مجلة العلوم الحديثة والتراثية ، 2016 ، 4 (3) : 572 – 585 .
http://www.jmsh.eu

تقدير مستوى بعض الحركيات الخلوية في مرضى جروح ما بعد الحرق في مدينة بغداد

منى شكري محمود* و زينب ثامر شويت
قسم علوم الحياة / كلية التربية (ابن الهيثم) / جامعة بغداد / العراق.
***Corresponding author: mshmukri@gmail.com**

الخلاصة

هدفت هذه الدراسة الكشف عن مستويات الحركيات الخلوية Interleukin-10 (IL-10) و Interleukin-17A (IL-17A) و Interferon-γ (IFN- γ) و Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) و Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α)) في مصل المصابين بجروح مابعد الحرق وامكانية الاعتماد على مستوياتها لتقييم حالة المصابين . شملت عينة الدراسة 43 مصابا بجروح مابعد الحرق ، وسحب الدم الوريدي منهم بعد اليوم الاول واليوم الخامس من الاصابة بالحرق . كما شملت الدراسة 50 شخصا من الاصحاء يمثلون مجموعة السيطرة. قدرت مستويات الحركيات الخلوية باستخدام تقنية الاليزا (ELISA). اظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي في مستويات كل من IL-10 و MCP-1 و TNF-α في مصل المصابين بالحروق مقارنة مع مستوياتها في مجموعة السيطرة ، بينما كان هنالك ارتفاع معنوي في مستوى IL-17A في مصل المصابين بالحروق بعد اليوم الاول واليوم الخامس من الاصابة بالحرق مقارنة مع مستواه في مجموعة السيطرة ، كما بينت النتائج عدم وجود اختلافات نوعية في مستوى IFN-γ مابين المصابين بالحروق ومجموعة السيطرة. نستنتج من هذه الدراسة وجود انخفاض في الاستجابة المناعية لدى المصابين بجروح ما بعد الحرق بسبب انخفاض مستويات IL-10 و MCP-1 و TNF-α كما يمكن ان نستدل على حصول استجابة التهابية جهازية Systemic Inflammatory Response (SIR) ناتجة من ارتفاع مستوى IL-17A والذي من المحتمل ان يعكس تضرر عدة اعضاء بسبب الاصابة بالحروق.

Evaluation the levels of some cytokines in patients with post burn injuries in Baghdad

Muna Shukri Muhmood and Zainab Thammer Al-Asady
Dep. of Biology, College of Education(Ibn-Al-Haitham), University of Baghdad, Iraq.
***Corresponding author: mshmukri@gmail.com**

Abstract

The aim of this study was to investigate the levels of cytokines Interleukin-10 (IL-10), interleukin-17A (IL-17A), interferon-γ (IFN-γ), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor-α (TNF-α)) in the serum of patients with post burn injuries and to evaluate the status of patients. forty three patients with post burn injuries were included in this research ,from first day and fifth day of burn the venous blood was collected , the study included also fifty persons represented healthy people (control). cytokines levels were investigated by ELISA technique, the results showed significant decrease in the levels of IL-10, MCP-1 and TNF-α in patients serum comparing with control, while there is significant increase in the level of IL-17A in the serum of patients after first and fifth day of burn comparing with control, and there is no significant differences in the level of IFN-γ between patients

and control. The conclusion of this study, there is decline in the immune response in patients with burn because the low levels of TNF-α, IL-10 and MCP-1, and there is systemic inflammatory response (SIR) resulted from the elevation in the level of IL-17A which may be reflect the damage in many organs.

المقدمة

تحث الجروح الناتجة من الحرق سلسلة من التغيرات في الاستجابة المناعية فعند حصول الحرق تبدأ سلسلة من التفاعلات الالتهابية الموضعية والجهازية التي تؤدي الى فقدان بعض الاعