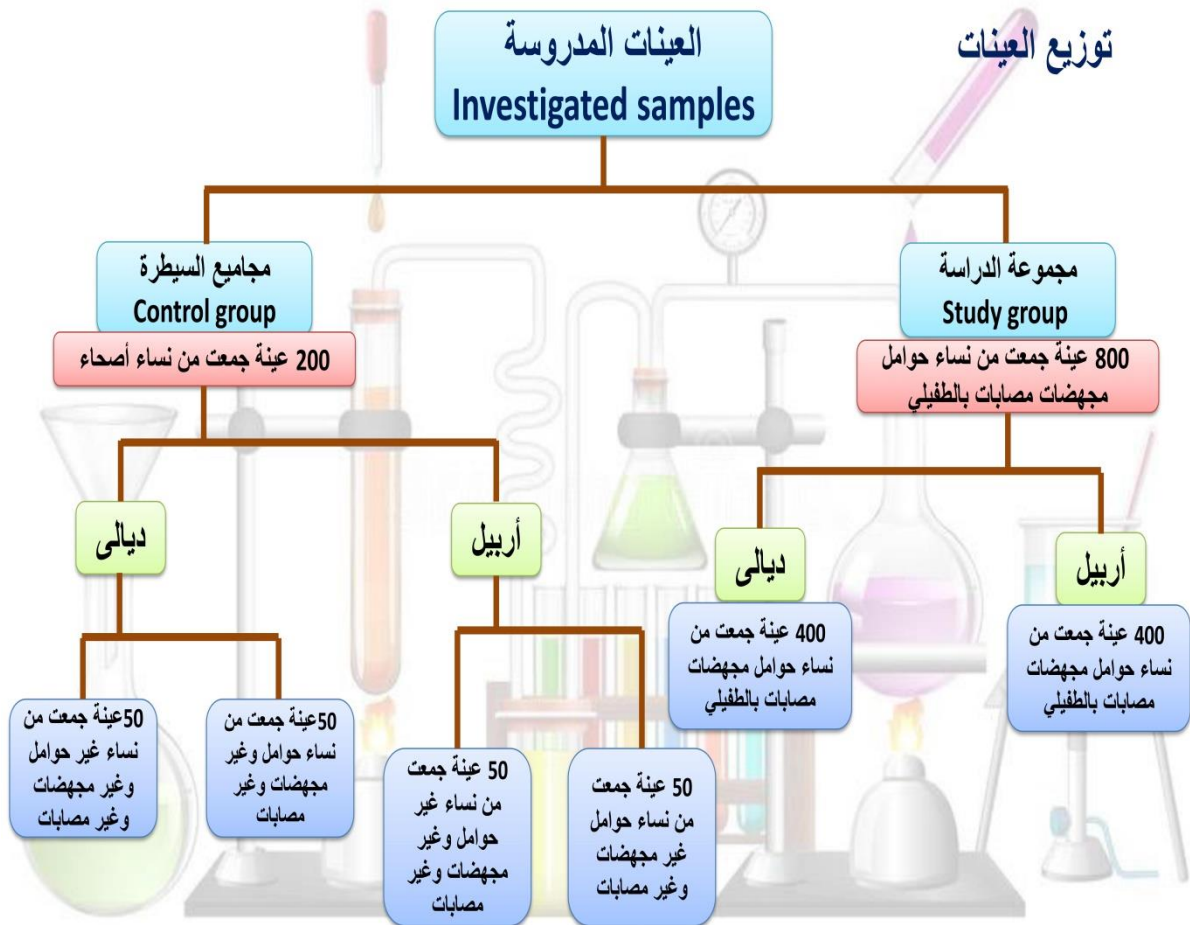
المنشأ	الشركة المصنعة	العدد التشخيصية المختبرية
Japan	Hitachi	العدة الخاصة بفحص Cobas E411 IgM antibodies to <i>Toxoplasma gondii</i>
Japan	Hitachi	العدة الخاصة بفحص cobas E411 IgG antibodies to <i>Toxoplasma gondii</i>
Jordan	Al-shkairate	العدة الخاصة بفحص الاليزا Human IL-10 ELISA IL-10
Jordan	Al-shkairate	العدة الخاصة بفحص الاليزا لعامل النخر الورمي الفا Human TNF α (Tumer Necrosis Factor Alpha) ELISA Kit
Jordan	Al-shkairate	العدة الخاصة لفحص الاليزا انترفيرون كاما Human IFN γ (Interferon gamma) ELISA kit.
Germany	Inno-train	العدة الخاصة بفحص PCR وتشخيص HLA
Germany	Inno-train	DNA extraction kit
Germany	Inno-train	Safe gel stain
Germany	Inno-train	Agarose
Germany	Inno-train	TBE Buffer داري

3-2: العينات المتحرى عنها Investigated samples

3-2-1: جمع المعلومات Collection of Data

تناولت الدراسة الحالية 800 عينة دم جمعت من نساء تعرضن للإجهاض (بواقع 400 عينة من سكنة محافظة ديالى و400 عينة من سكنة محافظة أربيل) وقد تراوحت اعمارهن بين (20-40) سنة إذ

سبق وان تعرضن للإجهاض لمرة أو أكثر. كما تناولت الدراسة 100 عينة دم اخذت من نساء حوامل غير مجهزة سابقاً (أصحاء) بواقع 50 عينة من سكنة محافظة ديالى و 50 عينة من سكنة محافظة أربيل وتراوحت اعمارهن بين (20-40) سنة، بالإضافة إلى 100 عينة اخذت من نساء غير حوامل وغير مجهزة (اصحاء) بواقع 50 عينة من سكنة محافظة ديالى و 50 عينة من سكنة محافظة أربيل كما موضح في الشكل (3-1) وتراوحت اعمارهن بين (20-40) سنة، ولقد جمعت العينات للمدة من شهر اذار 2017 ولغاية ايلول 2018 وبالتعاون مع دائرة صحة محافظة ديالى ودائرة صحة محافظة أربيل. وقد تم اخذ موافقة النساء اللواتي خضعن لأخذ العينة وذلك بعد بيان نوع الاختبارات التي تجري على العينة المأخوذة والهدف منها واهمية البحث، واخذت بعض المعلومات المتعلقة بالدراسة منهن كما هو مذكور في الملحق، كما تمت الاجابة على كافة استفساراتهن حول البحث، وتم توجيه بعض الاسئلة للحصول على المعلومات من النساء كالعمر ومدة الحمل وعدد الاجهاضات ووجود أمراض مزمنة او أمراض التهابية اخرى وعن وجود الحيوانات او القطط في البيت.



شكل (3-1). يبين العينات المتحرى عنها

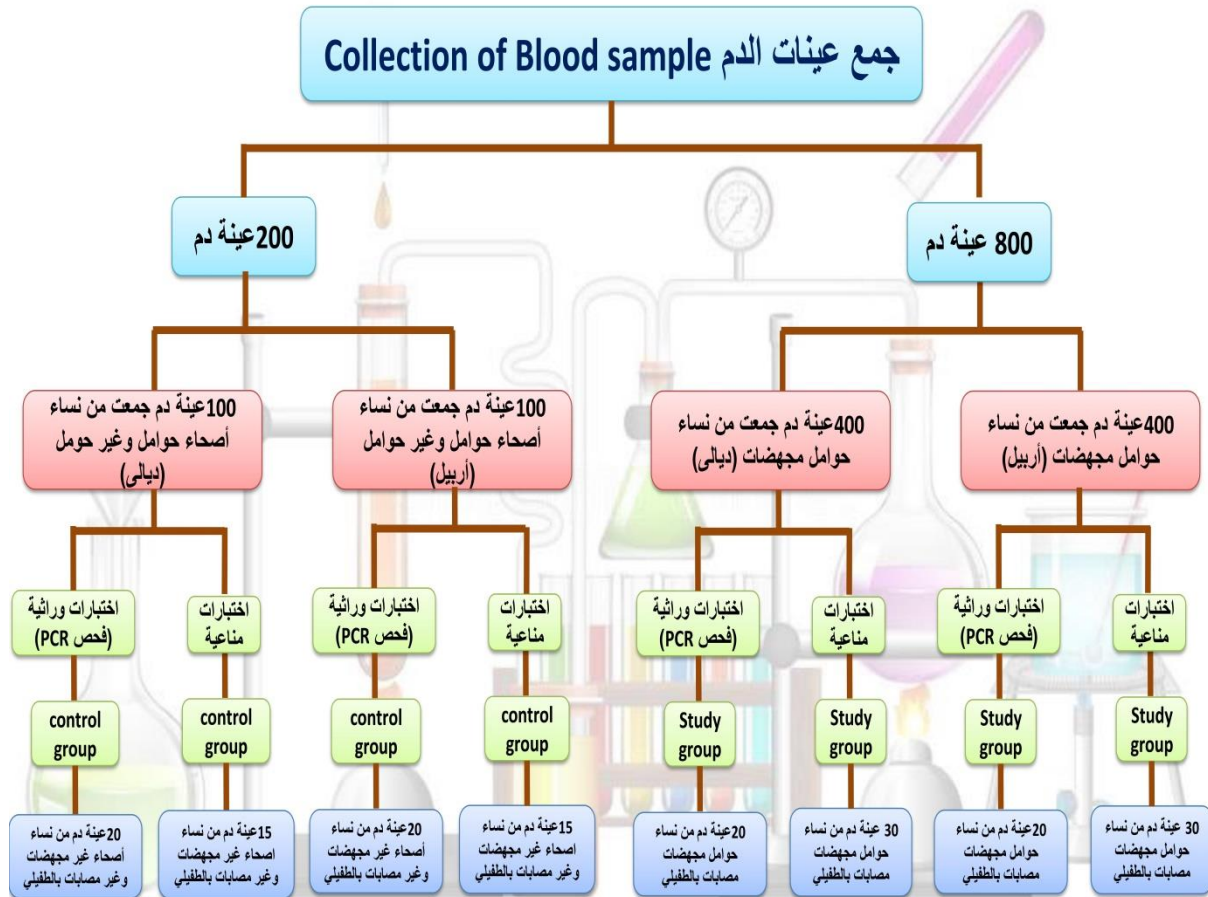
2-2-3: جمع عينات الدم Collection of Blood Samples

جمعت 800 عينة دم 400 عينة لكل محافظة كما تم ذكره انفاً، إذ تم سحب 8 مليلتر من الدم الوريدي بواسطة محقنة نبيذة 10 مل وقسم إلى:

1- وضع 3 مل دم في انبوبة اختبار Ethylene Diamine Tetra Acetic acid EDTA حاوية على مادة مانعة لتجلط الدم Anticoagulant لغرض الدراسة الجينية واستخلاص DNA.

2- وضع 5 مل من الدم في انبوبة اختبار gell tube وترك ليتخثر لمدة نصف ساعة بدرجة حرارة الغرفة، وبعدها وضعت في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة /الدقيقة لمدة 15 دقيقة لغرض الفصل والحصول على مصل الدم Serum الذي تم فصله ووضع في انابيب Eppendrof وتم تخزينه في درجة حرارة -20 درجة مئوية. إذ خضعت جميع العينات والبالغة 800 عينة للفحص باستعمال Cobas E 411 للكشف عن وجود الاضداد IgG, IgM .

كما استعملت 90 عينة [30 عينة نساء مصابات ومجهضات من سكنة محافظة ديالى و30 عينة نساء مصابات ومجهضات من سكنة محافظة أربيل من مجموع العينات المصابة والتي اثبتت ايجابية اصابتها بالطفيلي، و 30 عينة (من النساء الأصحاء حوامل وغير مجهضات وغير حوامل وغير مجهضات من سكنة محافظتي ديالى وأربيل)]. بعد ظهور النتائج باستعمال تقنية ELISA لتقدير تراكيز الحركيات الخلوية والمتمثلة بـ (γ -IFN و α -TNF و IL-10). كما استعملت 20 عينة من مجموع العينات المصابة من كل محافظة والتي اثبتت اصابتها بالطفيلي للفحص الجيني باستعمال جهاز PCR، كما واستعملت 20 عينة من النساء الاصحاء غير مصابات بالطفيلي من كل محافظة (مجموعة سيطرة) لغرض المقارنة كما موضح في الشكل (2-3).



شكل (2-3). يبين عينات الدم التي أجريت عليها الاختبارات

3-3: فحص العينات Samples Examination

3-3-1: تشخيص الطفيلي بواسطة جهاز Cobas E 411

استخدم جهاز Cobas E 411 للكشف عن اعداد الطفيلي IgM و IgG. وقد استخدمت المحاليل المتخصصة بهذا الجهاز، وهو عبارة عن جهاز عالي الدقة يستخدم لقياس هرمونات الغدة الدرقية وهرمونات الخصوبة وفحوصات الانيميا والحساسية وهو وحدة متكاملة لتشخيص الأمراض الفيروسية والكشف المبكر عن دلالات الاورام والمؤشرات المناعية وكذلك يستخدم للتحديد النوعي للأجسام المضادة لطفيلي المقوسة الكوندية *T. gondii* في مصل الانسان والبلازما، ويعتمد مبدأ عمل الجهاز بتقنية ElectroChemiLuminescence Immuno Assay (ECLIA) وتم تحليل النتائج بواسطة (Elecsys and Cobas E immune Assay) analyzers).

3-3-1 مبدأ الاختبار 1-3-3 Principle Test of anti Toxoplasma IgM

يعتمد مبدأ عمل الجهاز للكشف عن اضرار IgM لطيفلي المقوسة الكوندية على مبدأ الالتقاط Capture test principle، عند الحضنة الأولى تؤخذ 10 مايكروليتر من مصل العينة المراد فحصها وتم تخفيفها تلقائياً بنسبة 1:20 من قبل محاليل التخفيف (Elecsys Diluent Universal) المرفقة مع العدة التشخيصية للجهاز وأضيف مركب الريثينيوم Rethenium complex على مستضدات الطيفلي المتخصصة ليتفاعل مع الأضداد (IgM) الموجودة في المصل والمرتبطة مع الطيفلي *T.gondii*. أما في الحضنة الثانية تتم اضافة مادتين Biotinylated monoclonal h-IgM وهي متخصصة للجسام المضادة IgM وكذلك اضافة جسيمات دقيقة مغلفة بالـ Streptavidin وبالتالي تكون معقد مرتبط بالطور الصلب عن طريق تفاعله مع Biotin و Streptavidin، وبعدها تم شفط خليط التفاعل في خلية القياس إذ تم التقاط الجسيمات الدقيقة مغناطيسياً من على سطح القطب، ثم تتم ازالة المواد غير المرتبطة باستخدام Pro cell، ويؤدي تطبيق الجهد على القطب الكهربائي إلى احداث انبعاث كيميائي يقاس بواسطة مضاعف ضوئي، وبعدها تم تحديد النتائج تلقائياً بواسطة برنامج Elecsys من خلال مقارنة اشارة التآلق الكهربائي التي تم الحصول عليها من منتج التفاعل للعينة مع اشارة قيمة القطع التي تم الحصول عليها مسبقاً بواسطة معايرة Anti Toxoplasma IgM

3-3-2 مبدأ الاختبار 2-1-3-3 Principle Test of anti Toxoplasma IgG

يعتمد مبدأ عمل الجهاز للكشف عن اضرار IgG لطيفلي المقوسة الكوندية على مبدأ الشطيرة Sandwich principle، عند الحضنة الأولى تؤخذ 10 مايكروليتر من مصل العينة المراد فحصها والتي تحتوي على مستضدات الطيفلي المتخصصة وعلى مركب Biotinylated ويرتبط مع مركب الريثينيوم Rethenium complex وتشكيل شطيرة معقدة. أما في الحضنة الثانية وبعد اضافة جسيمات دقيقة مغلفة بمادة Streptavidin فيصبح المعقد مرتبط بالطور الصلب عن طريق تفاعله مع Biotin و Streptavidin، وبعدها تم شفط خليط التفاعل في خلية القياس إذ تم التقاط الجسيمات الدقيقة مغناطيسياً من على سطح القطب، ثم تتم ازالة المواد غير المرتبطة باستخدام Pro cell، أذ يؤدي تطبيق الجهد على القطب الكهربائي إلى احداث انبعاث كيميائي يقاس بواسطة مضاعف ضوئي، وتم تحديد النتائج من خلال منحني المعايرة الذي تم انشاؤه خصيصاً بواسطة الجهاز من خلال المعايرة من نقطتين ومنحني رئيسي مقدم عبر الباركود الكاشف.

3-3-2: تقنية الامدزاز المناعي المرتبط بالانزيم ELISA لتحديد تراكيز الحركيات الخلوية

قيس تراكيز الحركيات الخلوية ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN } \gamma$) وانترلوكين (IL-10) في امصال مجموعة المرضى المصابين بطفيلي المقوسة الكوندية ومجموعة السيطرة للأصحاء باستعمال فحص الادمصاص المناعي المرتبط بالانزيم (ELISA Kit) Enzyme Linked Immunosorbent assay، وتم اجراء الفحص حسب طريقة العمل المقدمة من الشركة المصنعة.

3-3-2-1: مبدأ عمل تقنية ELISA للكشف عن الحركيات الخلوية

تم استعمال جهاز الاليزا للكشف عن تراكيز الحركيات الخلوية التي تعرف احيانا تقنية الادمصاص المناعي المرتبط بالانزيم Enzyme Linked immunosorbent assay، إذ يعتمد هذا الفحص على الجسم الخاص للحركيات الخلوية الذي يغلف جدران حفر الصفيحة البلاستيكية Wells والبالغ عددها 96 حفرة، إذ وضعت العينات المراد اختبارها والمحاليل القياسية للحركيات الخلوية المعلومة في الحفر مع الجسم المضاد المثبت مع البايوتين (Biotinlated)، خلال الحضنة الاولى والتي تبلغ مدتها 90 دقيقة ترتبط مستضدات الحركيات الخلوية بشكل تلقائي بالجسم المضاد السائل (Solution) phase Biotinlated. وبعد عملية الغسل لأزالة الحركيات الخلوية (Cytokines) غير المرتبطة والمكونات الاخرى، أضيف انزيم (Streptavidin peroxidase) إلى الحفر لمعرفة كمية الحركيات الخلوية الموجودة في العينات، وهو عبارة عن اربع وحدات متشابهة رباعية الوجوه تمتاز بألفتها لـ (Biotinlated) وبعد مدة الحضانة الثاني البالغة 60 دقيقة تغسل الحفر مرة اخرى لإزالة الانزيم المرتبط والمكونات الاخرى ثم أضيف المحلول القياسي (Solution substrat) الذي يتفاعل مع الانزيم المرتبط لينتج تغيير لوني بعد مدة قصيرة من الحضانة اذ يحدث التغيير اللوني في الحفر الحاوية على الحركيات الخلوية إذ تتناسب كثافة اللون طرديا مع تركيز الحركيات الخلوية الموجودة في العينات الاصلية.

3-2-3-2: تقدير تركيز IFN γ Interferon gamma

استخدم فحص جهاز ELISA لتقدير تركيز IFN γ البشري في أمصال المرضى المصابين بطفيلي المقوسة الكوندية ومجموعة السيطرة، إذ يعتمد هذا الاختبار على الجسم المضاد الخاص IFN γ الذي يغلف جدران حفر الصفيحة البلاستيكية Wells والبالغ عددها 96 حفرة وفيما يأتي طريقة العمل وفقاً للمعلومات المقدمة من شركة Al-shkairate.

- 1- أخرجت عينات مصل المرضى والاصحاء وكل محاليل الكواشف للوصول إلى درجة حرارة الغرفة (18-25) م° قبل البدء بطريقة عمل الفحص.
- 2- حضر محلول الغسل بتخفيف 50 مل من محلول الغسل Wash Solution المزود من قبل الشركة المصنعة بإضافة 950 مل من الماء المقطر Deionized Water وكمل الحجم إلى 1000 مل وحفظ بدرجة حرارة 4 م° لحين الاستخدام.
- 3- حضرت سلسلة من تخافيف المحلول القياسي Standard solution باستعمال محلول التخفيف المزود من قبل الشركة المصنعة وتراوحت هذه التخافيف من (6. 15-1000 pg/ml).
- 4- غسلت الصفيحة الحاوية على الحفر مرتين قبل الاستعمال أي قبل اضافة المصل والمحلول القياسي وجففت.
- 5- أضيف 100 μ l مايكروليتر من المحلول القياسي والعينات (المصابين ومجموعتي السيطرة) إلى الحفر وغطي الطبق وحرك جيداً لمنع حدوث التبخر ثم يحضن لمدة 90 دقيقة بدرجة 37 م°.
- 6- أزيل الغطاء وتم التخلص من جميع المكونات الموجودة في الحفر وغسل الصفيحة مرتين بمحلول الغسيل ولمدة دقيقة في كل غسلة.
- 7- أضيف 100 μ l مايكروليتر من الجسم الضد المعلم بالبايوتين (Biotin conjugate Antibody) إلى الحفر، وغطي الطبق وحضن لمدة 60 دقيقة بدرجة 37 م°.
- 8- غسلت الحفر وتم إزالة المكونات غير المرتبطة باستخدام محلول الغسل المحضر في الفقرة (2) بمعدل ثلاث مرات ولمدة دقيقة في كل غسلة.
- 9- أضيف 100 μ l مايكروليتر من (HRP-Streptavidin Conjugate) إلى الحفر ويغطي الطبق ويحرك جيداً ثم يحضن لمدة 30 دقيقة.

10- أزيل الغطاء وتم التخلص من جميع المكونات الموجودة في الحفر و تم غسلت الصفيحة خمس مرات بمحلول الغسيل ولمدة دقيقة مع كل غسلة، مع ملاحظة عدم ترك الحفر جافة.

11- أضيف 90 µl مايكروليتر من Tetramethylbenzidine (TMB) إلى كل الحفر وغطيت الصفيحة وتضع في مكان مظلم وحضنت بدرجة حرارة 37 °م لمدة 15-30 دقيقة.

12- أضيف 50 µl مايكروليتر من محلول التوقف Stop Solutions إلى كل الحفر ومزجت جيداً لحين الحصول على اللون الاصفر.

13- قرأت الامتصاصية عند 450 nm بجهاز ELISA reader.

3-3-2: تقدير تركيز عامل النخر الورمي إلفا (TNF-α) في المصل:

استخدم فحص ELISA لتقدير كمية TNF-α البشري في أمصال المرضى المصابين بطفيلي المقوسة الكوندية ومجموعة السيطرة، إذ يعتمد هذا الاختبار على الجسم المضاد الخاص بال (TNF-α) الذي يغلف جدران حفر الصفيحة البلاستيكية Well والبالغ عددها 96 حفرة، وتتم طريقة العمل طبقاً للمعلومات المقدمة من قبل الشركة Al-Shkairate. كما تم ذكره مسبقاً في تقدير تركيز الحركي انترفيرون كاما.

3-3-2-4: تقدير تركيز Interleukin-10 (IL-10) في المصل:

تم استخدام فحص ELISA لتقدير مستوى IL-10 البشري في أمصال المرضى المصابين بطفيلي المقوسة الكوندية ومجموعة السيطرة، إذ يعتمد هذا الاختبار على الجسم المضاد الخاص IL-10 الذي يغلف جدران حفر الصفيحة البلاستيكية Wells والبالغ عددها 96 حفرة، وتتم طريقة العمل طبقاً للمعلومات المقدمة من قبل الشركة Al-Shkairate. كما تم ذكره مسبقاً في تقدير تركيز الحركي انترفيرون كاما.

4-3: التشخيص الجزيئي Molecular Detection of HLA

1-4-3: استخلاص الحامض النووي منقوص الاوكسجين DNA Extraction

1-1-4-3: طريقة العمل Test Procedure

1- أضيف 900 مايكروليتر من محلول RBC Lysis Solution إلى كل أنابيب الابدنروف Eppendorf tubes الفارغة والنظيفة المجهزة لاستخلاص DNA.

2- أضيف 300 مايكروليتر من عينات الدم الطازجة إلى جميع أنابيب الابدنروف Eppendorf tubes.

3- خلطت المحاليل جيداً وحضنت لمدة 3 دقائق بدرجة حرارة الغرفة ليتسنى للمحلول RBC Lysis بتحليل كريات الدم الحمر.

4- وضعت الانابيب في جهاز الطرد المركزي بسرعة 6000 دورة/دقيقة ولمدة 4 دقائق.

5- إزالة الراشح عن الراسب والاحتفاظ بالراسب الذي يكون على شكل خلايا مضغوطة Cell pellet على ان يكون الراسب المتبقي لايزيد عن 20 مايكروليتر.

6- يُوضع الراسب المتبقي في جهاز الرجّاج Vortex لمدة 10 ثوان لإعادة تعليق خلايا الدم الحمر في الراسب المتبقي وتم التخلص من خلايا الدم البيض بالكامل.

7- أضيف 300 مايكروليتر من محلول (Cell Lysis solution) وتم خلطهم جيداً داخل انابيب الابدنروف بواسطة الماصة pipette لتحليل الخلايا للحصول على محلول خفيف خالي من التكتلات.

8- أضيف 100 مايكروليتر من محلول ترسيب البروتين Protein precipitation solution إلى محلول الخلية.

9- وضع الخليط في جهاز الرجّاج Vortex لمدة 20 ثانية وخلط جيداً ويجب ان تكون الجسيمات الصغيرة من البروتين المترسب بدون تكتلات مرئية.

10- وضع الخليط في جهاز الطرد المركزي لمدة 4 دقائق وبسرعة 6000 دورة/دقيقة rpm .

11- أضيف 300 مايكروليتر من محلول (Iso-propanol) JBScreen single stock إلى انابيب نظيفة وأضيف مقدار 1.5 مل من المادة الطافية ومزجت العينة جيداً عن طريق تحريك الانبوبة برفق لمدة دقيقة.

- 12- وضعت في جهاز الطرد المركزي لمدة 4 دقائق وبسرعة 6000 دورة / دقيقة وعندها يظهر لنا الـ DNA على شكل دقائق بيض مرئية.
- 13- التخلص من محتويات الأنبوبة وتم تجفيف الأنبوبة على ورق الفلتر النظيف.
- 14- أضيف 500 مايكروليتر من محلول Washing Buffer وحركت الأنبوبة عدة مرات لغرض التخلص من الخلايا المضغوطة من خلايا الدم البيضاء.
- 15- وضعت في جهاز الطرد المركزي لمدة 4 دقائق وبسرعة 6000 دورة/ دقيقة.
- 16- تم التخلص من محتويات الأنبوبة بعناية ووضعت في الحاضنة لمدة 15 دقيقة.
- 17- أضيف 70 مايكروليتر من محلول DNA Hydration Solution.
- 18- وضعت في جهاز الرجاء Vortex لمدة 5 ثوان وبعدها وضعت في الحاضنة بدرجة حرارة 65 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة.
- 19- تم تخزين DNA بدرجة حرارة (-20 م) درجة مئوية.

3-4-2: اختبار تفاعل البلمرة المتسلسل

استعملت العدة المتوافرة في هذا الاختبار والخاصة باختبار HLA.

HLA-Ready Gene DR DQ DP plus +Taq

3-4-2-1: مبدأ الاختبار Test Principle

مبدأ اختبار العدة يعتمد على ثلاث عمليات رئيسية: حضرت النماذج الحاوية على DNA للعينات المدروسة كل من الحوامل المجهزات ومجموعي السيطرة (مجموعة النساء الحوامل غير المجهزات ومجموعة النساء غير الحوامل وغير مجهزات) وتضخيم الحامض النووي DNA الخاص بعينات الدراسة، وتحديد النواتج المتضخمة على هلام الاكاروز.

3-4-2-2: طريقة العمل Test Procedure

3-4-2-3: التضخيم Amplification

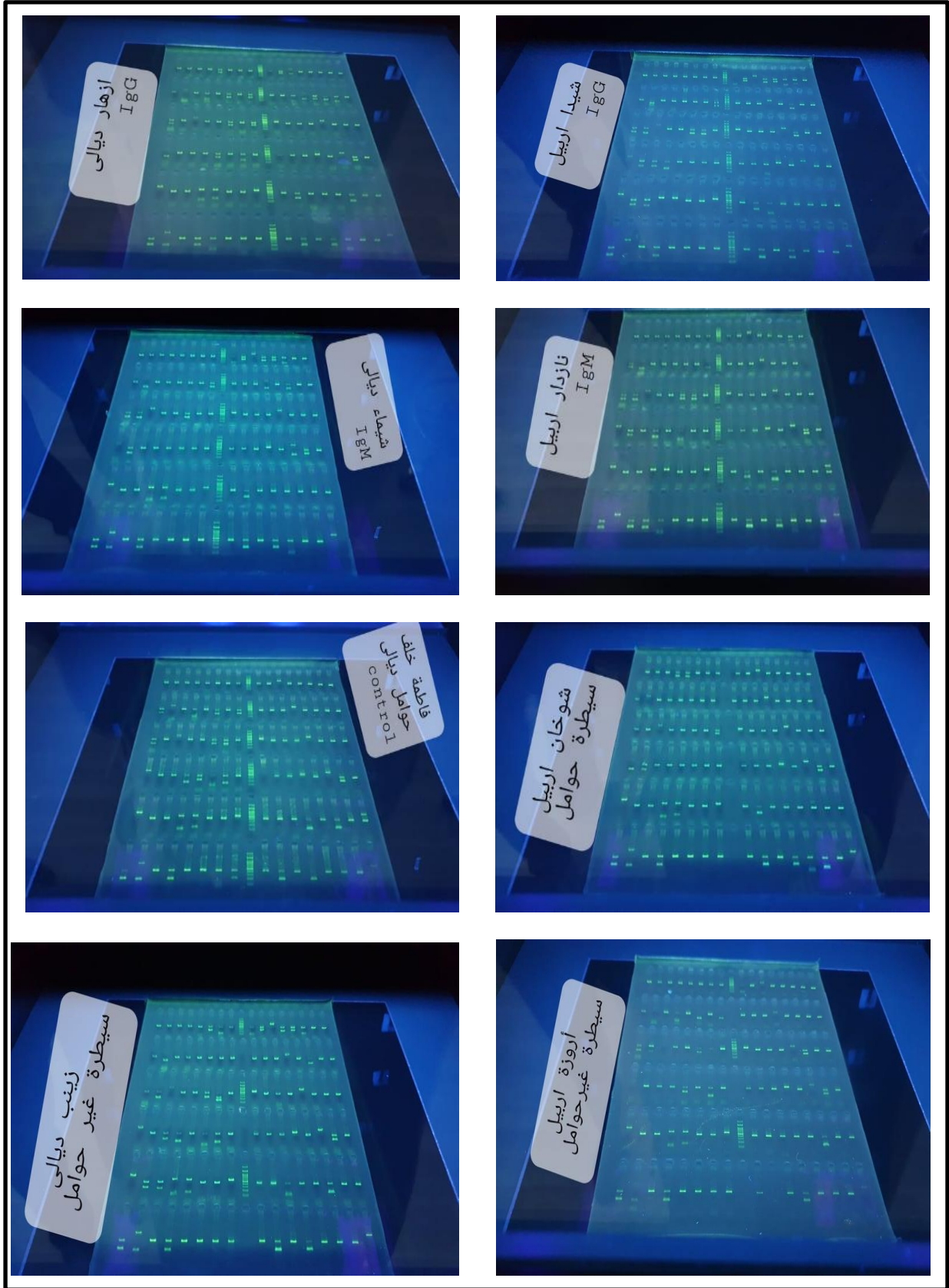
- 1- حضرت الأنابيب المجهزة مع العدة والحاوية على مادة Ready Mix.
- 2- أضيف 10 مايكروليتر من النماذج المراد فحصها (الراشح الحاوي على DNA).
- 3- أضيف 300 مايكروليتر من مادة Ready Mix على الأنبوبة الحاوية على DNA.
- 4- غلقت الأنابيب ثم نقلت إلى جهاز Thermoacycler وعندها يبدأ البرنامج بالعمل حسب جدول (3-3).

جدول 3-3: PCR temperature cycling profile

Cycle	Temperature	Time
1 cycle	96°C DNA intial Denaturation	15min
2 cycle	65°C Annealing	1hou
1 cycle	96°C Denaturation	15min
2 cycle	61°C Extension	50min
3 cycle	72°C Final Extesion	30min
Storage	10°C Hold	∞

3-5: الترحيل الكهربائي لقطع DNA الناتجة من تفاعل البلمرة المتسلسل على هلام الاكاروز.

فصلت قطع DNA المتضخمة والناتجة من PCR بواسطة جهاز الترحيل الكهربائي في هلام الاكاروز 2%، وضع الجهاز بشكل أفقي واستخدم شريط لاصق على جانبيين الصحن (Tray) وثبت المشط (comb) في الوسط، وخذ 2.25 غم من الاكاروز وذوب في 150 مليلتر من دارى TBE Buffer (Tris-Borate-EDTA) على جهاز الصفيحة الحارة Hot Plat Starrier لدرجة حرارة 100م، ومن ثم يبرد إلى درجة 45- 50 م ومن ثم أضيف 750 مايكروليتر من Safe Gel Stain Dye إلى الاكاروز، ويخلط جيدا ثم صب في الصحن (Tray)، أزيل الشريط اللاصق والمشط بعدما تصلب الاكاروز ونقل الصحن (Tray) إلى حوض جهاز الترحيل الكهربائي الحاوي على دارى إذ كان مستوى ارتفاع المحلول بضع مليمترات فوق هلام الاكاروز، تم اضافة النماذج في الحفر المخصصة لها في الاكاروز ووصل الجهاز بالمصدر الكهربائي عند 80 فولت لمدة 45 دقيقة، نقلت صفيحة الاكاروز إلى جهاز الأشعة فوق البنفسجية (UV) لمشاهدة حزم DNA وتصويرها بالكاميرا، كما موضح في الشكل (3-3).



شكل (3-3). عند استخراج العينات من جهاز Thermoacycler وبعد ترحيلها كهربائياً في هلام الاكاروز وبعد وضعها في جهاز الاشعة فوق البنفسجية (UV) ظهرت لنا حزم الـ DNA .

3-6: تفسير النتائج Results Interpretation

عدت النماذج موجبة عند ظهور حزم DNA على هلام الاكاروز بعد نقل صحن الاكاروز إلى جهاز الأشعة فوق البنفسجية لمشاهدة الحزم، إما إذا كانت الحزم غير موجودة فالنماذج سالبة.

3-7: التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم تحليل بيانات نتائج الدراسة الحالية لمجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي أظهرن الايجابية المصلية للأجسام المضادة لأضداد طفيلي المقوسة الكوندية ومجموعة السيطرة الأصحاء باستعمال البرنامج الاحصائي حزمة الاختبار الاحصائي (The Statistical Analysis System SAS 2012) إذ تم استخدام اختبار Oods ratio لمعرفة أي المجاميع أكثر احتمالية إصابة بطفيلي المقوسة الكوندية من غيرها، وكذلك تم استخدام اختبار T-test لتحديد الفروق المعنوية تحت مستوى احتمالية $P \leq 0.05$ وللكشف عن تأثير عوامل الاختلاف بين مجاميع الدراسة Spss version 26 citation. ولقد تم حساب ترددات اليلات HLA بطريقة العد المباشر للجينات لتقدير ترددات اليلات، وكذلك تم استخدام برنامج Winpepi version 11.65 citation. لحساب قيمة (Chi square) واستخراج نسبة الأرجحية والدلالة الاحصائية بين مجاميع الدراسة، وتمت المقارنة بين تراكيز الاضداد وتراكيز الحركيات الخلوية وكذلك المقارنة بين تراكيز الحركيات الخلوية وترددات اليلات HLA واستخراج قيمة الدلالة الاحصائية بين مجاميع الدراسة عن طريق استخدام جدول انوفا باتجاه واحد (SAS، 2012).

4: النتائج والمناقشة Results and Discussion

1-4: نتائج الدراسة الوبائية (Results of the epidemiological study)

داء المقوسات هو مرض طفيلي عالمي يسببه طفيلي المقوسة الكوندية *T. gondii* وهو أحد أكثر المشاكل الاجتماعية التي تصيب النساء الحوامل وتسبب لهن اجهاضات متكررة او تشوهات خلقية في الجنين (El-Sherbini وآخرون، 2019). يختلف مدى انتشار داء المقوسات وشدة الإصابة بهذا المرض اختلافاً كبيراً من بلد إلى آخر وقد عزي بعض الباحثين ذلك إلى عدد من العوامل مثل حالة الجهاز المناعي للمضيف، والنمط الجيني لسلالات الطفيلي المعدية، فضلاً عن الخلفية الجينية للمضيف (Garweg وCandolfi، 2009؛ Pereira-Chiocola وآخرون، 2009؛ Dubey وآخرون، 2012؛ Sullivan وJeffers، 2012). أما في العراق فينتشر داء المقوسات انتشاراً واسعاً وفي جميع المحافظات بدون استثناء وتراوح نسبة الإصابة من (20% - 60%) (Ismail وMolan، 2017؛ Hussein وMolan، 2019؛ Mahmoud وآخرون، 2020).

بينت نتائج الدراسة الحالية ان النسبة المئوية للإيجابية المصلية للأجسام المضادة لطفيلي المقوسة الكوندية من صنف (IgG) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل قد بلغت (26.8%)، في حين بلغت (12%) في مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل وغير المجهضات) جدول (1-4) وتشير نتائج التحليل الاحصائي وجود فرقاً معنوياً ($P=0.0285$) بين المجموعتين، اما نسبة الارجحية (Odds Ratio) فقد بلغت (2.7) (أي بمعنى ان مجموعة النساء الحوامل المجهضات هي اكثر استعداداً للإصابة بداء المقوسات من مجموعة السيطرة الاولى وبنسبة تقرب اكثر من الضعفين)، اما مديات فاصل الثقة للمجموعتين (Confidence Interval) فقد تراوحت بين (1.1- 6.5). وعند المقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة الثانية (16%) لنفس الضد اعلاه فلم تلاحظ أي فروقاً معنوية بين المجموعتين ($P=0.1054$). اما نسبة الارجحية فقد بلغت (1.9) (أي بمعنى ان مجموعة النساء الحوامل المجهضات هي أكثر استعداداً للإصابة بداء المقوسات من مجموعة السيطرة الثانية وبنسبة تقرب من الضعفين على الرغم من عدم وجود فرقاً معنوياً بين المجموعتين).

اما النسبة المئوية للإيجابية المصلية للأجسام المضادة من صنف (IgM) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات فقد بلغت (2.75%)، في حين لم تظهر النساء في مجموعتي السيطرة الاولى والثانية إيجابية مصلية لهذا الضد. وعند المقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن إيجابية مصلية لأضداد المقوسة الكوندية من صنف (IgM) مع مجموعة السيطرة الاولى (P= 0.0031) ومجموعة السيطرة الثانية (P= 0.0001) فقد لوحظت فروقاً معنوية عالية كما في جدول (1-4). ومن الجدير بالذكر ان القيم المتدنية لنسب الارجحية والتي بلغت (0.21) عند المقارنة مع مجموعة السيطرة الاولى في حين بلغت (0.15) عند المقارنة مع مجموعة السيطرة الثانية فقد يعود سببها إلى حقيقة قلة عدد النساء اللاتي اظهرن إيجابية مصلية لهذا الضد في مجموعة الدراسة وعدم ظهور إيجابية مصلية في مجموعتي السيطرة الاولى والثانية.

أما فيما يخص نتائج الدراسة على النساء من سكنة محافظة ديالى فيتبين من ملاحظة الجدول (2-4) ان النسبة المئوية للإيجابية المصلية للأجسام المضادة لطفيلي المقوسة الكوندية من صنف (IgG) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات قد بلغت (15.5%)، في حين بلغت (2%) في مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير المجهضات)، وبينت نتائج التحليل الاحصائي وجود فرقاً معنوياً (P=0.0313) بين المجموعتين، اما نسبة الارجحية فقد بلغت (8.99) (أي بمعنى ان مجموعة النساء الحوامل المجهضات هي اكثر استعداداً للإصابة بداء المقوسات من مجموعة السيطرة الاولى وبنسبة تقرب من تسعة اضعاف)، اما مديات فاصل الثقة للمجموعتين فقد تراوحت بين (1.2-66.3). وعند المقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة الثانية (8%) لنفس الضد اعلاه فلم تلاحظ أي فروقاً معنوية بين المجموعتين (P=0.1663). اما نسبة الارجحية فقد بلغت (2.11) (أي بمعنى ان مجموعة النساء الحوامل المجهضات هي أكثر استعداداً للإصابة بداء المقوسات من مجموعة السيطرة الثانية وبنسبة تفوق الضعفين على الرغم من عدم وجود فرقاً معنوياً بين المجموعتين). اما مديات فاصل الثقة للمجموعتين فقد تراوحت بين (0.73-6.1).

اما بخصوص الضد (IgM) فان النسبة المئوية للإيجابية المصلية بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات قد بلغت (1.0%)، في حين لم تظهر النساء في مجموعتي السيطرة الاولى والثانية إيجابية مصلية لهذا الضد. وعند المقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن إيجابية مصلية لل ضد (IgM) مع مجموعة السيطرة الاولى ومجموعة السيطرة الثانية فلم تلاحظ فروقاً معنوية لكلا المقارنتين (P=0.9274) كما في جدول (2-4). اما نسبة الارجحية فقد بلغت (1.15) لكلا المقارنتين

(مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية) ونعتقد ان سبب تدنيها قد يعود إلى حقيقة قلة عدد النساء اللاتي اظهرن إيجابية مصلية لهذا الضد في مجموعة الدراسة وعدم ظهور إيجابية مصلية في مجموعتي السيطرة الاولى والثانية، كما هو الحال في النساء من سكنة محافظة أربيل.

يُظهر الجدول (3-4) مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن الإيجابية المصلية للأجسام المضادة لطفيلى المقوسة الكونية من صنف (IgG) من سكنة محافظة أربيل مع نظائرها من مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى اللاتي اظهرن الإيجابية المصلية لنفس الضد فقد لوحظ فرقاً معنوياً عالياً بين المجموعتين ($P=0.0001$)، اما نسبة الارحجية فقد بلغت (1.99) (أي بمعنى ان النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل هي اكثر استعداداً للإصابة الكامنة بداء المقوسات من نظيرتها الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى وبنسبة تقرب من الضعفين). اما عند مقارنة مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن إيجابية مصلية للأجسام المضادة لطفيلى المقوسة الكونية من صنف (IgM) من سكنة محافظة أربيل مع نظائرها من مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى اللاتي اظهرن إيجابية مصلية لنفس الضد فقد لوحظ فرقاً واضحاً بين المجموعتين ولكن لم يرق إلى المعنوية ($P=0.0801$). اما نسبة الارحجية فقد بلغت (2.79) مما يعني أن النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل هن أكثر استعداداً للإصابة الحادة بالمقوسة الكونية من نظائرهن من النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى وبنسبة تفوق الضعفين على الرغم من عدم وجود فرقاً معنوياً بين المجموعتين.

جدول 4-1: النسب المئوية للإيجابية المصلية لأضداد طفيلي المقوسة الكونية في النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكنة محافظة أربيل.

Group	No. tested	No. positive		%seropositivity		OR (95% CI)		P-value (% seropositivity only)	
		IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
Study group	400	107	11	26.8	2.75	Reference	Reference	Reference	Reference
Group 1	50	6	0	12	0	2.7 1.1-6.5	0.21 0.07-0.59	0.0285	0.0031
Group 2	50	8	0	16	0	1.92 0.87-4.2	0.15 0.06-0.39	0.1054	0.0001

Study group: مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي.

Group 1: مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات).

Group 2: مجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير الحوامل وغير مجهضات).

(Odds Ratio: OR): نسبة الارحجية.

(95%Confidence Interval: 95%CI): مديات الثقة.

(P-value): الدلالة الاحصائية.

جدول 4-2: النسب المئوية للإيجابية المصلية لأضداد طفيلي المقوسة الكوندية في النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكة محافظة ديالى.

Group	No. tested	No. positive		%seropositivity		OR (95% CI)		P-value (% seropositivity only)	
		IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
Study group	400	62	4	15.5	1.0	Reference	Reference	Reference	Reference
Group 1	50	1	0	2.0	0	8.99 1.2-66.3	1.15 0.06-21.6	0.0313	0.9274
Group 2	50	4	0	8.0	0	2.11 0.73-6.1	1.15 0.06-21.6	0.1663	0.9274

Study group : مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي.

Group 1 : مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات).

Group 2 : مجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير الحوامل وغير مجهضات).

(Odds Ratio: OR): نسبة الارجحية.

(95%Confidence Interval: 95%CI): مديات الثقة.

(P-value): الدلالة الاحصائية.

جدول 4-3: مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكة محافظتي أربيل وديالى بصد الإيجابية المصلية لأضداد الخاصة بالمقوسة الكوندية صنفى (IgM , IgG).

Province/ OR, 95% CI and P-value	Antibodies in the sera of 400 aborted women in each province	
	IgG	IgM
Erbil	107	11
Diyala	62	4
Odds Ratio (OR)	1.99	2.79
95% Confidence Interval (CI)	1.4 -2.82	0.88-8.9
P-value	0.0001	0.0801

(Odds Ratio: OR): نسبة الارجحية.

(95%Confidence Interval: 95%CI): مديات الثقة.

(P-value): الدلالة الاحصائية.

عند المقارنة مع نتائج الدراسات السابقة التي أجريت في العراق تبين أن نتائج الدراسة الحالية على النساء من سكنة محافظة أربيل متقاربة مع نتائج الدراسة التي أجريت من قبل الباحثين Abdullah و Mahmood (2017) إذ قام الباحثان باختبار (263) عينة من مصول النساء الحوامل اللاتي راجعن مستشفى الولادة والاطفال في مدينة أربيل بهدف التحري عن الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية ووجدوا ان (34.8%) من النساء الحوامل اظهرن إيجابية مصلية للضد (IgG) ولكن لم تتفق نتائج الدراسة الحالية بصدد الإيجابية المصلية للضد (IgM) والتي بلغت (12.93%). وتشير دراستهم أن داء المقوسات مرتفع نسبياً في النساء الحوامل من سكنة محافظة أربيل عند مقارنته مع النساء الأصحاء. ولقد تطابقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الباحث Razzak وآخرون (2005) في محافظة دهوك إذ بلغت نسبة الإصابة بداء المقوسات الكوندية للضد (IgM) (0.97%)، في حين كانت نسبة الإيجابية المصلية للضد (IgG) التي سجلتها الدراسة الحالية في محافظتي أربيل وديالى أقل من تلك في الدراسة قيد المقارنة والتي بلغت (49.4%) لدى النساء الحوامل المجهضات عند مقارنتهن مع مجموعة السيطرة من النساء الأصحاء.

كانت نتائج الدراسة الحالية متقاربة نوعاً ما مع نتائج الباحث Ali (2018) التي أجريت في محافظة أربيل إذ بينت النتائج أن نسب الإيجابية المصلية للضد (IgG) لطفيلي المقوسة الكوندية بين مجموعة ربات البيوت كانت (35.2%) وبين المعلمات كانت (29.4%) وبين الموظفات بلغت (28.5%) وسجلت نسبة أعلى في المناطق الريفية مقارنة بالمناطق الحضرية وكذلك اظهرت نتائج دراسته ان النساء المجهضات اللاتي كن على تماس بالتربة اظهرن إيجابية مصلية أعلى من تلك اللاتي لم يكن على تماس بالتربة.

جدير بالذكر ان نسبة الإصابة التي لوحظت في الدراسة الحالية هي أقل من تلك التي سجلها الباحثان Abubaker و Dakhil (2008) في مدينة أربيل إذ بلغت النسبة المئوية للإيجابية المصلية للضد (IgG) (60.3%)، في حين بلغت (45.5%) للضد (IgM) وهي نسبة عالية جداً وغير متوقعة. وكذلك كانت نتائج الدراسة الحالية ادنى من تلك التي سجلها الباحث كريم (2007) في مدينة السليمانية إذ بلغت النسبة المئوية للإيجابية المصلية للضد (IgG) (65%)، وبلغت (35%) للضد (IgM). وكذلك ادنى من تلك التي سجلها الباحث Bakir (2007) في محافظة أربيل إذ بلغت النسبة المئوية للإيجابية المصلية للضد (IgG) (71.5%).

أما فيما يخص الدراسات السابقة التي أجريت في محافظة ديالى بصدد النسبة المئوية للإيجابية المصلية للأضداد الخاصة بطفيلي المقوسة الكوندية، فقد أجريت دراستين الأولى أجريت من قبل الغريري (2007) إذ بينت النتائج ان النسبة المئوية للإيجابية المصلية للضد IgG قد بلغت 11.9% وهي قريبة نوعاً ما مع نتيجة الدراسة الحالية. اما الدراسة الثانية التي اجراها Darweesh وآخرون (2018) والذين قاموا بدراسة على مجموعة من النساء الحوامل المجهضات في محافظة ديالى لاحظوا أن النسبة المئوية للإيجابية المصلية للضد (IgG) قد بلغت (38%) وهي أعلى بكثير من النسبة التي سجلت في الدراسة الحالية، واستنتج الباحثون أن هناك علاقة كبيرة بين الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية وعدد الاجهضات، وأن حجم العينة المأخوذ والظروف التي أجريت بها الدراسة ونوع الطريقة المستخدمة بالكشف عن الاضداد لها دور كبير في الاختلاف بين النسب بالدراسات السابقة والحالية.

أشارت نتائج بعض الدراسات التي أجريت في بعض الدول العربية إلى نسب إصابات المقوسة الكوندية قريبة من النسب التي سجلت في الدراسة الحالية وخاصة على النساء من سكنة محافظة أربيل إذ لاحظ الباحث Al-Harthi وآخرون (2006) أن نسبة الإصابة في النساء الحوامل في المملكة العربية السعودية قد بلغت (29.4%)، في حين بلغت نسبة الإصابة في النساء الحوامل من دولة قطر (29.8%) (Abu-Madi وآخرون، 2008)، وهذا التقارب في النتائج قد يعود إلى توفر ظروف بيئية متقاربة بعض الشيء مثل درجة الحرارة، والرطوبة، والتي تسمح ببقاء الإصابة من خلال توفر الظروف البيئية لإدامة الاكياس البيضوية (Oocysts) والتي تعد المصدر الرئيسي لانتشار الإصابة، وبالمقابل فإن اختلاف نسب الإصابة بين المجاميع السكانية قد يعود إلى قلة التوعية الصحية والثقافية وعدم امتلاك المعلومات الكافية بكيفية التعامل مع الحيوانات وتربيتها ولاسيما القطط المنزلية التي تتجول داخل المنازل والتماس مع افراد العائلة، وكذلك الاعتماد على خزانات المياه السطحية كمصدر لمياه الشرب التي تكون عرضة للهواء والتلوث ببراز القطط الحاوي على الاطوار المعدية، والاكتثار من تناول الخضراوات والفواكه دون غسلها بشكل جيد والتي تكون معرضة لبراز القطط، وعدم الاهتمام بنظافة الايدي ولبس القفازات اثناء تقطيع اللحوم او غسل الخضراوات والفواكه، مما يؤدي إلى الإصابة الحادة عند تناولها عن طريق الفم عند وجود الاطوار المعدية للطفيلي في هذه اللحوم او الخضراوات او تناول اغذية ملوثة من لحوم وخضراوات من المطاعم (Abdi وآخرون، 2008؛ Inci وآخرون، 2009).

أن الاختلافات في نسب الإصابة بداء المقوسات التي سجلت في الدراسات المختلفة قد يعود سببها إلى مدى الدقة في استخدام الاختبارات المصلية من جهة أو إلى عدد العينات المفحوصة من جهة أخرى وكذلك على دقة الجهاز المستخدم في التشخيص (Morris و Croxson ، 2004).

4-2: تراكيز الحركات الخلوية Concentrations of the Cytokines

تسبب المقوسة الكوندية استجابة مناعية تعتمد على الحركات الخلوية المنتجة من الخلايا التائية من النوع الأول Th1 ومن أهم هذه الحركات الخلوية هي الانترفيرون كما IFN- γ وعامل النخر الورمي نوع الفا TNF- α اللذان يفرزان بصورة رئيسة من الخلايا التائية (Tan وآخرون، 2011؛ Gavrilescu و Denkers، 2001)، إذ يعمل انترفيرون كما بالاشتراك مع الخلايا البلعمية والخلايا التائية بمختلف أنواعها على مقاومة طفيلي المقوسة الكوندية. وكذلك تعمل الخلايا الشجرية (Dendritic cells-DC) والخلايا القاتلة (Natural killer cells-NK) معا لتكون المحصلة النهائية للاستجابة المناعية التي بدورها تعمل على القضاء على الطفيلي أو تثبيط نشاطه، إذ ركزت العديد من الدراسات المناعية الحديثة على العلاقة بين الحركات الخلوية والإصابة بداء المقوسات الكوندية إذ تلعب دوراً هاماً في تنظيم جميع أشكال الاستجابة المناعية بما فيها تطور الخلايا اللمفاوية والاستتباب (Homeostasis) والتماييز (Differentiation) والتحمل المناعي (Tolerance) والذاكرة (Memory) (Aldebert وآخرون، 2007).

لقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية (جدول 4-4) عند مقارنة مستويات الحركات الخلوية للنساء الحوامل المجهضات اللاتي أظهرن الإيجابية المصلية لتركيز الأجسام المضادة لطفيلي المقوسة الكوندية مع مجموعتي السيطرة الأولى والثانية من سكنة محافظة أربيل لتركيز الحركي الخلوي (الانترلوكين العاشر IL-10) فقد لوحظ وجود فروقاً معنوية مع مجموعة السيطرة الأولى ($P=0.018$) ومع مجموعة السيطرة الثانية ($P=0.004$). أما في محافظة ديالى فقد بينت النتائج (جدول 4-5) عدم وجود فروقاً معنوية في تركيز الانترلوكين العاشر بين النساء الحوامل المجهضات والنساء في مجموعتي السيطرة الأولى والثانية.

وعند مقارنة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل مع مجموعتي السيطرة الأولى والثانية بصدد تركيز الحركي الخلوي عامل النخر الورمي نوع الفا فقد أظهرت نتائج التحليل الإحصائي

وجود فرق قريب من المعنوية عند مقارنته مع مجموعة السيطرة الأولى ($P=0.059$)، بينما لوحظ وجود فرقاً معنوياً عالي عند مقارنته مع مجموعة السيطرة الثانية ($P=0.001$). أما في محافظة ديالى فقد بينت النتائج (جدول 4-5) عدم وجود فروقاً معنوية في تركيز الحركي الخلوي عامل النخر الورمي نوع الفا بين النساء الحوامل المجهضات والنساء في مجموعتي السيطرة الأولى والثانية. أما فيما يخص تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما، فقد اظهرت النتائج فرقاً معنوياً عالياً بين النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الأولى ($P=0.005$) والثانية ($P=0.008$). كذلك اظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود فروقاً معنوية بصدد تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما ($IFN-\gamma$) في النساء من سكنة محافظة ديالى إذ اظهرت مجموعة النساء الحوامل المجهضات تركيزاً اعلى معنوياً بالمقارنة مع النساء في مجموعة السيطرة الأولى ($P=0.027$) وكذلك مع النساء في مجموعة السيطرة الثانية ($P=0.05$).

اوضحت نتائج الدراسة الحالية عند المقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل مع نظائرها من سكنة محافظة ديالى بصدد تركيز كل من الحركي الخلوي الانتروكين العاشر (جدول 4-6) وعامل النخر الورمي نوع ألفا (جدول 4-7) عدم وجود فروقاً معنوية، وكذلك لم يُلاحظ وجود فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعتي السيطرة الأولى والثانية من سكنة محافظة أربيل مع نظائرها من مجموعتي السيطرة الأولى والثانية من سكنة محافظة ديالى بصدد تركيز كل من الحركي الخلوي الانتروكين العاشر وعامل النخر الورمي نوع الفا (الجدول 4-6 و 4-7). أما عند المقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل مع نظائرها من سكنة محافظة ديالى بصدد تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما (جدول 4-8) فقد اظهرت نتائج التحليل الاحصائي ان تركيز هذا الحركي الخلوي كان اعلى معنوياً ($P=0.0193$) في مصول النساء من سكنة ديالى بالمقارنة مع تركيزه في مصول النساء من سكنة أربيل. كما لوحظ عدم وجود فرقاً معنوياً عند المقارنة بين مجموعتي السيطرة الأولى والثانية من سكنة محافظة أربيل مع نظائرها من مجموعتي السيطرة الأولى والثانية من سكنة محافظة ديالى بصدد تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما (جدول 4-8).

لقد بينت الدراسة الحالية أن معدل تركيز انترفيرون كاما في مصل النساء المصابات بداء المقوسات الكوندية هو اعلى من معدل تركيزه في مصل النساء غير المصابات (الأصحاء)، وهذا يؤكد دور الانترفيرون كاما في الاستجابة المناعية فهو يعمل على مقاومة الطفيلي وتثبيطه من خلال العديد

من الاليات والمواد التي يعمل على تحفيزها لقتل الطفيلي او تحويله من طور سريع التكاثر (Tachyzoite) الى طور بطيء التكاثر (Bradyzoite) بواسطة مجموعة من المؤثرات من ضمنها اوكسيد النترليك (Fox وآخرون، 2004)، وكذلك يعمل على تحطيم الحامض الاميني (التربتوفان) الذي يُعد وجوده مهم لنمو الطفيلي من خلال زيادة فعالية الانزيم (Indoleamine 2,3-dioxygenase) (Nascimento وآخرون، 2002).

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود فروقاً معنوية ($P \leq 0.05$) بين تراكيز عامل النخر الورمي نوع الفا والانترلوكين العاشر وكذلك الحركي الخلوي انترفيرون كما في امصال النساء المصابات بطفيلي المقوسة الكوندية وبين النساء في مجموعتي السيطرة (غير المصابات بالطفيلي)، إذ توافقت هذه النتائج مع نتائج الدراسة التي اجرتها الباحثتان Al-Obaidi و Habib (2009) والتي بينت ارتفاع كل من تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كما لدى النساء المجهضات والمصابات بطفيلي المقوسة الكوندية والتي لديهن اجهاضات متكررة وكذلك لوحظ ارتفاع تركيز الانترلوكين العاشر الذي يقوم حسب ما أوضحته الباحثتان بتنشيط الاستجابة المناعية المفرطة والحفاظ على خلايا الجسم من التلف، كما يساعد ارتفاع تركيز هذا الحركي الخلوي على الحفاظ على الاجنة من الاجهاضات المتكررة من خلال تثبيط وتنظيم انتاج الخلايا التائية المساعدة الاولى (Th1- cells).

بينت نتائج بعض الدراسات إلى انه بالرغم من ان تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كما له دور فعال في الاستجابة المناعية الا ان الانتاج المفرط له والاستجابة المناعية المفرطة التي تلي ذلك قد تؤدي إلى حدوث تلف في خلايا المضيف، إذ يحتاج المضيف إلى عملية موازنة في الاستجابة المناعية وتقليل الاضرار التي تلحق بالمضيف من خلال القضاء على الكائنات الممرضة (Shaw وآخرون، 2006)، لذلك يكون الانترلوكين العاشر (IL-10) مهم في تثبيط الاستجابة المناعية المفرطة التي يسببها الحركي الخلوي انترفيرون كما وبذلك يعمل على موازنة الاستجابة المناعية للحد من حدوث الامراض المناعية (Zhao وآخرون، 2013).

اتفقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسات سابقة اجريت في العراق (Al-Sorchee، 2005؛ Kadum و Abdullah 2013، Abbas ؛ و Mahmood، 2017). والتي اثبتت دراساتهم ارتفاع معدل تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كما في مصول النساء المجهضات المصابات بطفيلي المقوسة الكوندية بالمقارنة مع النساء غير المصابات في مجموعة السيطرة .

اما بصدد تراكيز عامل النخر الورمي نوع الفا فقد بينت نتائج الدراسة الحالية وجود فروقاً معنوية ($P \leq 0.05$) بين تراكيز عامل النخر الورمي نوع الفا ($\text{TNF-}\alpha$) في امصال النساء الحوامل المجهضات والمصابات بداء المقوسات الكوندية بالمقارنة مع امصال مجموعة السيطرة الثانية (النساء غير حوامل غير المجهضات)، وبالمثل فقد بينت نتائج الدراسة التي قام بها الباحث El-Hashimi وآخرون (2014) التي أجريت في العراق، إذ كان هدف دراستهم هو مقارنة تراكيز الحركي الخلوي السادس والحركي الخلوي عامل النخر الورمي نوع الفا ($\text{TNF-}\alpha$ و IL-6) لثلاث مجاميع من النساء، المجموعة الاولى (تضمنت نساء حوامل مجهضات مصابات بطفيلي المقوسة الكوندية) والمجموعة الثانية (تضمنت نساء حوامل مجهضات ولكن غير مصابات بالطفيلي) والمجموعة الثالثة (تضمنت مجموعة نساء اصحاء غير مصابات)، إذ لوحظ ارتفاع تركيز مستوى عامل النخر الورمي نوع الفا لدى المجموعة الاولى ولم يلاحظ ارتفاع هذا الحركي الخلوي لدى المجاميع الاخرى. وقد تطابقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه الباحث El-Kady (2011) من خلال دراسته التي اجراها على النساء المصريات المصابات بطفيلي المقوسة الكوندية إذ وجد ارتفاع في مستوى الحركي الخلوي عامل النخر الورمي الفا عند النساء المصابات بهذا الطفيلي بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء. ولقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة الباحثين Alfonzo وآخرون (2005) إذ توصلوا في دراستهم التي اجراها على النساء المصابات بطفيلي المقوسة الكوندية في فرنسا إذ وجدوا ارتفاعاً بمستوى تركيز الحركي الخلوي عامل النخر الورمي نوع الفا بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (مجموعة النساء الأصحاء غير المصابات).

أما بصدد تركيز الحركي الخلوي الانترلوكين العاشر (IL-10)، فقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة الباحثين Mohamed وآخرون (2017)، إذ أجريت هذه الدراسة في مختبرات الفيض في بغداد على مجموعة من النساء المصابات بداء المقوسات الكوندية ولديهن اجهاضات متكررة وقد بينت نتائج الفحوصات ارتفاع مستويات الحركيان الخليان الثامن والعاشر في مصل هذه النساء بالمقارنة مع مجموعة النساء الاصحاء (مجموعة السيطرة)، واستنتج الباحثون ان سبب هذا الارتفاع في مستوى تركيز الانترلوكين العاشر في مجموعة النساء المصابات بطفيلي المقوسة الكوندية يعود اهميته في تثبيط الاستجابة المناعية الخلوية المفرطة من خلال تثبيط فعالية مستضدات معقد التوافق النسيجي من الصنف الثاني (MHC class-II) في الخلايا الشجرية (Dendritic cells) والخلايا البلعمية الكبيرة (Macrophages) (Wilson وآخرون، 2008)، كما يلعب الانترلوكين العاشر دوراً هاماً في تثبيط

انتاج عدد من الحركيات الخلوية التي تنتج من الخلايا التائية المساعدة الاولى مثل (IL-12, TNF- α), (IFN- γ). فضلاً عن ذلك فانه يلعب دوراً هاماً في تثبيط انتاج الحركيات الخلوية التي تنتج من الخلايا الطبيعية القاتلة (Aldebert وآخرون، 2007).

أشارت نتائج الدراسة الحالية بعدم وجود فروقاً معنوية بصدد مستوى تركيز عامل النخر الورمي الفا في مصول النساء الحوامل من سكنة محافظة ديالى واللاتي تعرضن لإجهاضات متكررة والمصابات بطفيلي المقوسة الكوندية عند المقارنة مع النساء الحوامل وغير المصابات بالطفيلي. وبالمثل، فقد اشارت نتائج بعض الدراسات السابقة إلى عدم وجود فروقاً معنوية في مستوى تركيز عامل النخر الورمي نوع الفا في مجموعة النساء المصابات بالطفيلي مقارنة مع مجموعة السيطرة (النساء غير المصابات) (Matowika-Karna وآخرون، 2009).

كذلك اتفقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة الباحثين Barbosa وآخرون (2015) التي اوضحت انه عند الإصابة بالمقوسة الكوندية وزيادة المظاهر السريرية الشديدة كالتهاب الشبكية وحدوث الاجهاض فتكون الاستجابة المناعية في قمته إذ تنشط الخلايا التائية المساعدة الاولى (Th1) ويبدأ افراز انترفيرون كاما (IFN- γ) وعامل النخر الورمي نوع الفا (TNF- α) وغيرها من الحركيات الخلوية وقد بين الباحثون بأن الحمل الطبيعي يحفز الجهاز المناعي ويميزه الجسم على انه جسم غريب لذلك يحفز الخلايا التائية المساعدة الثانية (Th2) واستجابات الخلايا التائية التنظيمية فضلاً عن تحفيز استجابات مناعية خلوية مضادة للالتهاب مثل انتاج الانترلوكين العاشر (Koga وآخرون، 2009).

جدول 4-4: تراكيز الحركيات الخلوية في مجموعة النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكة محافظة اربيل.

Concentration (Pg/ml) / Mean $\pm$ SE					
Cytokine	Study group	Group 1	Group 2	P-value (Study group) vs:	
				Group 1	Group 2
IL-10	0.396 $\pm$ 0.09	0.169 $\pm$ 0.04	0.123 $\pm$ 0.02	0.018	0.004
TNF- α	0.512 $\pm$ 0.11	0.296 $\pm$ 0.08	0.093 $\pm$ 0.01	0.059	0.001
IFN- γ	0.573 $\pm$ 0.14	0.188 $\pm$ 0.01	0.217 $\pm$ 0.02	0.005	0.008

(Pg: Picogram). ; (SE: Standard error)

Study group: مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي.

Group 1: مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات).

Group 2: مجموعة السيطرة الثاني (مجموعة النساء غير الحوامل وغير مجهضات).

جدول 4-5: تراكيز الحركيات الخلوية في مجموعة النساء الحوامل المجهضات بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكة محافظة ديالى.

Concentration (Pg/ml) / Mean $\pm$ SE					
Cytokine	Study group	Group 1	Group 2	P-value Study group vs:	
				Group 1	Group 2
IL-10	0.398 $\pm$ 0.13	0.415 $\pm$ 0.23	0.181 $\pm$ 0.08	0.476	0.081
TNF- α	0.394 $\pm$ 0.11	0.461 $\pm$ 0.23	0.269 $\pm$ 0.18	0.399	0.283
IFN- γ	0.234 $\pm$ 0.02	0.191 $\pm$ 0.01	0.197 $\pm$ 0.01	0.027	0.05

(Pg: Picogram).; (SE: Standard error)

Study group: مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي.

Group 1: مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات).

Group 2: مجموعة السيطرة الثاني (مجموعة النساء غير الحوامل وغير مجهضات).

جدول 4-6: مقارنة تراكيز الانترلوكين العاشر (IL-10) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكة محافظة أربيل وديالى.

Groups	Concentration of IL-10 (Pg/ml) / Mean $\pm$ SE		P-value
	Erbil	Diyala	
Study group	0.396 $\pm$ 0.09	0.398 $\pm$ 0.13	0.991
Group 1	0.169 $\pm$ 0.04	0.415 $\pm$ 0.23	0.312
Group 2	0.123 $\pm$ 0.02	0.181 $\pm$ 0.08	0.468

Study group: مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي.

Group 1: مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات).

Group 2: مجموعة السيطرة الثاني (مجموعة النساء غير الحوامل وغير مجهضات).

جدول 4-7: مقارنة تراكيز الحركي الخلوي عامل النخر الورمي نوع الفا ($\text{TNF-}\alpha$) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكة محافظة أربيل وديالى.

Groups	Concentration of $\text{TNF-}\alpha$ (Pg/ml) / Mean $\pm$ SE		P-value
	Erbil	Diyala	
Study group	0.512 $\pm$ 0.11	0.394 $\pm$ 0.11	0.444
Group 1	0.296 $\pm$ 0.08	0.461 $\pm$ 0.23	0.515
Group 2	0.093 $\pm$ 0.01	0.269 $\pm$ 0.18	0.350

Study group: مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي.

Group 1: مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات).

Group 2: مجموعة السيطرة الثاني (مجموعة النساء غير الحوامل وغير مجهضات).

جدول 4-8: مقارنة تراكيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما ($\text{IFN-}\gamma$) بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية من سكة محافظة أربيل وديالى.

Groups	Concentration of $\text{IFN-}\gamma$ (Pg/ml) / Mean $\pm$ SE		P-value
	Erbil	Diyala	
Study group	0.573 $\pm$ 0.14	0.234 $\pm$ 0.02	0.0193
Group 1	0.188 $\pm$ 0.01	0.191 $\pm$ 0.01	0.543
Group 2	0.217 $\pm$ 0.02	0.197 $\pm$ 0.01	0.306

Study group: مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي.

Group 1: مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات).

Group 2: مجموعة السيطرة الثاني (مجموعة النساء غير الحوامل وغير مجهضات).

3-4: المقارنة بين تراكيز الاجسام المضادة من صنفى (IgG) و (IgM) وتراكيز بعض الحركيات الخلوية ($IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ و $IL-10$) في النساء الحوامل المجهضات من سكة محافظتي ديالى وأربيل.

عند دخول طفيلي المقوسة الكونية إلى داخل الخلايا تتحفز الاستجابة المناعية الخلوية مما يؤدي إلى حماية المضيف من اضرار هذا الطفيلي ويمنع نمو الاطوار سريعة التكاثر (Tachyzoite) ويمنع حدوث التغيرات المرضية اللاحقة نتيجة الإصابة بهذا الطفيلي وبالتالي تحفز الخلايا التائية المساعدة الاولى ($Th1$) التي تنتج بعض الحركيات الخلوية مثل الانترلوكين الثاني عشر وعامل النخر الورمي نوع الفا والانترفيرون نوع كاما ($IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ و $IL-12$) وبالتالي تعمل على تثبيط انتشار هذا الطفيلي ووصوله إلى انسجة الخلايا الاخرى وتحوله إلى الطور بطيء التكاثر (Abdul Lateef وآخرون، 2012). تلعب الاجسام المضادة دوراً ثانوياً في الاستجابة المناعية ولكنها تبقى الوسيلة الاساسية لمنع تكرار الإصابة بالطفيلي (Phuangphet، 2008).

أن نتائج الدراسة الحالية يبينها الجدول (4-9) والشكل (4-1) اللذان يظهران نتائج المقارنة بين تراكيز الاجسام المضادة من صنفى (IgG) و (IgM) وتراكيز بعض الحركيات الخلوية التي شملتها الدراسة ($INF-\gamma$, $IL-10$, $TNF-\alpha$) من سكة محافظتي ديالى وأربيل.

لقد أظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود زيادة معنوية في تركيز الانترلوكين العاشر في مجموعة نساء ديالى مقارنة بنساء اربيل اللاتي اظهرن فعالية ايجابية لصد طفيلي المقوسة الكونية صنف IgG كما مبين في جدول (4-9) وشكل (4-1). بينما اظهرت نتائج الانترلوكين العاشر وجود انخفاض معنوي في مجموعة نساء ديالى مقارنة بنساء اربيل اللاتي اظهرت فعالية ايجابية لصد المقوسة الكونية صنف IgM (جدول 4-9) وشكل (4-1).

اما بصدد تركيز الانترفيرون نوع كاما فقد لوحظ فرقاً هامشياً بين نساء المحافظتين ولكن لا يرقى للمعنوية ($P=0.07$). عند الرجوع إلى الجدول (4-9) مرة اخرى لملاحظة الجزء المتعلق بالمقارنة بين نساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن الإيجابية المصلية للصد (IgM) من سكة المحافظتين فقد اظهر التحليل الاحصائي وجود فروقاً معنوية بين نساء المحافظتين في تراكيز الحركيات الخلوية الثلاثة ومالت الكفة هذه المرة لصالح نساء محافظة أربيل على عكس الحال عند المقارنة بصدد الصد (IgG). لقد اظهر التحليل الاحصائي فرقاً معنوياً ($P=0.05$) في تركيز الانترلوكين العاشر بين نساء المحافظتين إذ بلغ المتوسط الحسابي للأنترلوكين العاشر في نساء ديالى (0.3 ± 0.17) في حين بلغ (0.68 ± 0.22)

في نساء أربيل. وبالمثل فقد لوحظ فرقاً معنوياً ($P=0.05$) في تركيز عامل النخر الورمي نوع الفا فقد بلغ المتوسط الحسابي في تركيز هذا الحركي الخلوي (0.51 ± 0.28) في نساء ديالى، في حين بلغ (0.91 ± 0.22) في نساء أربيل.

اما بصدد تركيز انترفيرون كاما فقد بلغ المتوسط الحسابي (0.46 ± 0.11) في نساء ديالى، في حين بلغ (1.24 ± 0.27) في نساء أربيل وكان فرقاً معنوياً ($P=0.01$) بين نساء المحافظتين.

ان نتائج الدراسة الحالية تبدو متطابقة مع دراسة الباحثين Al-Fertosi و Juma (2006) إذ اشارت النتائج بعد فحص عينات الدراسة إلى وجود اختلاف كبير ومعنوي في تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما عند النساء الحوامل المجهضات والمصابات بداء المقوسات الكوندية بالمقارنة مع النساء الحوامل غير المجهضات (الاصحاء) وكذلك مع مجموعة النساء الحوامل المجهضات وغير مصابات بداء المقوسات الكوندية.

ولقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة الباحثين Matowika-Karna وآخرون (2009) إذ اشارت نتائجهم إلى ارتفاع مستوى الانترلوكين العاشر (IL-10) بمقدار (خمس مرات) لدى النساء المصابات بداء المقوسات بالمقارنة مع النساء الاصحاء، كما لوحظ ارتفاع تركيز عامل النخر الورمي نوع الفا والانترلوكين الثاني عشر (IL-12 و $TNF-\alpha$) لدى النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي بالمقارنة مع النساء الاصحاء ما يدل على انتاج استجابة مناعية عالية والتي تم تثبيطها بعد ذلك.

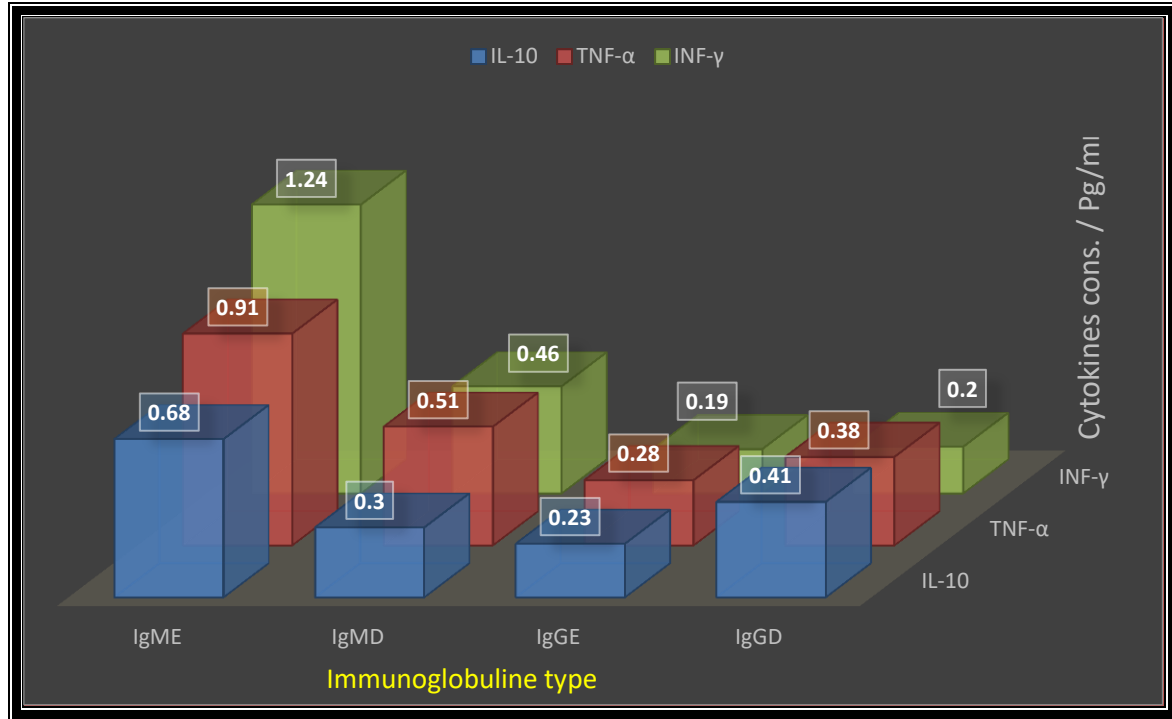
كما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع الباحثين Takacs وآخرون (2012) إذ اشارت نتائجهم إلى ان الانترفيرون كاما يثبط وبشكل كبير نمو الطفيلي وتكاثره داخل جسم المضيف وكذلك يتأزر عمله مع عامل النخر الورمي الفا للقضاء على نشاط الطفيلي وتحويله من الطور سريع التكاثر إلى الطور بطيء التكاثر، ان نتائج الدراسة الحالية تدل على حدوث تثبيط الاستجابة المناعية التي تحدث نتيجة الإصابة بالطفيلي فقد بينت نتائج دراسة الباحثين Jeong وآخرون (2016)، ان الإصابة بداء المقوسات الكوندية تحفز الخلايا البائية (B-cells) المنتجة للأنترلوكين العاشر (IL-10) الذي يترافق انتاجه مع تطور الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية ويترافق مع الحالة المزمنة للإصابة التي يكشف عنها بالضد (IgG)، إذ لوحظ ان الطفيليات تستخدم استراتيجيات مختلفة للتهرب من الاستجابات المناعية للمضيف. اما الباحثون Couper وآخرون (2008) فقد اوضحت نتائج دراستهم ان الاستراتيجيات العلاجية التي تستخدم لغرض تعزيز الاستجابة المناعية قد تؤدي في بعض الاحيان إلى تفاقم في تلف الأنسجة بشكل

مباشر وزيادة في معدل الوفيات، ولقد تم تسليط الضوء على الدور الاساسي لتنظيم الاستجابة المناعية إذ تبين أن انتاج الخلايا التائية المساعدة الثانية (Th2) هي المسؤولة عن تثبيط تخليق الحركات الخلوية التي تنتجها الخلايا المساعدة (أي بمعنى تثبيط خلايا التائية المساعدة الاولى Th1)، ولقد اوضح الباحثون الدور الرئيسي للأنترلوكين العاشر (IL-10) والذي ينتج من قبل الخلايا الضامة والخلايا البائية (B cells) والخلايا التوجيهية (DC) إذ اوضحوا انه ينظم استجابات الخلايا التائية وكذلك ينظم وظيفة الخلايا القاتلة الطبيعية وكذلك يثبط عمل معقد التوافق النسيجي الكبير من الدرجة الثانية (MHC-II) ويحد من انتاج الحركات الخلوية المسببة للالتهاب بما في ذلك (IL- TNF- α , IFN- γ) (IL-18, 12, IL-6).

اما نتائج دراسة الباحثين Yao وآخرون (2017) والتي هدفت إلى الكشف عن دور عامل النخر الورمي نوع الفا (TNF- α) اثناء الإصابة بداء المقوسات الكوندية وكذلك عند خروج الطفيلي من خلايا الارومة الليفية (foreskin fibroblast) فقد أشارت نتائجهم إلى ان الحركات الخلوية للمضيف يمكن ان تؤثر على عمليات التحلل الخلوي للخلايا المصابة بطفيلي المقوسة الكوندية مما يوفر رؤى جديدة للعلاقة بين عامل النخر الورمي نوع الفا والطفيلي. ولقد اوضح الباحثون ان الإصابة بهذا الطفيلي تسبب استجابة مناعية قوية تسبب تلفاً في أنسجة المضيف نتيجة التحلل الخلوي بعد خروج الطفيلي من أنسجة المضيف ومن الخلايا المصابة. وهذا يشير إلى حدوث تثبيط للاستجابة المناعية وذلك من خلال ملاحظة انخفاض المتوسطات الحسابية للحركي الخلوي انترفيرون كاما، فعند تحول الطور سريع التكاثر إلى طور بطيء التكاثر تتحفز الاستجابة المناعية الثانية أي تحفز الخلايا التائية المساعدة الثانية (Th2) وبالتالي تنشط انتاج الانترلوكين العاشر وهذا ما يؤكد ان الطفيلي قد تكيس وأصبح غير نشط ومسيطر على فعالياته من قبل الاستجابة المناعية للمضيف (EL-Sherbini وآخرون، 2019). ان نتائج هذه الدراسة تبدو متقاربة مع نتائج الباحث Al-Hilli (2009) قد تبين ان نتائج دراسته ان مستوى عامل نخر الورمي نوع الفا اعلى عند النساء اللاتي يعانين من اسقاطات متكررة عند مقارنتهم مع الحوامل الطبيعيات اللاتي ليس لديهن اسقاطات متكررة. واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة الباحثين Barbosa وآخرون، (2015) التي اوضحت انه عند الإصابة بالمقوسة الكوندية وزيادة المظاهر السريرية الشديدة كالتهاب الشبكية وحدث الاجهاض فتكون الاستجابة المناعية في قمتها. إذ تنشط الخلايا التائية المساعدة الاولى (Th1) ويبدأ افراز انترفيرون كاما (IFN- γ) وغيرها من الحركات الخلوية وقد بين الباحثون بأن الحمل الطبيعي يحفز الجهاز المناعي ويميزه الجسم على انه جسم غريب

لذلك يحفز الخلايا التائية المساعدة الثانية (Th2) واستجابات الخلايا التائية التنظيمية فضلا عن تحفيز استجابات مناعية خلوية مضادة للالتهاب مثل انتاج الانترلوكين العاشر (Koga وآخرون، 2009).

اما دراسة الباحثون El-sherbini وآخرون (2019) فقد بينت نتائج دراستهم حقيقة مفادها انه اثناء الإصابة بالمقوسة الكوندية تنتقل خلايا العدلات إلى موقع الإصابة وبعدها تنشط الخلايا التائية وتعرض الاستجابة المناعية وانتاج الخلايا التائية المساعدة الاولى وبالتالي تتولد استجابة مناعية قوية وتنتج الانترفيرون كما وعامل النخر الورمي نوع الفا ($IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$) إذ لوحظ ان ارتفاع مستوى الانترفيرون كما يثبط تكاثر الطفيلي ويعزز تحوله من الطور سريع التكاثر إلى الطور بطيء التكاثر. الذي بدوره يحفز الاستجابة المناعية الثانية وهي انتاج الخلايا التائية المساعدة الثانية وانتاج الخلايا البائية (B cells) وهي المسؤولة عن انتاج الانترلوكين العاشر الذي بدوره يثبط الاستجابة المناعية القوية.



شكل (4-1). العلاقة بين تراكيز الاضداد الخاصة بالمقوسة الكوندية صفي (IgG) و (IgM) وتراكيز الحركات الخلوية لمجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى (D) وأربيل (E).

- IgME: النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن ايجابية مصلية للضد IgM من سكنة محافظة اربيل.
- IgMD: النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن ايجابية مصلية للضد IgM من سكنة محافظة ديالى.
- IgGE: النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن ايجابية مصلية للضد IgG من سكنة محافظة اربيل.
- IgGD: النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن ايجابية مصلية للضد IgG من سكنة محافظة ديالى.

جدول 4-9: المقارنة بين النساء الحوامل المجهضات والمصابات بداء المقوسات الكوندية من سكنة محافظتي ديالى وأربيل من ناحية تقدير تراكيز الحركيات الخلوية التي شملتها الدراسة الحالية (IFN- γ , TNF- α , IL-10).

نوع الضد	IL-10(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	INF- γ (pg/ml)
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
IgG			
ديالى	0.41 $\pm$ 0.15	0.38 $\pm$ 0.12	0.2 $\pm$ 0.004
أربيل	0.23 $\pm$ 0.06	0.28 $\pm$ 0.09	0.19 $\pm$ 0.004
P value	*0.01	*0.04	0.07
IgM	IL-10	TNF- α	INF- γ
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
ديالى	0.3 $\pm$ 0.17	0.51 $\pm$ 0.28	0.46 $\pm$ 0.11
أربيل	0.68 $\pm$ 0.22	0.91 $\pm$ 0.22	1.24 $\pm$ 0.27
P value	*0.05	*0.05	*0.01

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الباحثين Sturge و Yarovinsky (2014)، إذ اشارت نتائج دراستهما ان الخلايا التائية هي المستجيب الأولي التي تنظم مقاومة المضيف ضد الطفيلي من خلال انتاج الحركي الخلوي انترفيرون كما من قبل الخلايا التائية المساعدة الأولى ومن خلايا (CD4) وكذلك اوضح الدور الرئيسي والهام للحركي الخلوي الثاني عشر (IL-12) في تحفيز انتاج انترفيرون كما، وقد اشارت نتائج هذا البحث ان الفئران المصابة بطفيلي المقوسة الكوندية وتعاني من نقص او خلل في مستقبلات (IFN- γ) تكون اصابتهن بالطفيلي شديدة وكذلك لوحظ ان الفئران المصابة بطفيلي المقوسة الكوندية وتعاني من نقص شديد في الحركي الخلوي انترلوكين الثاني عشر لوحظ انها تعاني من اعراض شديدة نتيجة إصابتها بالطفيلي وقلة الاستجابة المناعية.

و نتائج هذه الدراسة تتفق مع نتائج الباحثين Daher وآخرون (2004) إذ اشارت نتائج دراستهم إذ وجد ان مستوى عامل النخر الورمي كان عالياً لدى النساء الحوامل واللاتي لديهن اجهاضات متكررة في الثلث الاول من الحمل.

4-4: مقارنة تكرارية الاليات بين النساء الحوامل المجهضات مع مجموعتي السيطرة.

4-4-1 مقارنة تكرارية الاليات بين النساء الحوامل المجهضات المصابات مع مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير المجهضات) ومجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) من سكة محافظة ديالى.

طفيلي المقوسة الكوندية منتشر على نطاق واسع، ويمكن ان تكون الإصابة شديدة في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة وفي الاجنة والاطفال حديثي الولادة ويبدو ان شدة الإصابة تعتمد بشكل اساسي على مدة الحمل التي حدثت فيها الإصابة، وتعتمد ايضاً على اعداد الطفيلي (جرعة الطفيلي) المشخصة، كما وتعتمد على النمط الوراثي الجيني للطفيلي وللمضيف (Tan وآخرون، 2010 ؛ Robert-Gangneux، 2014). فالكثير من الأمراض البشرية لها ارتباط بالعوامل الوراثية والتي يمكن ان تكون عاملاً حاسماً في الإصابة او التحسس لمرض ما او مقاومته وقد تقترن هذه العوامل مع العوامل البيئية لتلعب معاً دوراً مهماً في الإصابة في بعض الأمراض المعدية وأمراض المناعة الذاتية وغيرها من الأمراض الأخرى، وقد تكون مجموعة سكانية معينة أكثر عرضة لأمراض معينة، في حين ان البعض الآخر يكونوا أكثر مقاومة لهذه الامراض (Knight و Trowsdale، 2013). وهناك دلائل على وجود ترددات متنوعة من اليلات مستضدات خلايا الدم البيض البشرية (HLA) وانماطها المتنوعة في المجاميع السكانية وفقاً للعرق والاصل الجغرافي (Tian وآخرون، 2003).

إذ تتسم المجاميع السكانية باختلاف وتعدد اليلات الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي واليلات الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي ومنهم المجاميع السكانية في العراق المعروف بتعدد الاعراق فمنهم العرب بنسبة (75-80%) والاكرد بنسبة (15-20%) والاشوريين وغيرهم (5%) إذ تم الاشارة إلى وجود اختلافات جينية بين هذه الأعراق (Mahdi وآخرون، 2006)، ومن المعروف ان معقد التوافق النسيجي الذي يتميز بخصوصيته لكل فرد يشفر لما لا يقل عن 132 بروتين لها دوراً مهم في تنظيم الاستجابة المناعية وبعض العمليات الخلوية، وان جينات هذا المعقد ارتبطت بأكثر من 100 مرض منها السكري ومرض التهاب المفاصل الروماتويدي والصدفية والربو ومختلف اضطرابات المناعة الذاتية (Shiina وآخرون، 2009؛ Galeef و Sallom، 2016)، كما يعد معقد التوافق النسيجي عاملاً محتملاً للإصابة ببعض الامراض المعدية بالتعاون مع بعض العوامل البيئية وقد تم الكشف عن وجود ارتباط جيني بين بعض مواقع جينات المعقد وبين أمراض مثل نقص المناعة ومرض التهاب الكبد

والجدام والسل الرئوي والملاريا وداء الشمانيا وداء البلهارزيا (Blackwell وآخرون، 2009 ؛ Mangano و Modiano، 2014).

لقد هدفت الدراسة الحالية بيان مدى الارتباط بين مستضدات خلايا الدم البيض البشرية (HLA)، أي جينات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) وقابلية الإصابة بداء المقوسات الكوندية من خلال دراسة اليلات المواقع DQA1، DQB1، DRB1، DPA1، DPB1 وارتباطها بالإصابة بهذا المرض. وقد تبين من دراسة اليلات الموقع **DQA1** كما مبين في الجدول (4-10) عند المقارنة بين تكرارات الاليل (01) لمجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات بالطفيلي (Study group) من سكة محافظة ديالى مع مجموعة السيطرة الأولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات) ومع مجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) ان الاليل (01) أكثر تكراراً في مجموعة الدراسة وبنسبة تكرار (95%) وبلغت نسبة تكراره في مجموعة السيطرة الأولى (20%) وبأرجحية بين المجموعتين ($OR=76$) لصالح مجموعة الدراسة وبدلالة احصائية ($P=0.0005$)، اما نسبة تكراره في مجموعة السيطرة الثانية فقد بلغت (10%) وبلغت الأرجحية بين المجموعتين ($OR=171$) لصالح مجموعة الدراسة وبدلالة احصائية ($P=0.0006$) وذلك بالمقارنة مع مجموعة النساء الحوامل المجهضات (مجموعة الدراسة) وهذا يشير إلى أن هذا الاليل قد يكون السبب في زيادة القابلية للإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية لمجموعة النساء الحوامل المجهضات بمقدار 76 مرة أكثر من مجموعة السيطرة الأولى، وبمقدار 171 مرة أكثر من مجموعة السيطرة الثانية.

اما الاليل 03:01 فقد لوحظ ان نسبة تكراره في مجموعة الدراسة (5%) ونسبة تكراره في (مجموعة السيطرة الأولى) (80%) وبأرجحية بين المجموعتين (0.01) كما أظهر الاليل 03 نسبة تكرار في مجموعة الدراسة بلغت (5%) وبلغت نسبة تكراره في مجموعة السيطرة الثانية (90%) ان ظهور هذين الاليلين بنسبة أعلى في مجموعة السيطرة يشير إلى أنهما قد يكونان عاملاً في منح حماية من الإصابة بداء المقوسات.

وبما يخص الموقع DQB1 اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود ثلاثة اليلات في هذا الموقع وهي (03:02, 02:01, 05) إذ لوحظ ان الاليل 05 كان اكثر تكراراً في مجموعة الدراسة وبنسبة تكرار (90%) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الأولى إذ كانت نسبة تكراره (10%) وقد بلغت الأرجحية بين المجموعتين ($OR=81$) وبدلالة احصائية ($P=0.0005$)، اما نسبة تكراره في مجموعة السيطرة الثانية فقد بلغت (20%) وقد بلغت الأرجحية بين المجموعتين ($OR=36$) وبدلالة احصائية ($P=0.004$) وهذا

يشير إلى أن هذا الاليل يكون له علاقة بقابلية الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية في مجموعة النساء الحوامل المجهضات بمقدار 81 مرة أكثر من مجموعة السيطرة الأولى، وبمقدار 36 مرة أكثر من مجموعة السيطرة الثانية.

أما الاليل (03:02) فقد كان تكراره منخفض في مجموعة الدراسة إذ بلغ (10%) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الأولى إذ كانت نسبة تكراره (90%) وبلغت الأرجحية بين المجموعتين (OR=0.01) وهذا قد يؤكد ضعف دور هذا الاليل بالإصابة بهذا الطفيلي وقد يكون له دور في توفير حماية من الإصابة بداء المقوسات لمجموعة السيطرة الأولى فقط. وبالمثل، فإن الاليل (02:01) يمكن أن يكون عاملاً في منح حماية من الإصابة بداء المقوسات بدليل أن نسبة تكراره في مجموعة الدراسة بلغت (10%) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الثانية فقط إذ كانت نسبة تكراره (80%).

أما فيما يخص الموقع **DRB1** فقد ظهر فيه الاليل (DRB3) والاليل (DRB5) والاليل (04:05) وبنسب تكرارية عالية إذ بلغت (95%، 95%، 90%) على التوالي، في مجموعة الدراسة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة الأولى وبأرجحية بلغت (44.33، 171، 81) على التوالي، وهذا قد يؤكد قابلية هذه الاليلات العالية على أحداث الإصابة بهذا الطفيلي لمجموعة النساء الحوامل المجهضات. أما الاليل **DRB4** كما ظهر في الجدول (4-10) فقد بلغت نسبة تكراره في مجموعة الدراسة (5%) أما نسبة تكراره في مجموعة السيطرة الأولى فقد بلغت (70%) وبلغت نسبة تكراره في مجموعة السيطرة الثانية (60%) وقد يشير ذلك إلى دور هذا الاليل في مقاومة الإصابة بالطفيلي ويوفر حماية لمجموعتي السيطرة الأولى والثانية.

أما نسبة تكرار الاليل (03) فقد بلغت في مجموعة الدراسة (5%) وبلغت نسبة تكرار هذا الاليل في مجموعة السيطرة الثانية (90%) وقد يكون لهذا الاليل دوراً في مقاومة الإصابة في مجموعة السيطرة الثانية.

أظهرت الدراسة بالنسبة للموقعين **DPB1, DPA1** وجود اليلات (02:01, 01:03)، (02:01, 01:01) وعلى التوالي، وظهرت هذه الاليلات تكرارات متساوية في كلا من مجموعة الدراسة والسيطرة الأولى والثانية مما قد يشير إلى عدم وجود دور لهذه الاليلات في الإصابة بهذا الطفيلي.

وقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الباحثين Shimokawa وآخرون (2016) إذ كانت دراستهم حول الموقعين (DQA1/DQB1) ولقد بينت دراستهم أن اليلات (HLA-DQA1) مرتبطة بالقابلية للإصابة بالمرض وبشدته لأحداث الضرر في اللجنة وأن اختيار المناطق التي تطرقت لها

دراستهم يرجع إلى دورها في تشفير جزيئات HLA الصنف الثاني خاصة Exon2 و Exon3 اللذان يشفران لسلاسل الفا ($\alpha 1$) وسلاسل بيتا ($\beta 1$) إذ تتركز معظم الاشكال الجينية المتعددة ومن المحتمل ان تكون شدة الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية متأثرة بوجود او عدم وجود اليلات HLA، وكما بينوا في دراستهم بالنسبة لترددات اليلات الموقع DQA1 لمجموعة النساء المصابات بداء المقوسات مع مجموعة نساء غير مصابات بالطفيلي، لوحظ ان نتائج هذا البحث قد اتفقت مع نتائج الدراسة الحالية بالنسبة للأليل ($01:03^*$) الذي كان اكثر تكراراً في الاجنة المصابة بداء المقوسات (عينة دراسة الباحث) وبنسبة (20.5%) مما كانت عليه في مجموعة السيطرة (7.8%) واختلفت نتائج الدراسة الحالية مع نتائجهم، إذ أن الأليل ($03:01^*$) بلغت نسبة تكراره (8.6%) مقارنةً مع مجموعة السيطرة (1.0%). ولقد توصل الباحثون إلى ان هذه الاليلات ($01:03$)، ($03:01$) يمكن ان يكون لها دوراً مهماً في قابلية الإصابة بداء المقوسات الكوندية.

لقد اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الباحثين Abbas وآخرون (2014) الذين سجلوا انخفاض بنسبة تكرار الاليلات ($03:01$ ، $03:02$) العائدة لموقع DQA1 في مجاميع دراسته. وان النسبة المنخفضة لهذه الاليلات قد يكون علامة مهمة لمقاومة المرض وذلك نتيجة لظهوره بنسب تكرار منخفضة في مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالمقارنة مع مجاميع السيطرة، أشارت الدراستان التي أجريت من قبل Abbas وآخرون (2014) و Shimokawa وآخرون (2016) إلى ارتباط مستضدات خلايا الدم البيض البشرية HLA مع مرض داء المقوسات وتطوره إذ تتأثر الإصابة بجين واحد او بعدة جينات.

اما فيما يتعلق بموقع **DQB1** فقد بين الباحثون Shimokawa وآخرون (2016) انه قد يكون الأليل 05:04 دوراً في قابلية إصابة المضيف بداء المقوسات لأنه كان أكثر شيوعاً وتكراراً (14.7%) في الاجنة المصابة بداء المقوسات إذ بلغت الارححية ($OR=6.95$) وبدلالة احصائية ($P=0.0001$) وهذه النتائج اتفقت مع نتائج الدراسة الحالية. وكما توافقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة الباحث Abbas وآخرون (2014) إذ وجد هذا الباحث بأن اليلات الموقع HLA-DQB1 تكون موجودة وبترددات عالية في المصابين بالطفيلي، وان التردد الاعلى لهذه الاليلات نتيجة لارتباطه بتطور المرض. كذلك بينت نتائج دراسة هذا الباحث ارتفاع نسبة تكرار اليلات موقع DRB1 إذ كانت نسبة تكرار الاليلات بنسبة (66.7%) في المرضى المصابين بداء المقوسات عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة والتي كانت نسبة تكرار الاليلات فيها (37.5%) ومن هنا ممكن ان يدل ذلك على ان اليلات الموقعين

HLA-DR, HLA-DQ قد يعدان مؤشر وراثي لقابلية تطور الإصابة و حدوث اجهاض النساء المصابات بداء المقوسات الكوندية.

لقد اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الباحثون Mahdi وآخرون (2015) إذ كانت دراستهم حول موقع DRB1 في عينة تضمنت نساء ممرضات مصابات بطفيلي المقوسة الكوندية ومقارنتها بمجموعة السيطرة إذ تبين ان هناك زيادة في تكرار الاليل (04:03) في المصابات بداء المقوسات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، ان نتائج الدراسة الحالية تتفق مع دراسة الباحثين Abbas و Alasadiy (2015)، والتي أظهرت ومن خلال مقارنة نسبة تكرار اليلات HLA-DQA1 و HLA-DQB1 بين مجموعات الدراسة التي تضمنت نساء مصابات بالمقوسة الكوندية ممرضات ونساء ممرضات ان هناك نسبة تكرار منخفضة من اليلات HLA-DQA1 و HLA-DQB1 (05:01)، (03:02*) في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة (37.5% مقابل 62.5%) و (16.7% مقابل 70.8%) وعلى التوالي، ولكن كان هناك زيادة في نسبة تكرار الاليل (13:02*) HLA-DRB1 في المرضى مقارنة مع مجموعة السيطرة (66.7% مقابل 37.5%) وعلى التوالي .

واستنتجت الدراسة ان اليلات الموقعين HLA- DQA1, HLA-DQB1 و HLA-DRB يعدان علامة جينية لقابلية حدوث الإجهاض للنساء المصابات بداء المقوسات في حين قد تكون اليلات الموقع HLA-DRB كعلامة للمقاومة. وقد أشار Al-Joofy وآخرون (2007) إلى ان التكرار العالي للاليلات HLA-A11 و A28 و B18 و B35 و DR3 و DR1 ربما يكون لها دور في التعرض للإصابة بالطفيليات وخصوصا بداء الاكياس المائية وان HLA-A28 قد يكون علامة جينية تشير إلى امكانية الإصابة بداء الاكياس المائية. وقد استعرض Sanchez-Mazas (2020) العديد من الدراسات التي أكدت ارتباط اليلات معقد التوافق النسيجي مع الامراض المعدية كان من بينها امراض طفيلية. وأشارت ان اليلات HLA-DRB1 و HLA-DQA1 ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالإصابة بهذه الامراض وهذا ما يدعم نتائج الدراسة الحالية. وتتفق الدراسة الحالية مع دراسة الباحث Zalzala (2013) الذي بين ان أكثر اليلات HLA بين السكان العرب هي الاليلات (03, 11, 07) HLA DRB3 ولم يجد بينها فروقاً معنوية فيما يتعلق بالجنس (الذكور والاناث). مما تقدم في أعلاه ومن الرجوع إلى الدراسات التي أجريت على السكان العرب العراقيين حول نوع الاليلات وتكرارها فقد استنتجت الدراسات التي أجريت على اليلات نظام مستضدات خلايا البيض البشرية من الصنف الأول والثاني ان السكان العرب العراقيين (نساء ورجال) اظهروا تكراراً في مواقع B و DQ و DR وكان هناك فروقاً معنوية بينهم كما كانت هناك فروقاً معنوية عند مقارنتهم مع العرب الخليجين فيما لم يظهر الموقع A فرقاً معنوياً واستنتجت الدراسات وجود اختلافات أصولية لهذه المجاميع التي تتكلم اللغة العربية والناطقة من مزج تطوري حديث للسكان الأصليين مع مجاميع سكانية مجاورة وأخرى بعيدة بالرغم من وجود اصل مشترك ومن ثم حصل انحراف

خلال التطور وهذا يتفق مع النتائج في الدراسة الحالية بين النساء العرب اللواتي أظهرت تشابه واختلافات للأليلات المذكورة (Al- Hassan وآخرون، 2005 ؛ Abbas وآخرون، 2014).

جدول 4-10: مقارنة تكرارية الأليلات في مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات (Study group) مع مجموعة السيطرة الأولى (Control group 1) (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات (G1) ومقارنتها مع مجموعة السيطرة الثانية (Control group 2) (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) (G2) من سكة محافظة ديالى.

Alleles	No.Alleles (Frequency)			Pearson's Chi Square		OR (95%CI)		P. value	
	Study Group	Control Group 1(G1)	Control Group 2(G2)						
DQA1	N=20	N=10	N=10	G1	G2	G1	G2	G1	G2
01	19 (95%)	2 (20%)	1 (10%)	17.85	21.68	76.00 4.68 – 3535.2	171.00 7.33 – 7842.6	0.0005	0.0006
03:01	1 (5%)	8 (80%)	0	17.85	0	0.01 0.00 – 0.21	0	0.0005	0
03	1 (5%)	0	9 (90%)	0	21.68	0	0.01 0.00 -0.1	0	0.0006
DQB1									
03:02	2 (10%)	9 (90%)	0	18.37	0	0.01 0.00 – 0.2	0	0.0005	0
05	18 (90%)	1 (10%)	2 (20%)	18.37	14.70	81.00 5.08 – 3731.9	36.00 3.24 – 495.3	0.0005	0.004
02:01	2 (10%)	0	8 (80%)	0	14.70	0	0.03 0.00 -0.3	0	0.0004
DRB1									
DRB3	19 (95%)	3 (30%)	4 (40%)	14.40	11.27	44.33 3.15 – 2096.6	28.50 2.15 -1376.4	0.0004	0.001
DRB4	1 (5%)	7 (70%)	6 (60%)	14.40	11.27	0.02 0.00 – 0.3	0.04 0.00 -0.5	0.0004	0.001
DRB5	19 (95%)	1 (10%)	0	21.68	0	171.00 7.33 -7842.6	0	0.0006	0
04:05	18 (90%)	1 (10%)	0	18.37	0	81.0 5.08 – 3731.9	0	0.0005	0
03	1 (5%)	0	9 (90%)	0	21.68	0	0.01 0.00 -0.1	0	0.0006
DPA1									
01:03	10 (50%)	5 (50%)	5 (50%)	0.00	0.00	1.00 0.17 – 5.9	1.00 0.17 -5.93	1.00	1.00
02:01	10 (50%)	5 (50%)	5 (50%)	0.00	0.00	1.00 0.17 – 5.9	1.00 0.17 – 5.93	1.00	1.00
DPB1									
01:01	9 (45%)	5 (50%)	5 (50%)	0.07	0.07	0.82 0.14 - 4.9	0.82 0.14 -4.9	0.796	0.796
02:01	11 (55%)	5 (50%)	5 (50%)	0.07	0.07	1.22 0.20 – 7.3	1.22 0.20 -7.3	0.796	0.796

4-4-2: مقارنة تكرارية الاليلات بين النساء الحوامل المجهضات المصابات مع مجموعة السيطرة الاولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات) ومجموعة السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) من سكة محافظة أربيل .

هدفت الدراسة الحالية إلى معرفة تكرار اليلات خمسة مواقع مختلفة (HLA-DQA1, DQB1, DRB1, DPA1, DPB1) بين النساء الكرد من سكة محافظة أربيل عن طريق المقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات (مجموعة الدراسة) مع مجموعتي السيطرة الأولى (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات) ومع السيطرة الثانية (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) من سكة محافظة أربيل.

وقد تبين من دراسة اليلات الموقعين **DQB1, DQA1** ومن خلال ملاحظة الجدول (4-11) وجود اليلات ذات ترددات عالية في الموقعين اعلاه هما (02:01,01) وبنسب تكرار عالية (90%)، 95%) وعلى التوالي في مجموعة الدراسة عند مقارنتها مع مجموعتي السيطرة الأولى والثانية وقد بلغت الارحية بين المجموعتين (81, 171) وعلى التوالي، وبدلالة احصائية (P=0.0005) و (P=0.0006) وهذا يشير إلى أن هذه اليلات تزيد من قابلية الفرد على الإصابة بالطفيلي، أما اليلات (08, 05, 03:01) كانت نسبة تكرار اليلات (90%, 90%, 90%) وعلى التوالي في مجموعتي السيطرة الاولى والثانية وبأرحية (OR=0.01) لكل منها، وهذا يدل على أن هذه اليلات قد تساهم في منع حدوث الإصابة بداء المقوسات الكوندية. اما الأليل (03) فقد لوحظ ان نسبة تكراره في مجموعة الدراسة ومجموعة السيطرة الاولى (10%) هذا يشير ان هذا الاليل ليس له تأثير على الإصابة بالطفيلي.

اما بصدد الموقع **DRB1** فقد ظهرت اليلات (DRB5, DRB4, DRB3) وبلغت نسبة تكرار هذه اليلات في مجموعة الدراسة (65%, 35%, 65%) وعلى التوالي، وبلغت نسبة الارحية لهذه اليلات (2.15, 61.71, 16.71) وعلى التوالي وبدلالة احصائية (P=0.004) (P=0.398) (P=0.004) وعلى التوالي لصالح مجموعة الدراسة عند المقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية باستثناء الأليل DRB5 الذي لم يلاحظ في مجموعة السيطرة الثانية وهذا ما يدل على ان هذه اليلات قد يكون لها علاقة بالقابلية على الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية. اما الاليل (15:50N) فقد ظهرت نسبة تكراره في مجموعة الدراسة (35%) وبنسبة تكرار (90%) في مجموعة السيطرة الاولى وهذا ما يدل ان هذا الاليل قد يكون له علاقة في منح الحماية لمجموعة السيطرة الاولى والذي قد يمنع حدوث الإصابة بالطفيلي.

اما فيما يتعلق بنتائج الموقعين **DPB1, DPA1** فقد لوحظ فيها كل من الاليات (02:01, 01:03) وايضاً (02:01, 01:01) وأظهرت هذه الاليات تكرارات بنسبة (60%, 40%) على التوالي في مجموعة الدراسة ونسبة (50%) لكل منهما في مجموعة السيطرة الأولى ونسبة (20%, 80%) على التوالي في مجموعة السيطرة الثانية. أن تقارب النسب يشير إلى أن هذه الاليات ليس لها دور في الإصابة ومع ذلك فإن التكرار العالي للاليل (02:01) في مجموعة السيطرة الثانية قد يشير إلى دوره في استحداث الحماية وعدم حدوث الإصابة.

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة الباحث Abbas وآخرون (2014) إذ أجريت الدراسة على النساء الحوامل المجهضات والمصابات بداء المقوسات الكوندية من سكة محافظة المثنى وبعد الكشف عن مستضدات خلايا الدم البيض البشرية النوع الثاني (HLA class II) للتعرف على مدى الارتباطات بين الاليات وبين المرضى المصابين بداء المقوسات الكوندية ومدى تأثير هذه الاليات على قابلية الإصابة بالمرض فقد لوحظ ان اليلات موقع **DQA1** (03:02) اظهرت تكراراً منخفضاً في مجموعة النساء الحوامل المجهضات مقارنةً مع مجموعة السيطرة إذ بلغت نسبة تكرارهم (37.5%, 62.5%) على التوالي. واختلفت مع نتائج دراسته إذ أن الاليل **DQB1** (05:01) بلغت نسبة تكراره (16.7%, 70.8%) وعلى التوالي عند المقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة. وكذلك اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة الباحث من ناحية تكرار اليلات موقع **DRB1** إذ لوحظ ان بعض اليلات هذا الموقع تزداد لدى النساء الحوامل المجهضات المصابات بداء المقوسات الكوندية مقارنةً مع مجموعة السيطرة وبلغت نسبة تكرارهم (37%, 66.7%) وعلى التوالي. وقد اشارت الدراسة إلى دور هذه الاليات في زيادة القابلية على الإصابة.

اظهرت نتائج الدراسة الحالية كذلك توافراً مع نتائج الباحثين Al-Ghourabi وآخرون (2017) الذين اشاروا إلى وجود علاقة لأليات معقد التوافق النسيجي مع الإصابة بالأمراض الطفيلية إذ تناولت دراستهم الترابط بين الاكياس المائية ولقد بينت نتائج دراستهم ان بعض الاليات العائدة للموقع **DRB1** لها دور في زيادة القابلية على الإصابة وهناك اليلات اخرى لها دور في الوقاية من الإصابة بالطفيليات. وأشار Al-Ubaidi (2012) إلى وجود اختلافات في اليلات مواقع معقد التوافق النسيجي النوع الأول بين افراد العرق الكردي من مختلف محافظات العراق مما يشير إلى تدخل العوامل الوراثية لهؤلاء مع المجتمعات التي يعيشون فيها او المجاورة او المهاجرين إلى منطقة كردستان ومنها. ان الاختلاف في نوع اليلات نظام مستضدات خلايا الدم البيض البشرية من الصنف الأول والثاني بين السكان الكرد درس مسبقاً وقد تبين ان هذه الاليات تختلف من ناحية تكرارها ووجودها بين السكان الكرد العراقيين (نساء ورجال) وهذا ناتج عن مزج للسكان الأصليين مع مجاميع سكانية مجاورة وأخرى بعيدة بالرغم من وجود اصل مشترك أدى إلى ظهور هذه الاختلافات احياناً والتشابهات احياناً أخرى ويتفق هذا

مع ما اوضحته نتائج الدراسة الحالية من حالات تشابه واختلاف في اليلات المستضد بين النساء الكرد وطبقاً لما اوردته الدراسات السابقة ومنها Al-Qadi وآخرون (2015)؛ Arnaiza-Villena (2017).

جدول 4-11: مقارنة تكرارية الاليلات بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات (Study group) مع مجموعة السيطرة الاولى (Control group1) (مجموعة النساء الحوامل غير مجهضات) (G1) ومقارنتها مع مجموعة السيطرة الثانية (Control group2) (مجموعة النساء غير حوامل وغير مجهضات) (G2) من سكة محافظة أربيل.

Alleles	No.Aleles (Frequency)			Pearson's Chi Square		OR (95%CI)		P. value	
	Study Group	Control Group 1(G1)	Control Group 2(G2)						
DQA1	N=20	N=10	N=10	G1	G2	G1	G2	G1	G2
01	18 (90%)	1 (10%)	1 (10%)	18.37	18.37	81.00 5.08 -3731.9	81.00 5.08 -3731.9	0.0005	0.0005
03	2 (10%)	1 (10%)	0	0.00	0	1.00 0.05 – 65.5	0	1.00	0
05	2 (10%)	0	9 (90%)	0	18.37	0	0.01 0.00 -0.2	0	0.0005
DQB1									
03:01	1 (5%)	0	9 (90%)	0	21.68	0	0.01 0.00 -0.14	0	0.0006
08	1 (5%)	9 (90%)	0	21.68	0	0.01 0.00 -0.14	0	0.0006	0
02:01	19 (95%)	1 (10%)	1 (10%)	21.68	21.68	171.00 7.33 – 7842.60	171.00 7.33 – 7842.60	0.0006	0.0006
DRB1									
DRB3	13 (65%)	1 (10%)	1 (10%)	8.10	8.10	16.71 1.56 – 787.3	16.71 1.56 – 787.3	0.004	0.004
DRB4	7 (35%)	2 (20%)	2 (20%)	0.71	0.71	2.15 0.29 -25.7	2.15 0.29 -25.7	0.398	0.398
DRB5	13 (65%)	1 (10%)	0	8.10	0	16.71 1.56 – 787.3	0	0.004	0
15:50	7 (35%)	9 (90%)	0	8.10	0	0.06 0.00 -0.64	0	0.004	0
DPA1									
01:03	12 (60%)	5 (50%)	2 (20%)	0.27	4.29	1.50 0.25 – 8.97	6.00 0.82 -68.17	0.602	0.038
02:01	8 (40%)	5 (50%)	8 (80%)	0.27	4.29	0.67 0.11 – 4.03	0.17 0.01 -1.22	0.602	0.038
DPB1									
01:01	9 (45%)	5 (50%)	5 (50%)	0.07	0.07	0.82 0.14 - 4.9	0.82 0.14 -4.9	0.796	0.796
02:01	11 (55%)	5 (50%)	5 (50%)	0.07	0.07	1.22 0.20 – 7.3	1.22 0.20 -7.3	0.796	0.796

4-4-3: مقارنة تكرارية الاليات من ناحية التشابه والاختلاف بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي أظهرن إيجابية مصلية لطفيلى المقوسة الكوندية وكذلك بين النساء في مجموعة السيطرة الاولى (النساء الحوامل غير المجهضات) ومجموعة السيطرة الثانية (النساء غير الحوامل وغير المجهضات) من سكة محافظة ديالى مع نظائرها من سكة محافظة أربيل.

اشارت دراسات سابقة إلى وجود اختلاف في اليات معقد التوافق النسيجي بين سكان العراق سواء كانوا من نفس العرق كأن يكونوا عرباً فقط او اعرافاً مختلفة كأن يكونوا عرباً او اكراداً (Al-Hassan وآخرون، 2005؛ Mahdi وآخرون، 2006؛ Al-Ghurabi وآخرون، 2017؛ Hajjaj وآخرون، 2018). ان سبب التغيير والتنوع في مستضدات (HLA) قد يعود إلى اختلاف التكرارات في اليات هذه المستضدات وتباينها او تشابهها بين المجاميع السكانية والذي له علاقة كبيرة بالتوزيع الجغرافي للسكان ومناطق سكنهم وقد يكون هذا بسبب اختلاط او عدم اختلاط مجموعات سكانية وعزل مجموعة عن اخرى او الهجرة والاندماج مع السكان في المناطق المهاجر اليها مما يؤدي إلى الاختلاط والتغيير في تنوع (HLA) بين السكان وارتباط ذلك ببعض الامراض، وكذلك احتمال حصول الطفرات الوراثية بمستضدات HLA طوال السنوات للمجاميع السكانية ذات العرق الواحد (Arnaiz-villena وآخرون، 2017) ولقد لوحظت هذه التغييرات بين النساء العربيات من محافظة ديالى والنساء الكرد من محافظة أربيل والتي تم توضيحها في الجدولين (4-12) و(4-13).

لقد لوحظ ان هناك اليات موجودة في منطقة **DQA1** في مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكة محافظة ديالى ولم تلاحظ في نظائرها من سكة محافظة أربيل اذ لوحظ وجود الاليل (03:01) في مجموعتي الدراسة والسيطرة الاولى، ان ظهور الاليل (03:01) بتكرار (80%) في مجموعة السيطرة الاولى لنساء محافظة ديالى يشير إلى امكانية مقاومة الإصابة بداء المقوسات في هذه المجموعة. فيما ظهر الاليل (03) في النساء المجهضات المصابات (مجموعة الدراسة) لكلا المحافظتين وبنسب قليلة (5% لنساء ديالى و10% لنساء أربيل) وعدم ظهوره في مجموعة السيطرة الاولى في محافظة ديالى وفي مجموعة السيطرة الثانية من نساء أربيل. مما قد يشير الى ان هذا الاليل قد يوفر حماية لمجموعة السيطرة الثانية من سكة محافظة ديالى.

اما من ناحية الاليل (05) فقد لوحظ وجود هذا الاليل في مجموعة الدراسة من سكنة محافظة أربيل ولم يلاحظ في نظائرها من سكنة محافظة ديالى وبنسبة تكرار (10%) وقد لوحظ وجوده في مجموعة السيطرة الثانية من سكنة محافظة أربيل وبنسبة تكرار (90%) وهذا يدل على ان هذا الاليل هو يوفر حماية لمجموعة السيطرة الثانية فقط من سكنة محافظة أربيل.

ومن دراسة الاختلاف والتشابه للمنطقة **DQB1** فقد تبين من ملاحظة الجدولين (4-12) و(4-13) ان الاليلين (05, 03:02) قد لوحظ وجودهما في مجموعتي الدراسة والسيطرة الاولى من سكنة محافظة ديالى ولم يلاحظ وجودهما في نظائرها من سكنة محافظة أربيل وبلغت نسبة تكرار الاليل (05) في مجموعة الدراسة (90%) وهذا ما يشير إلى أن هذا الاليل له علاقة بالإصابة في مجموعة الدراسة بالمقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى والثانية إذ ظهر بنسبة تكرار (10%, 20%) على التوالي في هاتين المجموعتين وقد يشير أيضا إلى وجود هذا الاليل في العرق العربي دون الكردي نظرا لوجوده ولو بنسب مختلفة في النساء العربيات دون الكرديات مع ارتباطه بزيادة القابلية على الإصابة.

اما الاليل (03:02) فقد بلغت نسبة تكراره في مجموعة الدراسة (10%) ونسبة تكراره في مجموعة السيطرة الاولى (90%) وهذا ما يدل على ان هذا الاليل هو يوفر حماية لمجموعة السيطرة الاولى فقط من سكنة محافظة ديالى.

وفيما يخص الاليل (02:01) قد ظهر بنسبة تكرار منخفضة في مجموعة الدراسة ومرتفعاً في مجموعة السيطرة الثانية لنساء ديالى يشير ذلك إلى ان هذه الاليلات موجودة في المجتمعين العربي والكردي على حد سواء ولكن اختلاف نسب تكرارهما تشير إلى وجود مزج بين المجتمع الأصلي والمجتمعات المجاورة وقد يكون هناك مزج بين المجتمعين العربي والكردي وقد يشير ظهوره في مجموعة السيطرة في ديالى والنساء المصابات في أربيل إلى اختلاف العوامل الوراثية المرتبطة بالإصابة بين العرقين او مقاومتها.

اما بصدد الاليلين (03:01, 08) فقد لوحظ وجودهما في مجموعة الدراسة من سكنة محافظة أربيل ولم يلاحظ في نظائرها من سكنة محافظة ديالى وبلغت نسبة تكرارهما في مجموعة الدراسة (5%) لكل منهما. لقد لوحظ وجود الاليل (03:01) فقط في مجموعة السيطرة الثانية وبنسبة تكرار عالية بلغت (90%) وبالنسبة للاليل (08) فقد لوحظ وجوده فقط في مجموعة السيطرة الاولى وبنسبة تكرار (90%) وهذا يدل على ان تكرار او ظهور العوامل الوراثية للفئة السكانية نفسها قد تختلف وذلك من خلال ظهور هذه الاليلات

في النساء الكرد وعدم ظهورها في فئات أخرى مجاميع السيطرة في النساء الكرد (كما يشير إلى ارتباط هذين الاليلين بالحماية).

بالنسبة للموقع **DRB1** فقد لوحظ ان الاليلات (DRB3, DRB4, DRB5) قد ظهرن بمجموعة الدراسة من سكنة محافظتي ديالى وأربيل بنسبة تكرار إذ بلغت (95%, 65%) (5%, 35%) (95%, 65%) على التوالي. كما ظهرت هذه الاليلات في مجاميع السيطرة وللمحافظتين بنسب اقل مما في مجاميع الدراسة وهذا يشير إلى ان هذه الاليلات تتشابه في تواجدهما في النساء الكرد والنساء العرب للمحافظتين المدروستين وان لها دوراً في زيادة نسبة الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية باستثناء تكرار الاليل (DRB4) الذي يكون في مجاميع السيطرة الاولى والثانية لمحافظة ديالى اعلى من مجاميع الدراسة وكما تم ذكره سابقاً مما يدل على علاقته في حماية المضيف من الإصابة.

وفيما يخص الاليلين (03, 04:05) فقد لوحظ ان هذين الاليلين قد ظهرا في مجموعة الدراسة من سكنة محافظة ديالى ولم يلاحظ وجودهم في نظائرها من سكنة محافظة أربيل وقد بلغت نسبة تكرار هذين الاليلين في مجموعة الدراسة (5%, 90%) على التوالي مما قد يدل على اختلاف العوامل الوراثية المرتبطة بالمرض في المجموعتين وان تكرار الاليل (04:05) بنسبة عالية يدل على ان له القدرة على زيادة الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية، كما وبلغت نسبة تكراره في مجموعة السيطرة الاولى فقط من سكنة محافظة ديالى (10%) اما الاليل (03) فقد بلغت نسبة تكراره في مجموعة السيطرة الثانية فقط (90%) وهذا ما يدل إلى ان هذا الاليل قد يساهم في منح حماية ضد مقاومة الإصابة بداء المقوسات الكوندية لمجموعة السيطرة الثانية من سكنة محافظة ديالى مع اختلاف العوامل الوراثية مع نساء الكرد.

وبالنسبة إلى الاليل (15:50) فقد لوحظ انه موجود في مجموعة الدراسة من سكنة محافظة أربيل وبنسبة تكرار (35%) ولم يظهر في نظائرها من سكنة محافظة ديالى. وقد بلغت نسبة تكرار هذا الاليل (90%) في مجموعة السيطرة الاولى فقط، وهذا ما يدل إلى ان هذا الاليل يوفر حماية من الإصابة بداء المقوسات لمجموعة النساء من سكنة محافظة أربيل وان عدم ظهور هذا الاليل في نساء محافظة ديالى قد يعزى إلى الاختلاف الوراثي بين نساء المحافظتين.

اما نتائج الموقعين **DPB1, DPA1** فقد اظهرت الاليلات التالية (02:01, 01:01), (02:01, 01:03) على التوالي، التي ظهرت بتكرارات متساوية تقريباً مما قد يشير إلى عدم وجود علاقة بينهما وبين الإصابة كما يشير إلى وجودهما في المجتمعين على حد سواء.

لقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الباحثين Mack وآخرون (1999) إذ بينت نتائج دراستهم أن جينات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC class II) البشرية لها علاقة وثيقة مع الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية إذ لوحظ أن هناك اليلات في موقع (HLA-DQ) لها علاقة قوية بمقاومتها للإصابة وتوفر وسائل جديدة من الاستجابات المناعية البشرية، وأشار إلى أن هناك اليلات أخرى تعود لنفس الموقع لها القدرة على الإصابة بالطفيلي، أي تعد من العوامل التي تعزز الإصابة بالطفيلي.

مما تم استعراضه في أعلاه تظهر الدراسة الحالية اختلافاً بين اليلات النساء العرب والكرد العراقيات وهذا ما يتفق مع ما توصل إليه الباحثون Mahdi وآخرون (2006) في دراستهم الذين بينوا أن السبب في اختلاف اليلات معقد التوافق النسيجي بين السكان من العرقيين العرب والكرد قد يعود إلى عامل العرق أو بسبب التزاوج الخارجي والهجرة وتأثير الاختلاط. أما في الدراسة التي أجريت من قبل الباحثين Al- Hassan وآخرون (2005) فقد تم تشخيص وجود العديد من اليلات (HLA) في جميع المجموعات العرقية على الرغم من أن بعض الاليلات تختلف في التردد بين المجموعات العرقية المختلفة.

أن الدراسة الحالية أظهرت تباين وراثي بين مجاميع الدراسة وهذا ما يتفق مع دراسات تناولت التباين الوراثي للاليلات معقد التوافق النسيجي بين المجاميع السكانية وعلاقتها ببعض الأمراض والتي توصلت إلى وجود تباين وراثي بين المجاميع السكانية التي شملت العرب والكرد، ففي دراسة أجريت من قبل الباحثين Al-Taie وآخرون (2012) أشاروا فيها إلى وجود اختلاف في اليلات معقد التوافق النسيجي في المرضى العرب المصابين بأمراض الكلى وتختلف عن أولئك المرضى المصابين بنفس المرض ولكن من أصول كردية إذ وجد ارتفاع معدل تكرار (HLA-A2) في المرضى العرب فيما وجد أن الاليل (HLA-B35) الأكثر شيوعاً في المرضى الأكراد وكلا الاليلين كانا يترافقان مع القابلية للإصابة بأمراض الكلى وهذا يدل على اختلاف الجينات المرتبطة مع المرض باختلاف المجموعة السكانية وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية من اختلاف العوامل الوراثية المتعلقة بالاليلات المعقد المترافقة مع النساء ذوات الأصول العربية مع أولئك النساء من أصول كردية والتي يكون لها علاقة بالأمراض، إذ أن الاليلات المرتبطة بحدوث الإصابة بداء المقوسات الأكثر شيوعاً في النساء الكرديات كانت HLA-DQB1(02:01) فيما كانت في العربيات HLA-DQB1(05) و HLA-DRB1(04:05) في الدراسة الحالية كما كانت هناك اختلافات في الاليلات الأكثر شيوعاً والتي توفر الحماية في النساء العربيات عن تلك في النساء الكرد، وهذا ما يؤكد صحة نتائج هذه الدراسة بخصوص تباين في الإيجابية المصلية لأضداد المقوسة الكوندية في النساء الحوامل المجهضات من سكة محافظتي ديالى وأربيل.

جدول 4-12: مقارنة تكرارية الاليلات من ناحية التشابه والاختلاف بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات اللاتي أظهرن إيجابية مصلية لطفي المقوسة الكوندية وكذلك بين النساء في مجموعة السيطرة الاولى (النساء الحوامل غير المجهضات وغير مصابات بالطفيلي) من سكة محافظة أربيل مع نظائرها من سكة محافظة ديالى.

Alleles Group	No.Allele (Frequency)				Pearsons Chi Square		OR (95%CI)		P. value	
	Study Group (G1)		Control Group1(G2)							
	Diyala	Erbil	Diyala	Erbil	G1	G2	G1	G2	G1	G2
DQA1	N=20	N=20	N=10	N=10						
01	19 (95%)	18 (90%)	2 (20%)	1 (10%)	0.36	0.39	2.11 0.10 – 130.9	2.25 0.10 -147.3	0.548	0.531
03:01	1 (5%)	0	8 (80%)	0	1.03	13.33	3.15 0.12 -82.16	71.4 3.00 -1696.7	0.311	0.0004
03	1 (5%)	2 (10%)	0	1 (10%)	0.36	1.05	0.47 0.01 -10.02	0.00 0.00 -39.0	0.548	0.305
DQB1										
03:02	2 (10%)	0	9 (90%)	0	2.11	16.36	5.54 0.25 -123.1	133 4.81 -3674.2	0.147	0.0005
05	18 (90%)	0	1 (10%)	0	32.72	1.05	303.4 13.7 -6739.8	3.32 0.12 -91.6	0.0008	0.305
08	0	1 (5%)	0	9 (90%)	1.03	16.36	0.00 0.00 -39.0	0.00 0.00 -0.17	0.311	0.0005
02:01	2 (10%)	19 (95%)	0	1 (10%)	36.19	1.05	0.00 0.00 – 0.03	0.00 0.00 -39.0	0.0009	0.305
DRB1										
DRB3	19 (95%)	13 (65%)	3 (30%)	1 (10%)	5.63	1.25	10.23 1.05 -484.7	3.86 0.23 -224.54	0.018	0.264
DRB4	1 (5%)	7 (35%)	7 (70%)	2 (20%)	5.63	5.05	0.10 0.00 -0.96	9.33 0.88 -127.01	0.018	0.025
DRB5	19 (95%)	13 (65%)	1 (10%)	1 (10%)	5.63	0.00	10.23 1.05 -484.73	1.00 0.01 – 87.11	0.018	1.000
04:05	18 (90%)	0	1 (10%)	0	32.73	1.05	303.4 13.7 - 6739.2	3.32ss 0.12 -91.61	0.0008	0.305
15:50N	0	7 (35%)	0	9 (90%)	8.49	16.36	0.00 0.00 -0.56	0.00 0.00 -0.17	0.004	0.0005
DPA1										
01:03	10 (50%)	12 (60%)	5 (50%)	5 (50%)	0.40	0.00	0.67 0.16 -2.76	1.00 0.13 – 7.94	0.525	1.000
02:01	10 (50%)	8 (40%)	5 (50%)	5 (50%)	0.40	0.00	1.50 0.36 -6.29	1.00 0.13 -7.94	0.525	1.000
DPB1										
01:01	9 (45%)	9 (45%)	5 (50%)	5 (50%)	0.00	0.00	1.00 0.24 -4.14	1.00 0.13 -7.94	1.000	1.000
02:01	11 (55%)	11 (55%)	5 (50%)	5 (50%)	0.00	0.00	1.00 0.24 -4.14	1.00 0.13 -7.94	1.000	1.000

جدول 4-13: مقارنة تكرارية الاليلات من ناحية التشابه والاختلاف بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات المصابات اللاتي أظهرن إيجابية مصلية لطفيي المقوسة الكونية وكذلك بين النساء في مجموعة السيطرة الثانية (النساء غير حوامل غير المجهضات وغير مصابات بالطفيلي) من سكة محافظة أربيل مع نظائرها من سكة محافظة ديالى.

Alleles Group	No.Alelle (Frequency)				Pearsons Chi Square		OR (95%CI)		P. value	
	Study Group (G1)		Control Group 2(G2)							
	Diyala	Erbil	Diyala	Erbil	G1	G2	G1	G2	G1	G2
DQA1	N=20	N=20	N=10	N=10						
01	19 (95%)	18 (90%)	1 (10%)	1 (10%)	0.36	0.00	2.11 0.01 -130.9	1.00 0.01 -87.11	0.548	1.000
03	1 (5%)	2 (10%)	9 (90%)	0	0.36	16.36	0.47 0.01 -10.02	133 4.81 -3674.2	0.548	0.0005
05	0	2 (10%)	0	9 (90%)	2.11	16.36	0.00 0.00 -5.28	0.00 0.00 -0.17	0.147	0.0005
DQB1										
02:01	2 (10%)	19 (95%)	8 (80%)	1 (10%)	28.97	9.99	0.01 0.00 -0.09	36 2.06 – 1766.9	0.0008	0.002
05	18 (90%)	0	2 (20%)	0	32.73	2.22	303.4 13.66 -6739.8	6.18 0.26 – 146.78	0.0008	0.136
03:01	0	1 (5%)	0	9 (90%)	1.03	16.36	0.00 0.00 -39.0	0.00 0.00 -0.17	0.311	0.0005
DRB1										
DRB3	19 (95%)	13 (65%)	4 (40%)	1 (10%)	5.63	2.40	10.23 1.05 -484.73	6.00 0.41 -327.56	0.018	0.121
DRB4	1 (5%)	7 (35%)	6 (60%)	2 (20%)	5.63	3.33	0.10 0.00 -0.96	6.00 0.60 – 79.95	0.018	0.068
03	1 (5%)	0	9 (90%)	0	1.03	16.36	3.15 0.12 -82.16	133.0 4.81 -3674.23	0.311	0.0005
DPA1										
01:03	10 (50%)	12 (60%)	5 (50%)	2 (20%)	0.40	1.98	0.67 0.16 – 2.76	4.00 0.40 – 53.84	0.525	0.160
02:01	10 (50%)	8 (40%)	5 (50%)	8 (80%)	0.40	1.98	1.50 0.36 -6.29	0.25 0.02 – 2.47	0.525	0.160
DPB1										
01:01	9 (45%)	9 (45%)	5 (50%)	5 (50%)	0.00	0.00	1.00 0.24 -4.14	1.00 0.13 – 7.94	1.00	1.00
02:01	11 (55%)	11 (55%)	5 (50%)	5 (50%)	0.00	0.00	1.00 4.14-0.24	1.00 0.13 -7.94	1.00	1.00

4-5: مقارنة تكرارية الاليلات بين النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظتي ديالى وأربيل وعلاقتها مع تراكيز الحركيات الخلوية (IL-10, TNF- α , IFN- γ).

4-5-1: مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات (Study group) مع مجموعة السيطرة (Control group) من سكنة محافظتي ديالى وأربيل من ناحية التشابه في الاليلات وعلاقتها مع تراكيز الحركيات الخلوية (IL-10, TNF- α , IFN- γ).

أن الإصابة بداء المقوسات الكوندية يسبب اعراضاً شديدة في المضيف الذي يعاني من نقص المناعة، فضلاً عن اعتماد الاعراض على الاستجابة المناعية للمضيف ذو المناعة الطبيعية. وقد يلعب العامل الجيني دوراً مهماً في زيادة القابلية للإصابة بداء المقوسات الكوندية، إذ يكون دور مستضدات خلايا الدم البيض البشرية (HLA) عند الإصابة بالطفيلي تمييز بببتيدات الطفيلي وتحفيز خلايا (CD8) والخلايا التائية المساعدة الاولى (Th1) وانتاج الحركيات الخلوية المختلفة، وتلعب الخلايا التائية وخلايا (CD4) دوراً مهماً في القضاء على الطفيلي وحماية الجسم من تأثيره الخطير، فعند دخول الطفيلي إلى الجسم فإن اول الخلايا المناعية التي تتأثر بالاستجابة المناعية هي الخلايا التائية ومستقبلاتها (CD4) و (CD8) (Mahdi وآخرون، 2015 ; Khan وآخرون، 2019). إذ يلعب معقد التوافق النسيجي من الصنف الاول والصنف الثاني دوراً مهماً في المناعة التكميلية وتشترك بروتينات كلا الصنفين في مهمة تقديم الببتيدات على سطح الخلية للتعرف عليها بواسطة الخلايا التائية، ويتم تقديم بببتيدات معقد التوافق النسيجي النوع الاول (MHC-I) على الخلايا المنواة ويتم التعرف عليها بواسطة الخلايا التائية السامة ومستقبلاتها خلايا (CD8). وتقدم جزيئات (MHC-II) المستضدات الغريبة بواسطة الخلايا التائية المقدمة للمستضد (APC) إلى خلايا الجهاز المناعي (الخلايا الشجرية DC والخلايا البلعمية والخلايا البائية) لينشط الخلايا التائية المساعدة ومستقبلاتها خلايا (CD4) مما يؤدي إلى تنسيق الاستجابة المناعية وتنظيمها عند الإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية (Wieczorek وآخرون، 2017).

في الدراسة الحالية تم دراسة علاقة اليلات (HLA-II) العائدة للمواقع (HLA-DQA1,DQB1,DRB1,DPA1,DPB1) مع تراكيز الحركيات الخلوية (TNF- α , IL-10 IFN- γ) لدى النساء الحوامل المجهضات والمصابات بطفيلي المقوسة الكوندية من سكنة محافظتي ديالى وأربيل.

أن الدراسة الحالية قد تكون هذه الدراسة هي الأولى لأثبت وجود ارتباط محتمل بين تعدد الاشكال لمعقد التوافق النسيجي من الصنف الثاني ومستويات تراكيز الحركيات الخلوية في مصول النساء المصابات بطفيلي المقوسة الكوندية في العراق.

وقد بينت نتائج الدراسة الحالية (الجدول 4-14) أن هناك فروقاً معنوية بدلالة احصائية ($P \leq 0.05$) عند مقارنة مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظة أربيل من ناحية تقدير تركيز الحركي الخلوي الانتروكين العاشر وارتباط هذا الحركي الخلوي مع الـ HLA-DQA1(01) و HLA-DRB1(DRB3) و HLA-DQB1(02:01) و DPA1(01:03) و DPB1(01:01) و DPB1(02:01)، إذ أظهرت النتائج ان وجود هذه الاليليات ترافق معها زيادة في افراز هذا الحركي عند المصابات بداء المقوسات لكلا المحافظتين، ولم يلاحظ وجود فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعة الدراسة مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظة ديالى، وكذلك لم يلاحظ فرقاً معنوياً عند مقارنة مجاميع الدراسة فيما بينهما ومجاميع السيطرة فيما بينهما لكلا المحافظتين.

اما من ناحية الاليل HLA-DPA1(02:01) فقد لوحظ في نتائج الدراسة الحالية وعند دراسة تقدير تركيز الحركي الانتروكين العاشر أن هناك فرقاً معنوياً ($P=0.003$) عند المقارنة بين مجموعة الدراسة ومجموعة السيطرة من سكنة محافظة أربيل، ولم يلاحظ وجود فرقاً معنوياً مع نظائرها من سكنة محافظة ديالى، وقد لوحظ وجود فرقاً معنوياً ($P=0.02$) عند مقارنة مجاميع الدراسة فيما بينهما لكلا المحافظتين، ولم يلاحظ وجود فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعتي السيطرة فيما بينهما لكل محافظة.

جدول 4-14: مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات (Study group) مع مجموعة السيطرة (Control group) من سكة محافظة ديالى وأربيل من ناحية التشابه في الاليل وعلاقتها مع تركيز الانترلوكين العاشر (IL-10).

نوع الاليل	IL-10 (Mean±SE) Pg/ml		
DQA1/01	Study group	Control	P value
ديالى	0.42 ± 0.17	0.33±0.23	0.852
أربيل	0.53 ± 0.15	0.16±0.08	0.042
P value	0.62	0.608	
DQB1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.17±0.06	0.17±0.07	0.997
أربيل	0.51±0.14	0.14±0.06	0.024
P value	0.449	0.818	
DRB1/DRB3	Study group	Control	P value
ديالى	0.50 ± 0.20	0.11±0.005	0.255
أربيل	0.59 ± 0.19	0.12±0.02	*0.032
P value	0.755	0.28	
DPA1/01:03	Study group	Control	P value
ديالى	0.61 ± 0.32	0.17±0.07	0.192
أربيل	0.63 ± 0.21	0.14±0.02	*0.038
P value	0.691	0.739	
DPA1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.19 ± 0.07	0.37±0.17	0.325
أربيل	0.86 ± 0.28	0.13±0.01	**0.003
P value	*0.02	0.175	
DPB1/01:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.65 ± 0.35	0.38±0.16	0.476
أربيل	0.79 ± 0.26	0.14±0.02	*0.01
P value	0.749	0.175	
DPB1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.63 ± 0.29	0.22±0.08	0.204
أربيل	0.67 ± 0.22	0.14±0.02	*0.03
P value	0.915	0.405	

اما نتائج تركيز عامل النخر الورمي نوع الفا قد بينت نتائج الدراسة الحالية (الجدول 4-15) عدم وجود فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة من سكة محافظة ديالى وأربيل من ناحية تقدير تركيز الحركي الخلوي عامل النخر الورمي نوع الفا بالرغم من ارتفاع هذا الحركي الخلوي بوجود الاليل HLA-DQA1(01) إذ أظهر هذا الاليل ارتفاع في النساء

ذوات الإصابة بداء المقوسات لكلا المحافظتين، وكذلك لم يلاحظ وجود فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعتي الدراسة فيما بينهما ومجموعتي السيطرة فيما بينهما لكلا المحافظتين.

اما في حالة الاليل HLA-DQB1(02:01) قد لوحظ ان هناك فرقاً معنوياً ($P=0.003$) عند مقارنة مجموعة الدراسة من سكنة محافظة ديالى مع نظائرها من سكنة محافظة أربيل، ولم يلاحظ وجود فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعتي السيطرة فيما بينهما لكلا المحافظتين. وكذلك لم يلاحظ فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعتي الدراسة مع مجموعتي السيطرة لكلا المحافظتين، اذ ارتفع تركيز هذا الحركي الخلوي بوجود الاليل HLA-DQB1(02:01) عند النساء المصابات بداء المقوسات لمجموعة النساء المجهضات من سكنة محافظة أربيل بشكل كبير مقارنة مع ما اظهره من ارتفاع في نساء محافظة ديالى المصابات مقارنة مع مجموعة السيطرة.

اما حالة الاليل HLA-DRB1(DRB3) فقد لوحظ ان هناك فروقاً معنوية في تركيز الحركي عامل النخر الورمي الفا الذي ارتفع بصورة عالية عند مقارنة تركيزه في مجموعة الدراسة مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظتي ديالى وأربيل ($P=0.02$)($P=0.003$) وعلى التوالي، ولم يلاحظ وجود فروق معنوية عند مقارنة مجموعتي الدراسة فيما بينهما ومجموعتي السيطرة فيما بينهما لكلا المحافظتين.

وبالنسبة للاليل HLA-DPA1(02:01) فقد كان هناك ارتفاعاً معنوياً في تركيز الحركي عامل النخر الورمي الفا في مجموعة الدراسة في محافظة أربيل مقارنة مع مجموعة السيطرة، فيما لم يكن هذا الارتفاع معنوياً في مجموعة الدراسة في محافظة ديالى مقارنة مع السيطرة، وكان هناك فرقاً معنوياً لتركيز هذا الحركي بين مجموعتي الدراسة في المحافظتين (أربيل وديالى) ولم يكن هناك فرقاً معنوياً بين مجاميع السيطرة للمحافظتين.

كما نلاحظ ارتفاع تركيز عامل النخر الورمي في النساء المصابات بداء المقوسات اللواتي اظهرن وجود الاليلات **HLA-DPA1(01:03)** و **HLA-DPB1(02:01)** و **HLA-DPB1(01:01)** وقد وجد ان هناك فرقاً معنوياً ($P=0.02$)($P=0.002$)($P=0.001$) وعلى التوالي عند مقارنة مجموعة الدراسة مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظة أربيل، ولم يلاحظ وجود فرقاً معنوياً مع نظائرها من سكنة محافظة ديالى، وكذلك لم يلاحظ فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعتي الدراسة فيما بينهما ومجموعتي السيطرة فيما بينهما لكلا المحافظتين.

جدول 4-15: مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات (Study group) مع مجموعة السيطرة (Control group) من سكنة محافظة ديالى وأربيل من ناحية التشابه في الاليلات وعلاقتها مع تركيز الحركي الخلوي (TNF- α).

نوع الاليل	TNF- α (Mean $\pm$ SE)Pg/ml		
DQA1/01	Study group	Control	P value
ديالى	0.52 $\pm$ 0.15	0.46 $\pm$ 0.36	0.877
أربيل	0.77 $\pm$ 0.17	0.24 $\pm$ 0.15	0.063
P value	0.2	0.681	
DQB1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.18 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.03	0.445
أربيل	0.77 $\pm$ 0.16	0.26 $\pm$ 0.18	0.118
P value	**0.003	0.207	
DRB1/DRB3	Study group	Control	P value
ديالى	0.50 $\pm$ 0.16	0.10 $\pm$ 0.005	*0.02
أربيل	0.89 $\pm$ 0.21	0.10 $\pm$ 0.02	**0.003
P value	0.1	0.589	
DPA1/01:03	Study group	Control	P value
ديالى	0.62 $\pm$ 0.25	0.17 $\pm$ 0.07	0.098
أربيل	0.96 $\pm$ 0.21	0.21 $\pm$ 0.03	*0.02
P value	0.3	0.692	
DPA1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.39 $\pm$ 0.15	0.23 $\pm$ 0.08	0.374
أربيل	1.16 $\pm$ 0.23	0.16 $\pm$ 0.03	**0.003
P value	**0.01	0.110	
DPB1/01:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.66 $\pm$ 0.27	0.24 $\pm$ 0.08	0.133
أربيل	1.23 $\pm$ 0.21	0.18 $\pm$ 0.04	**0.001
P value	0.11	0.516	
DPB1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.69 $\pm$ 0.23	0.19 $\pm$ 0.08	0.06
أربيل	1.03 $\pm$ 0.22	0.18 $\pm$ 0.04	**0.002
P value	0.293	0.873	

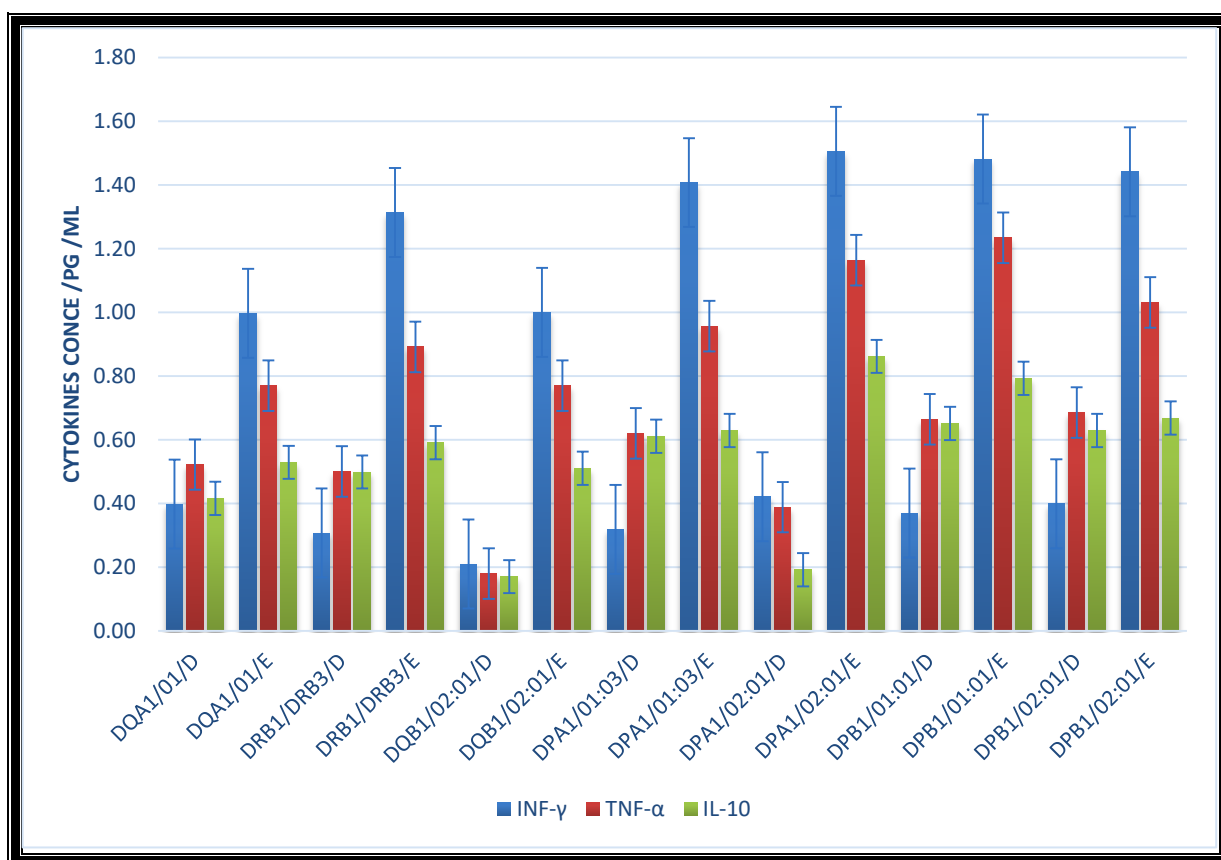
اما بصدد تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كما قد بينت نتائج الدراسة الحالية (الجدول 4-16) وجود فرقاً معنوياً عند مقارنة تركيز الحركي انترفيرون كما (P=0.002) في مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع تركيزه في مجموعة السيطرة من سكنة محافظة أربيل، فيما لم يلاحظ فرقاً معنوياً مع نظائرها من سكنة محافظة ديالى، كما ولوحظ وجود فرقاً معنوياً (P=0.019) عند مقارنة مجموعتي

الدراسة فيما بينهما لكلا المحافظتين، ولم يلاحظ فرقاً معنوياً عند مقارنة مجموعتي السيطرة فيما بينهما لكلا المحافظتين، وذلك عند وجود اليلات معقد التوافق النسيجي HLA-DQB1(02:01) و-HLA-DRB1(DRB3) والاليل HLA-DPA1(01:03) و-HLA-DPA1(02:01) و-HLA-DPB1(01:01) والاليل HLA-DPB1(02:01).

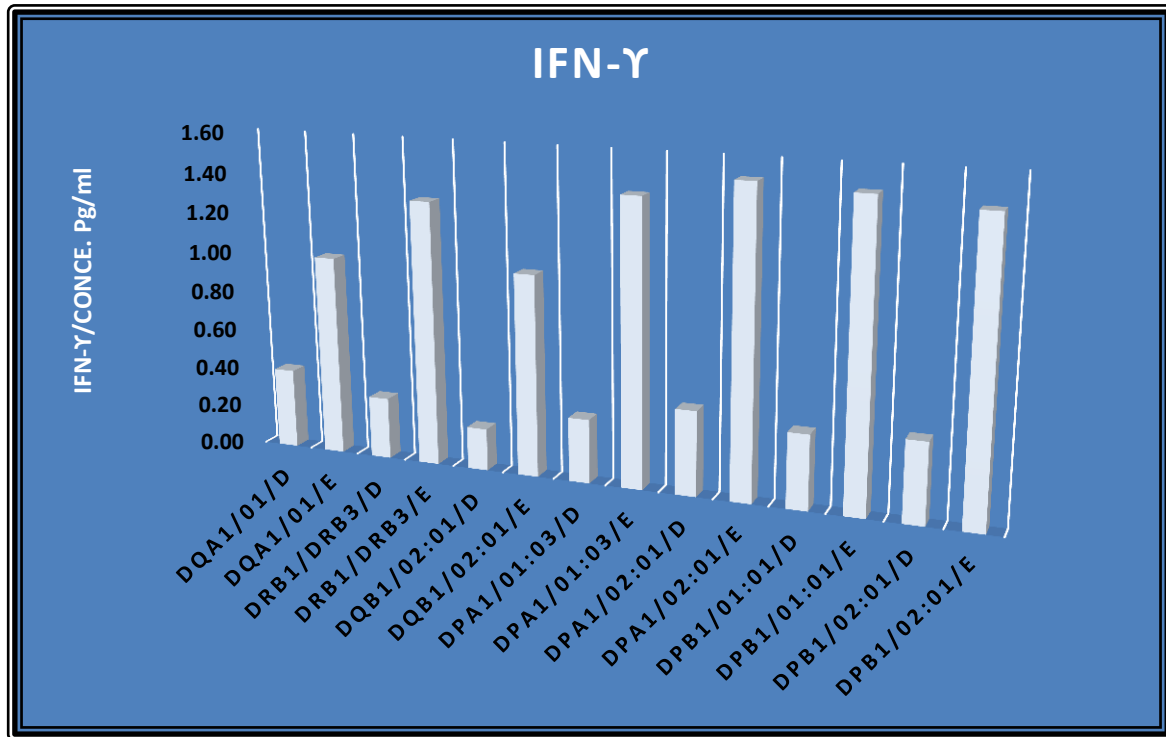
جدول 4-16: مقارنة بين مجموعة النساء الحوامل المجهضات (Study group) مع مجموعة السيطرة (Control group) من سكة محافظتي ديالى وأربيل من ناحية التشابه في اليلات وعلاقتها مع تركيز الحركي الخلوي (INF- γ).

نوع الاليل	INF- γ (Mean $\pm$ SE)Pg/ml		
DQA1/01	Study group	Control	P value
ديالى	0.40 $\pm$ 0.11	0.19 $\pm$ 0.007	0.451
أربيل	1.00 $\pm$ 0.22	0.18 $\pm$ 0.006	**0.002
P value	*0.019	0.412	
DQB1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.21 $\pm$ 0.02	0.18 $\pm$ 0.01	0.392
أربيل	1.00 $\pm$ 0.21	0.20 $\pm$ 0.004	**0.001
P value	**0.001	0.596	
DRB1/DRB3	Study group	Control	P value
ديالى	0.31 $\pm$ 0.08	0.19 $\pm$ 0.004	0.162
أربيل	1.31 $\pm$ 0.26	0.20 $\pm$ 0.008	**0.001
P value	**0.001	0.257	
DPA1/01:03	Study group	Control	P value
ديالى	0.32 $\pm$ 0.12	0.19 $\pm$ 0.004	0.286
أربيل	1.41 $\pm$ 0.26	0.19 $\pm$ 0.003	**0.001
P value	**0.002	0.302	
DPA1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.42 $\pm$ 0.14	0.19 $\pm$ 0.01	0.128
أربيل	1.51 $\pm$ 0.35	0.20 $\pm$ 0.01	**0.007
P value	**0.006	0.476	
DPB1/01:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.37 $\pm$ 0.17	0.19 $\pm$ 0.01	0.262
أربيل	1.48 $\pm$ 0.31	0.19 $\pm$ 0.004	**0.003
P value	**0.005	0.629	
DPB1/02:01	Study group	Control	P value
ديالى	0.40 $\pm$ 0.13	0.19 $\pm$ 0.01	0.140
أربيل	1.44 $\pm$ 0.29	0.19 $\pm$ 0.004	**0.001
P value	**0.004	0.596	

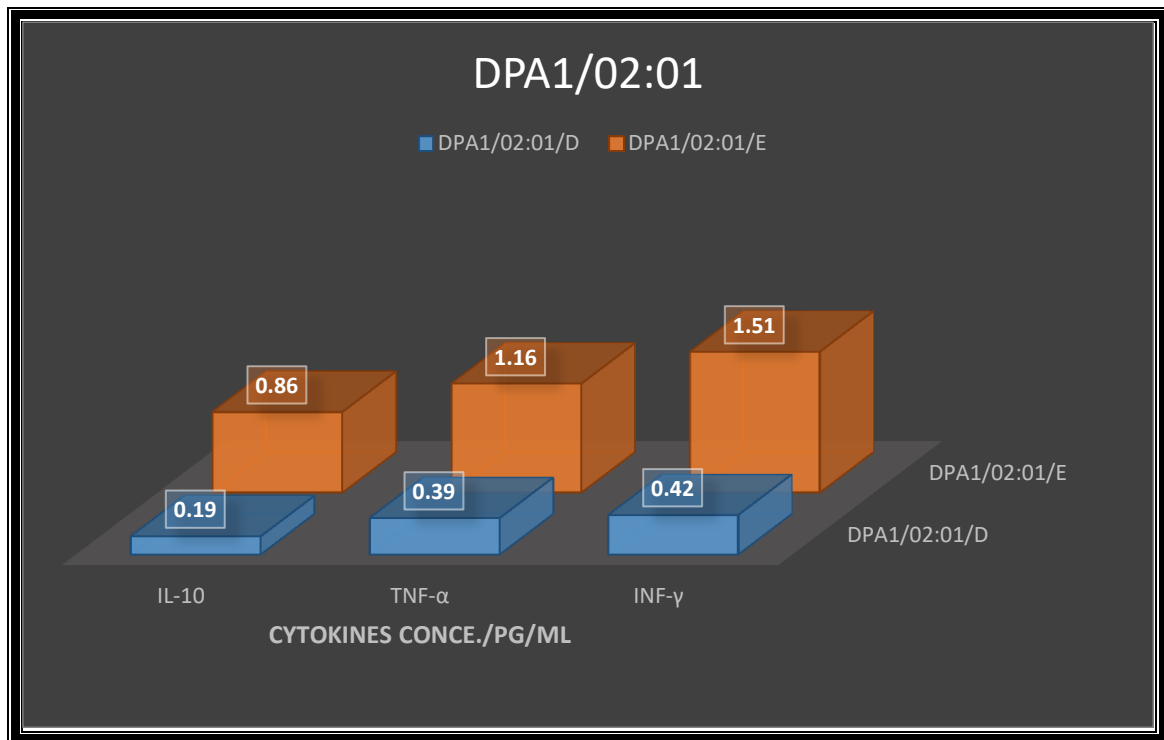
وقد بينت نتائج التحليل الاحصائي وجود فرقاً معنوياً بين جميع الاليلات العائدة لموقع HLA Class II لدى مجاميع الدراسة فقط من ناحية تقدير تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما ($\text{IFN-}\gamma$) عند مقارنته مع الانترلوكين العاشر (IL-10) وعامل النخر الورمي نوع الفا ($\text{TNF-}\alpha$) وقد تباينت تراكيز الحركيات المذكورة عند النساء من المحافظتين اذ نجد انه في الموقع DQA1/01 و DPB1/02:01 ان الحركي $\text{IFN-}\gamma$ كان الأعلى تركيزاً عند نساء محافظة أربيل فيما كان $\text{TNF-}\alpha$ الأعلى تركيزاً من الحركيات بين نساء ديالى اما بالنسبة للموقع DRB1/DRB3 و DPA1/01:03 و DPB1/01:01 نجد ان الحركي $\text{IFN-}\gamma$ كان الأعلى تركيزاً عند نساء محافظة أربيل فيما كان $\text{TNF-}\alpha$ و IL-10 متقاربين في التركيز بين نساء ديالى، فيما كانت تراكيز الحركيات لكلا نساء المحافظتين متناغماً في حال وجود الاليل DPA1/02:01 وهذا ما اوضحه الشكل (2-4) والشكل (3-4) و الشكل (4-4).



شكل (2-4). علاقة تراكيز الحركيات الخلوية ($\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, IL-10) مع الاليلات المتشابهة لدى النساء الحوامل المجهضات (مجموعة الدراسة) المصابات بطفيلي المقوسة الكونية من سكة محافظتي ديالى (D) وأربيل (E).



شكل (3-4). علاقة تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما ($\text{IFN-}\gamma$) مع الاليل المتشابهة لدى النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى (D) وأربيل (E).



شكل (4-4). علاقة تراكيز الحركيات الخلوية ($\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, IL-10) مع الاليل (02:01) في الموقع DPA1 لدى النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى (D) وأربيل (E).

4-5-2: مقارنة بين النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى واربيل من ناحية الاختلاف في الاليلات وعلاقتها مع تراكيز الحركيات الخلوية (IFN- γ , TNF- α , IL-10).

لقد بينت نتائج الدراسة الحالية من ملاحظة الجدول (4-17) بالنسبة لتراكيز الحركيات في حال وجود الاليلات الخاصة بمحافظة دون الأخرى (إذ أن هناك اليلات ظهرت في النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى ولم تظهر في نظائرها من سكنة محافظة أربيل) كما في الاليل HLA-DQB1(05) اذ بينت النتائج عدم وجود فرقاً معنوياً في تركيز الانترولوكين العاشر وانتريفيرون كما عند مقارنة مجموعة النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظة ديالى، وقد لوحظ ان هناك فرقاً معنوياً ($P=0.042$) في تركيز عامل النخر الورمي نوع الفا عند مقارنة مجموعة الدراسة مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظة ديالى. ولوحظ ان هناك اليل ظهر في مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل يزيد من احتمالية الإصابة كما في الاليل (DRB4) العائد للموقع DRB1 ولوحظ ان هذا الاليل قد يوفر حماية لمجموعة النساء من سكنة محافظة ديالى، إذ لوحظ ان هناك فروقاً معنوية ($P=0.035$) ($P=0.007$) ($P=0.007$) على التوالي عند مقارنة مجموعة الدراسة مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظة أربيل من ناحية تقدير تراكيز الحركيات الخلوية (INF- γ , TNF- α , IL-10) وعلى التوالي، كما وظهر الاليل (15:50) العائد للموقع DRB1 في مجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة أربيل ولم يظهر مع نظائرها من سكنة محافظة ديالى و بينت نتائج التحليل الاحصائي ان هناك فرقاً معنوياً عند تقدير تركيز عامل النخر الورمي نوع الفا ($P=0.02$) عند مقارنة تركيزه في مجموعة الدراسة مع مجموعة السيطرة، ولم يلاحظ وجود فرقاً معنوياً في تركيز الانترولوكين العاشر والحركي الخلوي الانتريفيرون كما.

جدول 4-17: مقارنة بين النساء الحوامل المجهضات مع مجموعة السيطرة من سكنة محافظتي ديالى وأربيل من ناحية اختلاف الاليلات وعلاقتها مع تراكيز الحركيات الخلوية.

ديالي/ نوع الاليل	(IL-10) Mean±SE Pg/ml			(TNF-α) Mean±SE Pg/ml			(INF-γ) Mean±SE Pg/ml		
	Study group	Control	Pvalue	Study group	control	Pvalue	Study group	Control	Pvalue
DQB1/ 05	0.43±0.18	0.28±0.18	0.852	0.54±0.16	0.18±0.09	0.042	0.41±0.11	0.21±0.007	0.451
أربيل/ نوع الاليل	(IL-10) Mean±SE Pg/ml			(TNF-α) Mean±SE Pg/ml			(INF-γ) Mean±SE Pg/ml		
	Study group	Control	Pvalue	Study group	control	Pvalue	Study group	Control	Pvalue
DRB1/ DRB4	0.64±0.19	0.12±0.01	0.035	1.06±0.23	0.14±0.04	0.007	1.65±0.36	0.19±0.002	0.007
DRB1/ 15:50	0.66±0.32	0.15±0.03	0.096	0.94±0.31	0.26±0.06	0.029	1.29±0.42	0.19±0.004	0.10

أن النتائج المتعلقة بتراكيز الحركيات أعلاه وعلاقتها بوجود الاليلات توضح ان هناك اختلاف في قوة الاستجابة المناعية بين نساء المحافظتين سواء في حالة العوامل الوراثية (الاليلات) المتشابهة قد يعود ذلك إلى هذه الاختلافات والتشابهات بالعوامل الوراثية او عوامل أخرى يتوجب دراستها بصورة اكثر للتأكد من هذه النتائج.

لقد اشارت نتائج الباحثين Leroux وآخرون (2015) إنه عند دخول طفيلي المقوسة الكوندية إلى داخل الخلية وبعد تعرف الجهاز المناعي على المستضدات الغريبة بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) وجزيئات (MHC-II) يتم توليد استجابة مناعية قوية وتنشيط خلايا التائية المساعدة الاولى (Th1) وانتاج انترفيرون كما (INF-γ) الذي يعمل على تثبيط التعبير عن جزيئات معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني (MHC-II) والذي بدوره يعمل على منع تحرر واطلاق الاطوار سريعة التكاثر من الخلية المصابة، وبارتفاع تركيز هذا الحركي الخلوي سيحفز انتاج عامل النخر الورمي نوع الفا (TNF-α) فيعمل عامل النخر الورمي نوع الفا على تحلل الطفيلي وذلك من خلال افراز بعض المواد الافرازية وافراز العديد من البروتينات المحللة التي لها وظائف مميزة.

5- الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

1-5 الاستنتاجات Conclusions

- 1- أظهرت الدراسة الحالية ارتفاعاً معنوياً في نسب الايجابية المصلية للضد (IgG) الذي يشير الى الاصابة المزمنة Chronic بداء المقوسات الكوندية لدى النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى واربيل عند المقارنة مع مجموعتي السيطرة الاولى (مجموعة نساء حوامل غير مجهضات) والسيطرة الثانية (مجموعة نساء غير حوامل وغير مجهضات).
- 2- سجلت نتائج الدراسة الحالية ارتفاعاً معنوياً في نسبة الايجابية المصلية للضد (IgG) لدى النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة اربيل بالمقارنة مع النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى، مما يشير الى حقيقة مفادها ان عوامل الخطورة للإصابة بالمقوسة الكوندية تكون اكثر في محافظة اربيل بالمقارنة مع محافظة ديالى.
- 3- أظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع نسبة الايجابية المصلية للضد (IgG) لدى النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة اربيل بالمقارنة مع نسبة الايجابية المصلية للضد (IgM) وكذلك الحال بالنسبة لمجموعة النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظة ديالى، مما يشير الى ان الاصابات المزمنة (اصابات سابقة) كانت اكثر من الاصابات الحادة (اصابات حديثة).
- 4- اظهرت الدراسة الحالية ارتفاعاً في تراكيز الحركيات الخلوية وهي الانترلوكين العاشر وعامل النخر الورمي نوع الفا بالإضافة الى انترفيرون كاما ($IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, $IL-10$) في امصال النساء المصابات بداء المقوسات الكوندية لكلا المحافظتين بالمقارنة مع مجموعة النساء الاصحاء، مما يدل على دور الاستجابة المناعية ضد الاصابة بالطفيلي.
- 5- اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتباط بين تراكيز الحركيات الخلوية وعلاقة هذه الحركيات الخلوية ($IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, $IL-10$) مع تراكيز الاضداد الخاصة بالمقوسة الكوندية (IgG, IgM) في مجاميع الدراسة، فعند مقارنة مجموعة النساء الحوامل المجهضات والمصابات بالطفيلي واللاتي اظهرن ايجابية مصلية للضد IgM من سكنة محافظة اربيل نلاحظ ارتفاع تركيز الحركي الخلوي انترفيرون كاما بالمقارنة مع بقية تراكيز الحركيات الخلوية وهذا ما يدل على وجود استجابة مناعية قوية لدى النساء المجهضات من سكنة محافظة اربيل.

اما عند مقارنة مجموعة النساء الحوامل المجهضات اللاتي أظهرن ايجابية مصلية للضد (IgM) من سكنة محافظة ديالى نلاحظ ارتفاع تركيز الحركي الخلوي عامل النخر الورمي نوع الفا وهذا ما يدل على وجود استجابة مناعية عالية.

اما عند مقارنة النساء الحوامل المجهضات اللاتي اظهرن ايجابية مصلية للضد (IgG) من محافظتي ديالى واربيل من ناحية تقدير تراكيز الحركات الخلوية لاحظنا ارتفاع تركيز الحركي الخلوي العاشر IL-10 وهذا مايدل على وجود تثبيط للأستجابة المناعية.

6- اشارت الدراسة الحالية الى وجود اليلات تعود لمستضدات خلايا الدم البيض البشرية الصنف الثاني (HLA-class II) ترافقت مع الاصابة بالطفيلي مما يشير الى دورها في زيادة قابلية الفرد للاصابة بالطفيلي، واليلات اخرى في نفس الموقع توفر حماية من الاصابة.

الليات التي لها القابلية في حدوث الاصابة في نساء محافظة ديالى :-

DQA1(01), DQB1(05), DRB1(DRB3), (DRB5), (04:05).

اما الليات التي لها القابلية على حدوث الاصابة في نساء محافظة اربيل:-

DQA1(01), DQB1(02:01), DRB1(DRB3), (DRB4), (DRB5).

اما الليات التي لها القابلية على توفير الحماية في مجموعة النساء من سكنة محافظة ديالى :-

DQA1(03:01),(03), DQB1(03:02),(02:01), DRB1(DRB4),(03).

اما الليات التي لها القابلية على توفير الحماية في مجموعة النساء من سكنة محافظة اربيل:-

DQA1(03),(05), DQB1(03:01),(08), DRB1(15:50).

7- هناك اليلات ظهرت في مجموعة النساء المصابات من سكنة محافظة ديالى ولم تظهر في نظائرها من سكنة محافظة اربيل، وعلى العكس من ذلك وهذا قد يشير الى وجود اختلافات وراثية بين العرقين الكردي والعربي.

الليات الموجودة في مجموعة نساء اربيل ولم توجد في نظائرها في ديالى :-

DQA1(05), DQB1(08), DRB1(15:50).

اما الليات الموجودة في مجموعة نساء ديالى ولم توجد في نظائرها اربيل:-

DQA1(03), DQB1(05), DRB1(04:05), (03).

- 8- أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود اليلين هما [HLA-DQB1(02:01) , DRB1(DRB4)] لها القابلية على تحفيز الإصابة بالطفيلي في مجموعة الدراسة من سكنة محافظة أربيل في حين يوفران نفس الاليلين حماية لمجموعة السيطرة من سكنة محافظة ديالى.
- 9- كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتباط بين تراكيز الحركيات الخلوية ($TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$, IL-10) والييلات مستضدات خلايا الدم البيض البشرية الصنف الثاني (HLA-II).
- 10- استنتجت الدراسة ان الييلات الموقعين HLA- DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, يعدان علامة جينية لقابلية حدوث الإجهاض للمرضى المصابات بداء المقوسات في حين قد تكون الييلات الموقع HLA-DRB1 كعلامة للمقاومة.
- 11- ان الاليلات المرتبطة بحدوث الإصابة بداء المقوسات الاكثر شيوعاً في النساء الكرديات كانت HLA-DRB1(DRB4) , HLA-DQB1(02:01) فيما كانت في العربيات HLA- DQB1(05) و HLA-DRB1(04:05) كما كانت هناك اختلافات في الاليلات الاكثر شيوعاً و التي توفر الحماية في النساء العربيات عن تلك في النساء الكرد، وهذا ما يؤكد صحة نتائج هذه الدراسة بخصوص تباين في الإيجابية المصلية لأضداد المقوسة الكوندية في النساء الحوامل المجهضات من سكنة محافظتي ديالى وأربيل.
- 12- تعد هذه الدراسة هي الدراسة الاولى على مستوى العراق لدراسة الارتباط بين تعدد اشكال معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني وعلاقته بمستويات تراكيز الحركيات الخلوية قيد الدراسة في مصول النساء المصابات بداء المقوسات.

2-5 التوصيات Recommendations

- 1- نشر الوعي الصحي وعمل دورات تثقيفية للنساء الحوامل حول طرق انتقال الإصابة بداء المقوسات والوقاية منه كالأهتمام بغسل اليدين عند ملامسة التربة او ملامسة اللحوم النيئة وتعقيم الفواكه والخضر وطهي اللحوم بصورة جيدة وتجنب ملامسة القطط وبرازها.
- 2- أجراء الفحص الروتيني للكشف عن اضرار طفيلي المقوسة الكوندية ونقترح ان يكون الزامياً قبل الاقبال على الزواج. واجراء متابعة دورية للمرأة الحامل والنساء المتزوجات للكشف المبكر عن اضرار الطفيلي واخذ العلاج المبكر لتجنب انتقال الإصابة من الام الى الجنين وتقادي موت او تشوه الاجنة.
- 3- استخدام فحوصات اكثر دقة في الكشف المبكر والتشخيص الدقيق للإصابة بطفيلي المقوسة الكوندية باستخدام تقنية PCR.
- 4- الحد من انتشار القطط السائبة والحيوانات الاخرى الناقلة للمرض وفحص الحيوانات المتواجدة في المنازل بشكل دوري لتجنب التعرض للأطوار المعدية للطفيلي.
- 5- اجراء دراسات عن انواع اخرى من الحركيات الخلوية (IL-5, IL-4, IL-12, IL-18) للكشف عن دورها في الاستجابة المناعية ومدى قابليتها في مقاومة الإصابة بالطفيلي والقضاء عليه.
- 6- اجراء دراسات مستقبلية بعدد اكبر من النساء بهدف تشخيص اليلات اخرى لها علاقة بشدة الإصابة والاليلات التي لها علاقة بتوفير الحماية ضد الإصابة بالطفيلي.
- 7- يمكن الاستفادة من نتائج هذه الدراسة من خلال توظيف الاليلات التي توفر الحماية من الإصابة بالطفيلي في دراسات اخرى تهدف الى تصنيع لقاح ضد الإصابة بهذا المرض.
- 8- إجراء دراسة الشجرة الوراثية او التتابع الجيني او اليلات مستضدات خلايا الدم البيض MHC-II في NCBI.

المصادر References

أولاً- المصادر العربية:

- البياتي، علاء محمد (2018). كتاب الوجيز في علم المناعة، 195 صفحة.
- خضير، محمد خليفة (2011). تحديد الاصابة بداء المقوسات لدى النساء الحوامل في محافظة ديالى. مجلة ديالى للعلوم الصرفة، المجلد الثامن، 2222-8373.
- عثمان، نراكت (2004). دراسة انتشار المقوسة الكوندية بين النساء الحوامل في مدينة كركوك. رسالة ماجستير، كلية الطب، جامعة تكريت.
- الغريزي، ابتهاج جاسم علي (2007). دراسة مصلية وبائية لداء المقوسات في محافظة ديالى/ العراق. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة ديالى.
- الغزي، سجا جبار خلف (2012). دراسة تشخيصية لطيفلي المقوسة الكوندية *Toxoplasma gondii* والفايروس المضخم للخلايا *Cytomegalovirus* في النساء الحوامل المجهضات مع بعض المؤشرات المناعية والوبائية في محافظة ذي قار - العراق. رسالة ماجستير، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة ذي قار، 150 صفحة.
- كريم، لطيف عمر محمد (2007). دراسة مناعية وبائية لطيفلي *Toxoplasma gondii* لمصول النساء المجهضات في مدينة السليمانية. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة بغداد. 101 صفحة.

ثانياً - المصادر الأجنبية:

- Abbas, H.H.**; AL-Saadiy, Y.D.; AL-Tememi, M.B. (2014). Molecular and immunological diagnosis of *Toxoplasma gondii* in pregnant and abortive women in al-muthanna province., Thesis, Al-Muthanna University, Iraq.
- Abbas, AH.**, Melconian, AK., and Ad`hiah, A.H. (2019). Autoantibody in systemic Lupus erythematosus patients. Journal of physics: conference series, 1294(6): 062006.
- Abbasi, M.**; Kowalewska-Grochowska, K.; Bahar, M.A.; Kilani, R. T.; Winkler-Lowen, B. and Guilbert, L.J. (2003). Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. J. Infect. Dis., 188(4): 608-616.
- Abdi, J.**, Shojaee, S., Mirzaee, A. and Keshavarz, H. (2008). Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women in Ilam Province, Iran. Iran. J. Parasitol., 3(2): 34-37.
- Abdullah, H.M.** and Mahmood, M.A. (2017). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Erbil City, Kurdistan region, Iraq. Polytech. J., 7: 54-63.
- Abdul-Lateef, H.I.**, AL-Najar, S.A. and Abdul Majeed, N.G. (2012). The levels of IFN- γ , IL-12, and testosterone hormone in persons with asymptomatic toxoplasmosis. J. Fac. Med. Baghdad., 54(1): 79-82.
- Abubaker, S.** and Dakhil, V. (2008). Seroprevalence of toxoplasmosis in women with spontaneous abortion. Zanco J. Med. Sci., 12: 2-8.
- Abu-Madi, M.**, Al- Molawi, N. and Behneke, J. (2008). Seroprevalence and epidemiological correlates of *Toxoplasma gondii* infections among patients referred for hospital -based serological testing in Doha, Qatar. Parasites Vectors, 39: 1-4.
- Acquarone, M.**; Marialice, F.; Silva, F.D.; Guimarães, E.F. and Helene, S. (2017). *Toxoplasma gondii* tissue cyst: cyst wall incorporation activity and matrix cytoskeleton proteins paving the way to nutrient acquisition. Downloaded from: <http://www.intechopen.com/books/toxoplasmosis>.

- Addory, A.Z.** (2011). Seroepidemiological Study of toxoplasmosis among pregnant women in salah-adden government. *Tikrit Med. J.*, 17(1): 64-73.
- Afonso, E.; Thulliez, P.; Gilot-Fromont, E.** (2006). Transmission of *Toxoplasma gondii* in an urban population of domestic cats (*Feliscatus*). *Int. J. Parasitol.* 36: 1373–1382.
- Agarwal, R. K.; Kumari, A.; Sedai, A.; Parmar, L.; Dhanya, R.; Faulkner, L.** (2017). The case for high resolution extended 6-Loci HLA typing for identifying related donors in the indian subcontinent". *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 23 (9): 1592–1596.
- Alasadiy, Y. D. K. and Abbas, H. H.** (2015). Association of Typing HLA with Toxoplasmosis in Iraqi Women Patients. *Am. J. Biol. Life Sci.*, 3(5): 190-193
- Aldebert, D.; Durand, F.; Mercier, C.; Delauw, M. and Pellowx, H.** (2007). *Toxoplasma gondii* triggers secretion of interleukin-12 but low 16 level of pinterleukin-10 from the THP-1 human monocyte cell line. *Cytokine*, 37: 206-211.
- Alejandro, V. Villarino; Elaine Huang and Christopher, A. H.** (2004). Understanding the Pro- and Anti-Inflammatory Properties of IL-27 J. *Immunol.*, 173:715-720.
- Al-Fertosi, R.B. and Juma, A.S.M.** (2006). Possible cellular expression of IFN- γ in women with abortion infected with *Toxoplasma gondii*. *Med. J. Islam. World Acad. Sci.*, 16(3): 121-134.
- Alfonzo, M.; E. Badell, E., Pourcel, C. and Scott-Algara, D.** (2005). Cellmediated and not humoral immune response is responsible for partial protection against toxoplasmosis in SCID mice reconstituted with human PBMC. *Immunology*, 24: 273-282.
- Al-Ghurabi, B. H.; Raheem, S. S.; Al-Taie, L.H. and Abbas, A. A.** (2017). Polymorphisms of HLA Class I and II Alleles in Iraqi Patients with Hepatic Hydatid Infection .*Int. J. Med. Res. Health. Sci.*, 6(4): 92-96.

- Al-Harthi, S.;** Jamjoom, M. and Ghazi, H. (2006). Seroprevalence and epidemiological correlates of *Toxoplasma gondii* infections among patients referred for hospital-based serological testing in Doha, Qatar. *Develop. Immunol.*, 8: 1-4.
- Al-Hassan, A.A.;** Al-Naseri, S.; Al-Ghurabi, B.H.; Al-Faham, M.; Al-Nnema, A.J.; Shereef, S.M. (2005). Distribution of HLA-antigens class I and II in Iraqi arab population. *Iraqi J. Gastro Entrol.* 5(1): 92-100.
- Al-Hilli, N.M.** (2009). Maternale serum tumer necrosis factor-alpha in patients with missed and recurrent miscarriage. *Med. J. Babylon*, 6: (3-4).
- Ali, S.I.** (2018). Epidemiological survey of toxoplasmosis among aborted women in Garmian District, Kurdistan region, Iraq. *Kurd. J. Appl. Res.*, 3: 140-145.
- Al-Jebouri, M.;** Al-Janabi, M. and Ismail, H. (2013). The prevalence of Toxoplasmosis among female patients in Al-Hawija and Al-Baiji districts in Iraq. *Open J. Epidemiol.*, (3):85-88.
- Al-Joofy I Kh.;** Mahmoud, M. H.; Maki A. M.; Omar, A.J. and Shareef, S.M. (2007). Association of HLA (Class I & II) and Susceptibility to Hydatid Cyst Disease. *J. Fac. Med. Baghdad*, 49(2): 265-266.
- Al-Kalaby, R.F.** (2008). Sero-epidemiological study of Toxoplasmosis among different groups of population in Najaf City. MSc. Thesis College of Science. University of Kufa. Pp 124.
- Al-Kaysi, A.M.** (2001) . Toxoplasmosis among random sample of Iraqi women and premature infants with certain immunological aspects. MSc. Thesis, University of Al-Mustansiryah , Iraq .
- Al-Khafagi, A.A.** (2011). Occurrence study of human cytomegalovirus and toxoplasmosis infection among miscarriage women in Al-Qadisiyia province. MSc. Thesis, Medical College, Al-Qadisiyia University, Iraq.
- Al-Obaidi, A. B.** and Habib, M. A. (2009). IFN- γ versus IL-10 in situ expression in recurrent spontaneous abortion. *Iraq. J. Med. Sci.*, 7: 21-29.

- Al-Qadi, R.;** Salih S.F.; AlDoski, H.; Nabeel, M and Khasho, D. (2015). Distribution of HLA-A, B, C, DRB1 and DQB1 Genes and Haplotypes in the Kurdish Population of Kurdistan Region of Iraq. Conference: 29th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, Geneva, Switzerl and: 395.
- Al-Qurashi, A.R.** (2004). Seroepidemiological study of Toxoplasmosis in rural areas in the eastern region of Saudi Arabia. J. Egypt Soc. Parasitol., 34(1):23-34.
- Al-Sorchee, S.M.A.** (2005). Immunological study on women infected with Toxoplasmosis with a History of Abortion/Baghdad. MSc. Thesis. College of Education (Ibn Al- Haitham), University of Baghdad, Iraq.
- Al-Taie, L. H.;** Al-Ghurabi, B.H.; Al-Hassan, A.A. and Dager, A.J. (2012). Frequency of HLA-A and B Antigens in Iraqi Patients with End-Stage Renal Disease Preparing for Transplantation. Iraqi Postgrad. Med. J.,11: 642-648.
- Al-Ubaidi, A.E.M.** (2012). An anthropological view based on distribution of HLA-Class I loci and haplotype frquncies in Iraqi Kurdish. J. ThiQar Sci., 3(3): 4-13.
- Andreoletti, O.;** Budka, H.; Buncic, S.; Colin, P.; Collins, J.D.; DeKoeijer, A. et al. (2007). Surveillance and monitoring of Toxoplasma in humans, food and animals Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards. EFSA. J., 583:1-64.
- Anne, R.;** Paolo, P.; Maria-Isabel, Y.; Lennon, D.C. and Ana-Maria. (2013). How B cell process and present antigens: a crucial role for cell polarity. Nature Rev. Immunol., 13(7): 475.
- Antoniazzi, F.R.;** Guagliano, V.; Meroni, S.; Pezzotta, P. and Bianchi, E. (2008). Ocular impairment of Toxoplasmosis. University di Pavia-Fondazione Parassitol., 50: 35-36.
- Aranda-Lozano, D.F.** (2011). Modeling of parasitic diseases with vector of transmission: Toxoplasmosis and babsiosis bovine. M.Sc. Thesis Collage de Matem atica Aplicada Universidad Polit ecnica de Valencia. p 62.

- Arnaiz-Villena, A.;** Palacio-Grüber, J.; Muñiz, E.; Campos, C.; Alonso-Rubio, J.; Gomez-Casado, E.; Salih, S. F.; Martin-Villa, M.; and Al-Qadi, R. (2017). Genetic HLA Study of Kurds in Iraq, Iran and Tbilisi (Caucasus, Georgia): Relatedness and Medical Implications. PlosOne, 12(1): e0169929.
- Arnaiz-Villena, A.;** Reguera, R.; Parga-Lozano, C.; Abd-El-Fatah-Khalil, S.; Monleon, L.; Barbolla, L.; Gomez-Prieto, P.; J Martínez-Laso, J. and Silvera, C. (2009). HLA genes in afro-american colombians (san basilio de palenque): The first free africans in america. Open Immunol. J., 2: 59–66.
- Attias, M.;** Teixeira, D.E.; Benchimol, M.; Vommaro, R. C.; Crepaldi P. H. and De Souza, W. (2020). The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. Parasit. Vect., 13, 588.
<https://doi.org/10.1186/s13071-020-04445-z>.
- Bakir, H.** (2007). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* agglutination in sera of women with history of abortion and control in Erbil city. M.Sc. Thesis, Medicine College, Salah Alddin University, Iraq. 83 p.
- Barbosa, B.F.;** Lopes-Marin, J.B.; Gomes, A.O.; Angeloni, M.B. et al. (2015). IL-10, TGF Beta, and IFN Gamma modulate intracellular signalin pathways and cytokine production to controle *Toxoplasma gondii* infection in BeWo trphoblast cell. Biol. Reprod., 92(3): 1-13.
- Barbosa, I.R.;** Holanda, M.C.X. and Andrade-Neto, V.F. (2009). Toxoplasmosis screening and risk factors among pregnant females in Natal , northeastern Brazil. Trop. Med. Hyg., 103: 377-382.
- Benson, A.;** Pifer, R.; Behrendt, C.L.; Hooper, L.V. and Yarovinsky, F. (2009). Gut commensal bacteria direct a protective immune response against *Toxoplasma gondii*. Cell Host Microbe., 6(2): 187-196.
- Bierly, A.L.;** Shufesky, W.J.; Woraporn, S.; Morelli, A.E. and Denkers, E.Y. (2008). Dendritic cells expressing plasmacytoid marker PDCA-1 are trojan horses during *Toxoplasma gondii* infection. J. Immunol., 181(12): 8485-91.
- Black, M.W.** and Boothroyd, J.C. (2000). Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. Microbiol. Mol. Biol. Rev., 64(3):607-23.

- Blackwell, J. M.;** Jamieson, S. E. and Burgner, D. (2009). HLA and infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 22(2): 370-385.
- Bok Lee, S.** and Gyu Lee, T. (2017). Toxoplasmic encephalitis in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Brain Tumor Res Treat.* 5(1): 34-36.
- Boyer, K.M.;** Holfels, E. and Roizen N. (2005). Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 192 : 564–71.
- Brennan, P.A.** and Kendrick, K.M. (2006). Mammalian social odours: attraction and individual recognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences.* 361 (1476): 2061–78.
- Chiang, T.Y.;** Kuo, M.C.; Chen, C.H.; Yang, J.Y.; Kao, C.F.; Dar-Der Ji. and Fang, C.T. (2014). Risk Factors for Acute *Toxoplasma gondii* Diseases in Taiwan: A Population-Based Case-Control Study. *PLOS One*, 9(3): e90880.
- Choo, S.Y.** (2008). The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med. J.*, 48 (1): 11–23.
- Commins, S.P.;** Borish, L. and Steinke, J.W. (2010). Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 125:53-72.
- Correa, D.;** Canedo-Solares, I. and Ortiz-Alegrí, L. (2007). Congenital and acquired toxoplasmosis diversity and role of antibodies in different compartments of the host. *Parasit. Immunol.*, 29: 651-660.
- Couper, K.N.,** Blount, D.G. and Riley, E.M. (2008). IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J. Immunol.*, 180: 5771-5777. Blount, D.G.; Wilson, M.S.; Hafalla, J.C.; Belkaid, Y.; Kamanaka, M.; Flavell, R.A.; De Souza, J.B. and Riley, E.M. (2008). IL-10 from CD4⁺ CD25⁻ Foxp3⁻ CD127⁻ Adaptive Regulatory T Cells Modulates Parasite Clearance and Pathology during Malaria Infection. *PLoS Pathog.* 4(2): e1000004.

- Daher, S.** and Camano, L. (2004). Cytokines in recurrent pregnancy loss. J. Reprod. Immunol. 62(1-2): 151-7.
- Dalimi, A.** and A. Abdoli (2012). Latent toxoplasmosis and human Iranian. J. Parasitol., 7(1):1-17.
- Darweesh, N.H.;** Hussein, R.A.; Salman, S.T. and Shaker, M.J. (2018). Immunological and molecular study of *Toxoplasma gondii* from aborted women in Diyala/ Iraq. Sci. J. Med. Res., 2(6): 75-82.
- Dass, S.;** Vasudevan, A.; Dutta, D.; Soh, L.; Sapolsky, R.; Vyas, A. (2011). Protozoan parasite *Toxoplasma gondii* manipulates mate choice in rats by enhancing attractiveness of males. Plos One. 6(11): 1-6.
- De Craeye, S.** (2012). *Toxoplasma gondii*, a successful and underestimated foodborne parasite. Thesis, Doctor in Veterinary science (PhD), Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, India.
- Delair, E.;** Latkany, P.; Noble, A.G.; Rabiah, P.; Mcleod, R. and Brézin, A. (2011). Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. Ocular Immunol. Inflam., 19(2): 91-102 .
- Demar, M.;** Ajzenberg, D.; Maubon, D.; Djossou, F.; Panchoe, D.; Punwasi, W.; Valery, N.; Peneau, C.; Daigre, J.L.; Aznar, C.; Cottrelle, B.; Terzan, L.; Darde, M.L. and Carme, B. (2007). Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the maroni river: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. Clin. Infec. Dis., 45(7): e88–e95.
- Denkers, E.Y.** (2008). Dendritic cells expressing plasmacytoid marker PDCA-1 are trojan horses during *Toxoplasma gondii* infection. J. Immunol. 181: 8485-8491.
- Denkers, E.Y.** and Gazzinelli, R.T. (1998). Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. Clin. Microbiol. Rev., 11(4): 569-588.
- Dixon, S.E.;** Stilger, K.L.; Elias, E.V.; Naguleswaran, A. and Sullivan, J.W. (2010). A decade of epigenetic research in *Toxoplasma gondii*. Mol. Biochem. Parasitol., 173:1-9.
- Dubey, J.P.** (2002). *Toxoplasma gondii*. J. Am.Vet. Med. Assoc., 100: 84-89.

- Dubey, J.P.** (2006). Comparative infectivity of oocyst and bradyzoites of *Toxoplasma gondii* for intermediate (mice) and definitive (Cats) hosts. *J. Vet. Parasitol.*, 143: 45-49.
- Dubey, J.P.** (2008). The history of *Toxoplasma gondii* – the first 100 years. *J. Euk. Microbiol.* 55: 467-475.
- Dubey, J.P.** (2009). History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Intern. J. Parasitol.*, 39(8): 877-882.
- Dubey, J.P.** (2010). *Toxoplasma gondii* infections in chickens (*Gallus domesticus*). prevalence, clinical disease, diagnosis and public health significance. *Zoo. Pub. Health.* 57:60-73.
- Dubey, J.P.** (2020). Chapter 1 - The history and life cycle of *Toxoplasma gondii*. *The Model Apicomplexan - Perspectives and Methods 2020*, P. 1-19.
- Dunay, I.R.** and Diefenbach, A. (2018). Group 1 innate lymphoid cells in *Toxoplasma gondii* infection. *Parasite Immunol.*, 40(2): e12516.
- Dunay, I.R.**; Gajurel, K.; Dhakal, R.; Liesenfeld, O. and Montoya, J. (2018). Treatment of toxoplasmosis: historical perspective, animal models, and current clinical practice. *Clin. Microbiol. Rev.* 31 (4): e00057-17.
- Duncanson, P.**; Terry, R.S.; Smith, J.E. and Hide, G. (2001). High levels of congenital transmission of *Toxoplasma gondii* in a commercial sheep flock. *Int. J. Parasitol.* 31:1699–1703.
- Dupont, C.D.**; Christian, D.A. and Hunter, C.A. (2012). Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Seminars in Immunopathology.* 34: 793–813.
- El-Hashimi, W.K.**; Khalil, H.I.; Al-Mayah, Q.S. and Al-Bashier, N.M. (2014). The role of cytokines, TNF- α , IL-6 and pregnancy associated hormones in *Toxoplasma gondii* induced abortion. *Eur. J. Exp. Biol.* 4: 98-104.
- El-Kady, I. M.** (2011). T-cell immunity in human chronic toxoplasmosis. *J. Egypt. Soc. Parasitol.*, 41: 17 - 28.

- El-Sayed, N. M.;** Ramadan, M. E. and Ramadan, M. E. (2016). *Toxoplasma gondii* infection and chronic liver diseases: evidence of an association. Trop. Med. Infect. Dis. 1: 1–8.
- El-Sherbini, M. S.;** Abd El-Aal, A.A.; El-Sherbiny, W.S.; Attia, S.S.; Abdel-Aziz, I.Z. and Nasr, G.M. (2019). Toxoplasmosis and abortion: pro- and anti-inflammatory cytokines gene expression of the host immune cells. Egypt. J. Med. Hum. Genet., 20: 1-10.
- Eyzaguirre, L.M.;** Charurat, M.; Redfield, R.R.; Blattner, W.A.; Carr, J.K. and Sajadi, M.M. (2013). Elevated hypermutation levels in HIV-1 natural viral suppressors. Virology, 443(2): 306-312.
- Filisetti, D.** and Candolfi, E. (2004). Immune response to *Toxoplasma gondii* Ann. Ist. Super Sanita., 40(1):71-80.
- Flegr, J.;** Klapilová, K. and Kaňková, S. (2014). Toxoplasmosis can be a sexually transmitted infection with serious clinical consequences. Not all routes of infection are created equal. Med. hypothe., 83(3): 286-289.
- Flori, P.;** Bellete, B. and Crampe, C. (2008). A technique for dating toxoplasmosis in pregnancy and comparison with the vidas anti *Toxoplasma* IgG avidity test. Clin. Microbial. Infect., 14: 242-249.
- Fox, B. A.;** Gigley, J.P. and Bzik, D.J. (2004). *Toxoplasma gondii* lacks the enzymes required for de novo arginine biosynthesis and arginine starvation triggers cyst formation. Int. J. Parasitol., 34: 323-331.
- Gaddi, P.J.** and Yap, G.S. (2007). Cytokine regulation of immunopathology in toxoplasmosis. Immunol. Cell. Biol., 85:155-159.
- Galván-Ramírez M. L.;** Sánchez-Orozco L. V.; Gutiérrez-Maldonado A. F.; Rodríguez Pérez L. R. (2018). Does *Toxoplasma gondii* infection impact liver transplantation outcomes. Asystematic review. J. Med. Microbiol., 67:499–506.
- Garcia, J. L.** (2009). Vaccination concepts against *Toxoplasma gondii*. Vaccines. 8(11): 215-225.
- Garweg, J.G.** and Candolfi, E. (2009). Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 104: 211–220.

- Gavrilescu, L.C.** and Denkers, E.Y. (2001). IFN- γ over production and high level apoptosis are associated with high but low virulence *Toxoplasma gondii* infection. J. Immunol., 167: 902-909.
- Galeef, ER.,** and Sallom, D.F. (2016). HLA-B genotype and Escherichia Coli in Iraqi patients with reactive arthritis. Iraqi Journal of Science, 57(3A):1648-1652.
- Gelaye, B.;** Rondon, M.B.; Araya, R. and Williams, M.A. (2016). Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. Lancet Psychiatry, 3(10): 973-982.
- Gilot-Fromont, E.;** Lélou, M.; Dardé, M.L.; Richomme, C.; Aubert, D.; Afonso, E.; Aurélien Mercier, C.G. and Isabelle V. (2012). The life cycle of *Toxoplasma gondii* in the natural environment. Published: September 12th 2012 <https://www.researchgate.net/publication/281989717>.
- Gonzalez-Galarza, F.F.;** Takeshita, L.Y.; Santos, E.J.; Kempson, F.; Maia, M.H.; Silva, A.L. et al. (2015). The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. Nucleic Acids Res. 28: D784–D788.
- Hajje, A.;** Almawi, W.Y.; Arnaiz-Villena, A.; Hattab, L.; Hmida, S. (2018). The genetic heterogeneity of arab populations as inferred from HLA genes. PLoS One.13(3): e0192269.
- Halonen, S.;** Chiu, K. and Weiss, M. (2013).Toxoplasmosis, Handbook of Clinical Neurology- chapter8 : 114: 125-145.
- Harker, K.S.;** Ueno, N. and Lodoen, M.B. (2015). *Toxoplasma gondii* dissemination: a parasite's journey through the infected host. J. Parasite Immunol. 37(3): 141-149.
- Hibbert, L.;** Pflanz, S.; De Waal Malefyt, R. and Kastelein, R.A. (2003). IL-27 and IFN-alpha signal via Stat1 and Stat3 and induce T-Bet and IL-12Rbeta2 in naive T cells. J. Interferon Cytokine Res., 23:513-522.
- Hood, M. I.** and Skaar, E. P. (2012). Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. Nat. Rev. Microbiol., 10: 525–537.

- Hudson, R.R.;** Balding M.B.D. and Cannings, C. (2001). Analysis of population subdivision in Handbook of statistical genetics. John Wiley and Sons Chichester, UK., 309–324.
- Hussein, S.** and Molan, A.L. (2019). Prevalence of *Toxoplasma gondii* Infection in Hemodialysis Patients with Chronic Renal Failure and Risk Factors in Diyala Province, Iraq. Malay. J. Med. Health Sci., 15(1): 31-36.
- Inci, M.;** Yagmur, G.; Aksebzeci, T.; Kaya, E. and Yazar, S. (2009). The investigation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in women in the Kayseri province. Turk. Parasitol. Derg., 33(3): 191-194.
- Iqbal, J.** and Al-Awadhi, M. (2016). Toxoplasmosis: role of cytokines in disease modulation and tissue pathology. Ann. Clin. Pathol., 4(7): 1090.
- Jankovic, D.;** Kullberg, M.C.; Feng, C.G.; Romina S. Goldszmid, R.S. et al. (2007). Conventional T-bet+Foxp3– Th1 cells are the major source of host-protective regulatory IL-10 during intracellular protozoan infection. J. Exp. Med., 204 (2): 273–283.
- Jeong, Y.;** HeeHong, S.; Cho, S.; Park, M.Y.; Lee, S. (2016). Induction of IL-10-producing regulatory B cells following *Toxoplasma gondii* infection is important to the cyst formation. Biochem. Biophys. Rep., 7: 91-97.
- Jiménez-Coello, M.;** Acosta-Viana, K. Y.; Guzmán-Marín, E.; PuertoSolís, M. and Ortega-Pacheco A. (2012). Toxoplasmosis : A relevant zoonotic food borne disease in tropical conditions. Afr. J. of Microbiol. Res., 6(12): 2956-2964.
- Jin, R.M.;** Blair, S. J.; Warunek, J.; Reid, R.; Blader, I.J.; Wohlfert, E.A. et al. (2017). Regulatory T cells promote myositis and muscle damage in *Toxoplasma gondii* infection. J. Immunol., 198:352–362.
- Johnsen, H.R.** (2009). The substrate specificities and physiological function of the *Toxoplasma gondii* apicoplast phosphate translocator. M.Sc. Thesis, College of Science. University of Tromso. p 69.

- Jokiniemi, A.;** Magris, M.; Ritari, J.; Kuusipalo, L.; Lundgren, T.; Partanen, J.; Kekäläinen, J. (2020). Post-copulatory genetic matchmaking: HLA-dependent effects of cervical mucus on human sperm function. *Proc. Roy. Soc. B.* 287 (1933): 1471-2954.
- Jones, J.L.** (2006). Recently acquired *Toxoplasma gondii* Infection, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, 12: 582-782 .
- Jones, J.L.** and Dubey, J.P. (2010). Waterborne Toxoplasmosis – Recent developments . *Exp. Parasitol.*, 124: 10-25.
- Jordan, K.A.** and Hunter, C.A. (2010). Regulation of CD8+ T cell responses to infection with parasitic protozoa. *J. Exp Parasitol.* 126(3): 318-325.
- Kadir, M.** and Hamad, N . (2013). Prevalence and comparison between the efficacy of different techniques for diagnosis of *Toxoplasma gondii* among in Erbil province–Iraq Kurdistan. 1st Annual International Interdisciplinary Conference, 24-26.
- Kadum, S.A.** and Abbas, A.F. (2013). A study of some immunological features in aborted women infected with *Toxoplasma gondii* and Cytomegalovirus in Hilla City. *AL-Qadisiya J. Sci.*, 18: 62-70.
- Khan, I.A.,** Ouellette, C., Chen, K. and Moretto, M. (2019). Toxoplasma: immunity and pathogenesis. *Curr Clin Microbiol Rep.*, 6(1): 44-50.
- Khan, I.A.;** Seddon Y. Th.; Magali M. M. and Andrew D.L. (2006). CCR5 is essential for NK cell trafficking and host survival following *T. gondii* Infection. *PLOS Pathogens*, 2(6): 9-21.
- Kodjikian, L.;** Hoigne, I.; Adam, O.; Jacquier, P.; Jacquier, P.; Aebi-Ochsne, C.; Aebi, C.; Garweg, G.G. (2004). Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediat. Infect. Dis. J.* 23(3): 272-274.
- Koga, K.;** Aldo, P.B. and Mor, G. (2009). Toll-like receptors and pregnancy: trophoblast as modulators of the immune response. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 35: 191–202.
- Lambert, H.;** Hitziger, N.; Dellacasa, I. and Barragan, A. (2009). The *Toxoplasma gondii*-shuttling function of dendritic cells is linked to the parasite genotype. *Infect. Immun.* 77(4): 1679–1688.

- Leal, D.A.** and Franco, M. (2010). Transmission of toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) by foods. *Advan. Food Nutr. Res.*, 60:1-19.
- Leroux, L.P.;** Dasanayake, D.; Rommereim, L.M.; Fox, B.A.; Bzik, D.J.; Jardim, A. and Dzierszinski, F.S. (2015). Secreted *Toxoplasma gondii* molecules interfere with expression of MHC-II in interferon gamma-activated macrophages. *Int. J. Parasitol.*, 45: 319-332.
- Lima, T.S.** and Lodoen, M.B. (2019). Mechanisms of human innate immune evasion by *Toxoplasma gondii*. *Front Cell Infect Microbiol.*, 16(9): 103.
- Machattie, C.** (1938). Notes on two cases of naturally occurring toxoplasmosis in Baghdad. *Tran Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 23:373-276.
- Mack, D.G.;** Johnson, J.J.; Roberts, F.; Roberts, C.W.; Estes, R.G.; David, C.; Grumet, F.C. and Mecleod, R. (1999). HLA-class II genes modify outcome of *Toxoplasma gondii* infection. *Int. J. Parasitol.*, 29(9): 1351-1358.
- Maenz, M.;** Schlüter, D.; Liesenfeld, O.; Schares, G.; Gross, U. and Pleyer, U. (2014). Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog. Retin. Eye Res.*, 39: 77106.
- Mahalakshmi, B.;** Therese, K. L. and Madhava, H. N. (2006). Diagnostic value of specific local antibody production and nucleic acid amplification technique; nested polymerase chain reaction (nPCR) in clinically suspected ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 14:105-112.
- Mahdi, B.M.;** Abd Al-Khaliq, I.M. and Alwan, A.H. (2015). Susceptibility of human leukocytes antigens HLA-DRB1 to *Toxoplasma gondii* infection with pregnancy. *Int. J. Med. Pharm. Scie.*, 5(6): 65-70.
- Mahdi, B.M.;** AL-Moussawy, K.M.; AL-Shaikhly, A.R. and Ad'hiah, A.H. (2006). HLA antigens among Iraqi muslims arabs and kurds. *Iraqi Postgrand. Med. J.*, 5(1): 94-97.
- Mahmood, S.H.;** Al-Qadhi, B.N. and Zghair, K.H. (2013). Prevalence of toxoplasmosis of males blood donors in Baghdad, Iraqi. *J. Sci.*, 54(4): 832-841.

- Mahmoud, S.F.;** Molan, A.L. and Rathi, M.H. (2020). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in children with visual and/or hearing disability in comparison with healthy children in Iraq. Mal. J. Med. Health Sci., In Press.
- Maksimov, P.;** Zerweck, J.; Dubey, J.P.; Pantchev, N.; Frey, C.F.; Maksimov, A.; Reimer, U.; Schutkowski, M.; Hosseini, M.; Ziller, M.; Conraths, F.J. and Gereon, S. (2013). Serotyping of *Toxoplasma gondii* in cats (*felis domesticus*) reveals predominance of type II infections in Germany. PLoS One., 8(11): e80213.
- Mangano, V.D.** and Modiano, D. (2014). Host genetics and parasitic infections. Clin. Microbiol. Infec., 20(12): 1265-1275.
- Martina, M.N.;** Cervera, C.; Esforzado, N.; Linares, L. Torregrosa, V.; Sanclemente, G.; Hoyo, I.; Cofan, F.; Oppenheimer, F.; Miro, J.M.; Campistol, J.M. and Moreno, A. (2011). *Toxoplasma gondii* primary infection in renal transplant recipients. two case reports and literature review. National Center for Biotechnology Information Search database, 24(1):e6-12.
- Martins, R.;** Carlos, A. R.; Braza, F.; Thompson, J. A.; Amador-Bastos, P.; Ramos, S. et al. (2019). Disease tolerance as an inherent component of immunity. Ann. Rev. Immunol., 13: 405–437.
- Matowika-Karna, J.M.;** Piekarska, V.D. and Kernona, H. (2009). Does *Toxoplasma gondii* infection affect the levels of IgE and cytokines (IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, and TNF-alpha). Clin. Dev. Immunol., 2009: 1-4.
- McLeod, R.** and Roberts, C.W. (2002). *Toxoplasma gondii* tachyzoite bradyzoite interconversion. Trends Parasitol., 18: 198-200.
- McLeod, R.;** Lykins, J.; Noble, A.G.; Rabiah, P.; Charles, N.; Swisher, P.T.; Heydemann, M.D.; Frim, D.; Withers, S.; Clouser, F. and Boyer, K. (2014). Management of congenital toxoplasmosis. Infectious Disease (MS Pasternack, Section Editor), 2: 166–194.
- Melchor, S.J.** and Ewald, S.E. (2019). Disease tolerance in *Toxoplasma* infection. Front. Cell. Infect. Microbiol., 9: 1-9.

- Mennechet, F.J.;** Kasper, L.H.; Rachinel, N.; Minns, L.A.; Luangsay, S.; Vandewalle, A. and Buzoni-Gatel, D. (2004). Intestinal intraepithelial lymphocytes prevent pathogen-driven inflammation and regulate the Smad/T-bet pathway of lamina propria CD4⁺ T cells. *Eur. J. Immunol.*, 34(4):1059-1067.
- Mercier, A.** (2010). Additional haplogroups of *Toxoplasma gondii* out of Africa: population structure and mouse-virulence of strains from gabon. *PLoS One.*, 4(11): e876
- Michael, C.A.;** Dominey-Howes, D. and Labbate, M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front. Pup. Health*, 2:145.
- Mignot, E.;** Lin, L.; Rogers, W.; Honda, Y.; Qiu, X.; Lin, X.; Okun, M.; Hohjoh, H.; Miki, T.; Hsu, S. H.; Leffell, M. S.; Grumet, F. C.; Fernandez-Vina, M.; Honda, M. and Risch, N. (2001). Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J. Hum. Genet.*, **68**(3): 686–699.
- Miller, C.D.;** Nicola, R.; Boulter, R.J. and Ikin, N. (2009). The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. *Int. J. for Parasitol.*, (39): 23-39.
- Mittal, V.** and Ichhpujani, R.L. (2011). Toxoplasmosis - An update *Trop. Parasitol.*, 1(1):9-14.
- Mohamed, K.I.;** Khadhum, M.S.; Abu-Al-Ess, H.Q.; Ali, S.H.; Al-Fukhar, S.A.; Al-Wattar, W.M.; Hamoudi, S.R. and Mousa, J.M. (2017). The effect of *Toxoplasma gondii* on Interleukin-8, Interleukin-10, Leukotriene B4 and calcium levels in aborted women. *Int. J. Med. Res. Health Sci.*, 6: 76-82.
- Mohammad, M.;** Ahmed, S. and Hussain, A. (2012). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in couples in Ramadi City using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *J. Int. Med. Med. Sci.*, 4(3):55-59.
- Mohraz, M.;** Farhad, M.; Sara, J.; Seyed-Ahmed, S.; linaghi, A.; Duman, S.; Fatemeh, F.; Hossain, J. and Mahboubbeh, H. (2011). Seroprevalence of toxoplasmosis in HIV/AIDS patient in Iran. *Acta. Med. Iranica.*, 49(4):213-218.

- Molan, A.;** Nosaka, K.; Hunter, M. and Wang, W. (2016). Family medicine and community health review the role of *Toxoplasma gondii* as a possible inflammatory agent in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in humans. *Family Med. Commun. Health*, 4(4): 44-62.
- Molan, A.L.** and Faraj, A.M. (2016). *Concise Medical Parasitology*. 2nd ed. Shabab Printing House, Erbil, Iraq.
- Molan, A.L.** and Ismail, M.H. (2017). Study the possible association between toxoplasmosis and diabetes mellitus in Iraq. *World J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 6: 85-96.
- Montoya, J.** (2002). Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.*, 185(1):73-82 .
- Montoya, J. G.** and Liesenfeld, O. (2004). Toxoplasmosis. *Lancet*. 363: 1965-1976.
- Morris, A.** and Croxson, M. (2004). Serological evidence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Auckland. *NZ. Med. J.*, 20: 117- 189.
- Nascimento, F.R.;** Calich, V.L.; Rodríguez, D. and Russo, F.M. (2002). Dual role for nitric oxide in paracoccidioidomycosis: Essential for resistance, but overproduction associated with susceptibility. *J. Immunol.*, 168: 4593-600.
- Nazan, M.D.** (2008). Congenital *Toxoplasma gondii* infection. *J. Marm. Med.*, 21:89-101.
- Nelson, K.E.** and Williams, C.M. (2014). *Infectious disease epidemiology*. Third edition Burlington, MA: Jones and Bartlett Learning.
- Ohshima, J.;** Lee, Y.; Sasai, M.; Saitoh, T.; Ma, S.J.; Kamiyama, N.; Matsuura, Y.; Pann-Ghill, S.; Hayashi, M.; Ebisu, S.; Takeda, K.; Akira, S.; and Yamamoto, M. (2014). Responses against *Toxoplasma gondii* proteins in IFN- γ induced cell-autonomous role of mouse and human autophagy. *J. Immunol.*, 192: 3328-3335.

- Oshima. M.;** Deitiker, P.; Ashizawa, T. and Atassi, M.Z. (2002). Vaccination with a MHC class II peptide attenuates cellular and humoral responses against tAChR and suppresses clinical EAMG. *Autoimmunity*, 35 (3):183–90.
- Paniker, C. K.** (2002). Text book of medical parasitology. Ed. Jaypee Broth medical., 50(5): 89-95.
- Paquet, C.;** Yudin, M.H.; Allen, V. M. and Bouchard, C. (2013). Toxoplasmosis in pregnancy, prevention, screening, and treatment. National Center for Biotechnology Information. 35(1): 78-81.
- Pelloux, H.;** Bessieres, M.H. and Chemla, C. (2006). Detection of anti *Toxoplasma* IgM in pregnant women. *Ann. Biol. Clin.*, 64: 95-98.
- Pereira-Chioccola, V.L.;** Vidal, J.E. and Su, C. (2009). *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol.*, 4: 1363–1379.
- Phuangphet, W.** (2008). Toxoplasmosis pathogenesis and immune response. *Thammasat Med. J.*, (8): 487.
- Possenti, A.;** Fratini, F.; Fantozzi, L.; Pozio, E.; Dubey, J.P.; Ponzi, M.; Pizzi, E. and Spano, F. (2013). Global proteomic analysis of the oocyst/sporozoite of *Toxoplasma gondii* reveals commitment to a hostindependent lifestyle. *BMC Genom.*, 14: 183.
- Pucchio, T.D.;** Chatterjee, B.; Smed-Sörensen, A.; Clayton, S.; Palazzo, A. Montes, M.; Xue, Y.; Mellman, I.; Banchereau, J. and Connolly, J.E. (2008). Direct proteasome-independent cross-presentation of viral antigen by plasmacytoid dendritic cells on major histocompatibility complex class I. *Nat. Immunol.*, 9(5): 551-557.
- Randall, L. M.** and Hunter, C. A. (2011). Parasite dissemination and the pathogenesis of toxoplasmosis. *Eur J. Microbiol. Immunol.*, 1(1): 3–9.
- Razzak, A. H.;** Wais, S.A. and Saeid, A.Y. (2005). Toxoplasmosis the innocent suspect of pregnancy wastage in Duhok, Iraq . *East. Medit. Health J.*, 11(4): 625-632.
- Robert-Gangneux F.** (2014). It is not only the cat that did it: How to prevent and treat congenital toxoplasmosis. *J. Infect.*, 68: S125-S133.

- Rogers, C.W.;** Challen, M.P.; Muthumeenakshi, S.; Sreenivasaprasad, S. and Whipps, J.M. (2008). Disruption of the *Coniothyrium minitans* PIF1 DNA helicase gene impairs growth and capacity for sclerotial mycoparasitism. Journal Article Research Support, Non-U.S. Microbiology 154(6):1628-1636.
- Rosowski, E.E.;** Quynh, P.A.; Nguyen, A.; Camejo, A.A.; Spooner, E.B. and Saeija, J.P. (2014). *Toxoplasma gondii* inhibits gamma Interferon (IFN-) and IFN- induced host cell STAT1 transcriptional activity by increasing the association of STAT1 with DNA. J. infec. Immun., 82(2): 706-719.
- Sabin, A.E.** and Feldman, H.A. (1948). Dyes as micro chemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). Science., (108): 660-663.
- Sanchez-Mazas A.** (2020). A review of HLA allele and SNP associations with highly prevalent infectious diseases in human populations. Swiss Med. Wkly. 150: w20214
- Sarkari, B.;** Shafiei, R.; Zare, M.; Sohrabpour, M. and Kasraian, L. (2014). Seroprevalence and molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection among blood donors in southern Iran. J. Infect. Develop. Countries, 8(4):543-547.
- SAS. 2012.** Statistical Analysis System, User's Guide. Statistical. Version 9.1 th ed. SAS. Inst. Inc. Cary. N.C. USA.
- Shaw, M.H.;** Freeman, G.J.; Scott, M.F.; Fox, B.A.; Bzik, D.J.; Belkaid, Y. and Yap, G.S. (2006). Tyk2 negatively regulates adaptive Th1 immunity by mediating IL-10 signaling and promoting IFN- γ dependent IL-10 reactivation. J. Immunol., 176: 7263-7271.
- Shiina, T.;** Hosomichi, K.; Inoko, H. and Kulski, J.K. (2009). The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. J. Hum. Genet., 54, 15–39.
- Shimokawa, P.T.;** Targa, L.S.; Yamamoto, L.; Rodrigues, J.C.; Kanunfre, K.A. and Okay, T.S. (2016). HLA-DQA1/B1 alleles as putative susceptibility markers in congenital toxoplasmosis. J. Virulenc, 7(4): 456-464.

- Sinjin**; Zhuyin, C.; Ming, X.; et al. (2004). Fast Dipstick Dye Immunoassay for Detection of IgG and IgM Antibodies of human toxoplasmosis. Clin. and Diagnostic Lab. Immuno., 12(1):198-201.
- Steinbrink, K.**; Jonuleit, H.; Woelfl, M. and Knop, J. (1997). Induction of tolerance by IL-10-treated dendritic cells. J. Immunol., 159(10): 4772-4780.
- Sturge, C.R.** and Yarovinsky, F. (2014). Complex immune cell interplay in the gamma interferon response during *Toxoplasma gondii* infection. Infect. Immun., 82(8): 3090-3097.
- Sukthana, Y.** (2006). Toxoplasmosis: beyond animals to humans. Trends. Parasitol., 23(3): 137-142.
- Sullivan, W. J. Jr.** and Jeffers, V. (2012). Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency. FEMS Microbiol. Rev., 36: 717–733.
- Suurväli, J.**; Jouneau, L.; Thépot, D.; Grusea, S.; Pontarotti, P.; Du, P. L, et al. (2014). The proto-MHC of placozoans, a region specialized in cellular stress and ubiquitination/proteasome pathways. Journal of Immunology. 193 (6): 2891–901.
- Swardfager, W.**; Lanctôt, K.; Rothenburg, L.; Wong, A. Cappell, J. and Herrmann, N. (2010). A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. National Library of med., 68(10): 930-941.
- Takacs, A.C.**; Swierzy, I.J. and Luder, C.G.K. (2012). Interferon- γ restricts *Toxoplasma gondii* development in murine skeletal muscle cells via nitric oxide production and immunity-related GTPases. PLoS One.7(9): e45440.
- Tan, F.**; Hu, X.; Luo, F.J.; Pan, C.W. and Chen, X.G. (2011). Induction of protective Th1 immune responses in mice by vaccination with recombinant *Toxoplasma gondii* nucleoside triphosphate hydrolase-II. Vaccine, 29: 2742-2748.
- Tan, T.G.**; Mui, E.; Cong, H.; Witola, W.H.; Montpetit, A.; Muench, S.P.; Sidney, J.; Alexander, J.; Sette, A.; Grigg, M.E.; et al. (2010). Identification of *Toxoplasma gondii* epitopes, adjuvants, and host genetic factors that influence protection of mice and humans. Vaccine, 28: 3977-89.

- Taylor, C.J.;** Peacock, S.; Chaudhry, A.N.; Bradley, J.A. and Bolton, E.M. (2012). Generating an iPSC bank for HLA-Matched tissue transplantation based on known donor and recipient HLA types. *Cell Stem Cell*. 11(2):147-152.
- Tian, W.;** Boggs, D.A.; Uko, G.; Essiet, A.; Inyama, M.; Banjoko, B.; Adewole, T.; Ding, W-Z.; Mohseni, A.; Fritz, R.; Chen, D-F.; Palmer, L.J. and Fraser, P.A. (2003). MICA, HLA-B haplotypic variation in five population groups of sub-Saharan African ancestry. *Genes. Immun.*, 4: 500–505.
- Tobias, L.L.;** Aaron, J.D.; Buhm, H.; Xinli, H.; Yukinori, O.; Stephen, E.; Michael K.; Alexandra, Z.; Tom, W.J.; Goncalo, A.; Jessica, B.; Guy, E. et al. (2015). Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *HHS Author Manuscripts*. 47(9): 1085–1090.
- Torgerson, P.R.** and Mastroiacovo, P. (2013). The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ.*, 91(7):501- 508.
- Trowsdale, J.** and Knight, J.C. (2013). Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Ann. Rev. Genom. Hum. Genet.*, 14: 301-23.
- Vallochi, A.L.;** Goldberg, A.C.; Falcai, A.; Ramasawmy, R.; Kalil, J.; Silveira, C.; Belfort, R.J. and Rizzo, L.V. (2008). Molecular markers of susceptibility to ocular toxoplasmosis, host and guest behaving badly. *Clin Ophthalmol.*, 2(4):837–848.
- Valluri, V.;** Valluei, V.; Mustafa, M.; Santhosh, A.; Middleton, D.; Alvares, M.; Alvares, M.; El Haj, E.; Gumama, O.; Abdel-Wareth, L. and Abdel-Waieth, L. (2005). Frequencies of HLA-A, HLA-B, HLA-DR, and HLA-DQ phenotypes in the united arab Emirates population. *Tissue Antigens*, 66 (2): 107–13.
- Villard, O.A.;** Cimon, B.B.; L'Ollivier, C.; Fricker-Hidalgo, H.D.; Godineau, N.E.; Houze, E.S.; Paris, F.L.; Pelloux, G.H.; Villena, D.I. and Candolf, H.E. (2016). Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection recommendations from the French National Reference Center for toxoplasmosis. *Diagnos. Microbiol. Infect. Dis*. 84: 22-33.

- Wang, X. X.;** Li, Y.; Yin, Y.; Mo, M.; Wang, Q.; Gao, W.; Wang, L.; Mariuzza, R. A. (2011). Affinity maturation of human CD4 by yeast surface display and crystal structure of a CD4-HLA-DR1 complex. *Proceedings of the Nat. Acad. Sci. United States of America*. 108 (38): 15960–15965.
- Westover, J.B.;** Sweeten, T.L.; Benson, M.; Bray-Ward, P.; Anthony, R. and Torres, A.R. (2011). Immune Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. Open access peer-reviewed chapter. August 17th 2011.
- Wieczorek, M.;** Abualrous, E.T.; Sticht, J.; Alvaro-Benito, M.; Sebastian, S.; Noe, F. and Freund, C. (2017). Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front. Immunol.*, 8: 292.
- Willis, M.S.;** Southern, P. and Latimer, J. (2002). *Toxoplasma* infection: making the best use of laboratory tests. *Infect. Med.*, 19:522-532.
- Wilson, D. C.;** Matthews, S. and Yap, G.S. (2008). IL-12 signaling drives CD8⁺ T cell IFN- γ production and differentiation of KLRG1⁺ effector subpopulations during *Toxoplasma gondii* Infection. *J. Immunol.*, 180: 5935-5945.
- Yacoub, A.A.;** Bakr, S.; Hameed, A.M.; Al-Thamery, A.A. and Fartoci, M.J. (2006). Seroepidemiology of selected zoonotic infections in Basra region of Iraq. *East. Mediter. Health J.*, 12:112-118.
- Yao, Y.;** Liu, M.; Ren, C.; Shen, J. and Yongsheng, J. (2017). Exogenous tumor necrosis factor- α could induce egress of *Toxoplasma gondii* from human foreskin fibroblast cells. *J. Parasitol.*, 24: 45.
- Yarovinsky, F.** (2014). Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. *Nat. Rev. Immunol.*, 14:109-121.
- Yolken, R.;** Torrey, E.F. and Dickerson, F. (2013). *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol.* 31(11):706-15.
- Zalzala, H.H.**(2013). Molecular analysis of class II HLA-DRB polymorphism. *Iraqi Postgrad. Med. J.*, 12:760-764.

- Zhang, X.;** Zhiyong, X.M.; Liu, H.; Jia, L.; Meng, Z.; Broering, R.; Yang, D.; Schlaak, J.F.; Roggendorf, M. and Lu, M. (2012). Role of Toll-like receptor 2 in the immune response against hepadnaviral infection. *J. Hepatol.* 57(3):522-528.
- Zhao, M.;** Zhang, R.; Xu, X.; Liu, Y.; Zhang, H.; Zhai, X. and Hu, X. (2013). IL-10 reduces levels of apoptosis in *Toxoplasma gondii* infected trophoblasts. *PLoS ONE*, 8(2): e56455.
- Zhou, P.;** Chen, Z.; Long, L. H.; Zheng, H.; He, S.; Lin, R.Q. and Zhu, X. Q. (2011). *Toxoplasma gondii* infection in humans in China. *Parasit Vectors*, 4: 165.

ملحق (1)

استمارة جمع المعلومات

الاسم:

الجنس:

العمر:

العرق:

عنوان السكن:

الحالة الزوجية:

هل انت حامل:

مدة الحمل:

هل هناك اسقاطات سابقة:

عدد الاسقاطات:

هل لديك امراض مزمنة:

هل لديك امراض وراثية:

هل يوجد حيوانات اليفة داخل المنزل:

Summary

This study has been conducted, during the period from March 2017 to September 2018, in order to investigate some epidemiological, immunological, and genetic aspects in the pregnant women who had abortion and were infected with *Toxoplasma gondii* in comparison with the first control group (pregnant women without abortion) and with the second control group (non-pregnant and non-aborted women) who live in Erbil and Diyala Provinces. The study samples were collected from women coming to Al-Batoul Teaching Hospital for Maternity in Diyala Province, Erbil Maternity Teaching Hospital, the Central Laboratory in Erbil and some private laboratories, and included the collection of 400 blood samples from women in each Province. The sera were separated for the purpose of detection of anti- *T.gondii* antibodies using the Cobas e 411 device for this purpose. The levels of the three selected cytokines “IFN- γ ” “TNF- α ” and “IL-10” were determined by the “Enzyme-linked Immunosorbent Assay” (ELISA).

The results of the present study showed that the percentage of the seropositivity of the anti-*T. gondii* IgG antibody in the sera of the aborted pregnant women who live in Erbil Province was (26.8%) while it was (15.5%) in pregnant women who had abortion and live in Diyala Province and the statistical analysis showed, a significant difference ($P=0.0001$) between the two groups. As for the Odds Ratio, it was (1.99) (meaning that the aborted pregnant women living in Erbil Province were more susceptible to the chronic infection with *T.gondii* than their counterparts in Diyala Province, at a rate close to two times). As for the comparison regarding the seropositivity of (IgM) antibody, the statistical analysis did not show a significant difference ($P = 0.0801$) between pregnant women who had abortions from the two provinces, as the percentage of this antibody for aborted pregnant women who live in Erbil province was 2.75%, while it was 1.0% for the aborted pregnant women who live in Diyala province.

In addition, the results of the current study showed for the first time that the Aborted pregnant women living in Erbil Province who were seropositive for *T.gondii* had significantly higher ($P< 0.05-0.001$) levels of IFN- γ , TNF- α , and IL-10 when were compared with the healthy women in the control groups. In contrast, no significant differences have been observed in the concentrations of “IL-10” and “TNF- α ” in the sera of the aborted pregnant women living in Diyala Province who were seropositive for *T.gondii* in comparison with the

healthy women in the control groups. Concerning the concentrations of IFN- γ , the results showed that there was a significant increment in the sera of the aborted pregnant women who were seropositive for *T. gondii* in comparison with the women in the first control group ($P= 0.027$), while the comparison with the second control group showed a marginal significant difference ($P= 0.053$). Moreover, the concentration of IFN- γ in the sera of the aborted pregnant women who were seropositive for *T.gondii* living in Erbil Province was significantly higher ($P= 0.0193$) than that in their counterparts living in Diyala Province, while no significant differences have been observed in the levels of both “IL-10” and “TNF- α ”.

Regarding the alleles of the Human Leukocyte Antigen class II (HLA-II), the results of the current study showed that the most common alleles among women in Diyala and Erbil Provinces in groups of pregnant women who had abortions and showed seropositivity for the infection with *T. gondii* were: the HLA-DQA1 (01) allele and alleles HLA-DRB1 (DRB3) and the allele HLA-DRB1 (DRB5). This may indicate the association of these alleles with the susceptibility of infection with *T.gondii*. In addition, the results of this study indicated that the most common allele in the group of pregnant women who were seropositive for the infection with *T.gondii* and live in Erbil Province was the allele HLA-DQB1(02:01) while in their counterparts who live in Diyala Province, the HLA-DQB1(05) was the commonest allele. Moreover, there was another allele with high frequency in the last group, which was the HLA-DRB1 (04:05) allele, indicating the variation in genetic factors that correlate with susceptibility to toxoplasmosis between women in the two provinces.

The results also indicated the presence of alleles which were more common in the two control groups, and as follow: the most common alleles in the women of the first and second control groups live in Diyala Province were “HLA-DQA1” (03:01), “HLA-DQB1” (03:02) and “HLA-DRB1” (DRB4) alleles for the first control group and the “HLA-DQ1” (03), “HLA-DQB1” (02:01), “HLA-DRB1” (DRB4), and “HLA-DRB1” (03) alleles for the second control group. As for the control groups in Erbil Province, the results showed that the alleles that appeared more frequently were: the “HLA-DQB1” (08) and “HLA-DRB1” (15: 50) alleles for the first control group and the “HLA-DQA1” (05) and “HLA-DQB1” (3: 1) alleles for the second control group. The results also showed that the two alleles, “HLA-DQB1” and “DRB1” (02:01, DRB4) have the ability to stimulate the infection with *T.gondii* in the study group of

Erbil Province and the same alleles provide protection for the control groups of Diyala Province. It was also observed that the “HLA-DQB1” (05) allele has the ability to stimulate the infection with this parasite in the study group of Diyala Province, while the “HLA-DQA1” (05) allele provided protection for the control group from Erbil province.

Finally, the results of the current study showed significant differences between the aborted pregnant women from Diyala Province when compared with their counterparts from Erbil Province in terms of the concentration of interferon gamma (IFN- γ) and its correlation with the individual patterns regarding the similarity of alleles (HLA-DQA1, DQB1, DRB1, DPA1, DPB1) between the two study groups, and no significant differences were observed in the concentrations of interleukin 10 (IL-10) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) between these groups. In contrast, significant differences were observed in the concentrations of interleukin 10, tumor necrosis factor α , and the interferon gamma and their correlation with the individual pattern in terms of the similarity of allele HLA-DPA1(02:01) between the two study groups. The results also showed that there were different alleles that appeared in the study group from Diyala Province, but did not appear in their counterparts from Erbil Province.

**Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Diyala University, College of Education
for Pure Sciences /Department of Biology**



**A comparative study the correlation between the
major histocompatibility complex class II alleles,
susceptibility and immune response to the
toxoplasmosis in Erbil and Diyala Provinces /
Iraq.**

This thesis is submitted to the Council of the College of
Education for Pure Sciences, Diyala University in partial
fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of
Philosophy in Biology

By

Zina Abdul-Munam Abdul-Razaq Al-Dorry

B.Sc. in Biology (2001)/Baghdad University
M.Sc. in Biology (2014)/Diyala University

Supervisors

**Prof. Dr.
Abdul-Lateef Molan**

**Prof. Dr.
Nagham Yaseen Al-Bayati**

Nov. 2020 A.D.

Rabi Al-Awwal 1442 A.H.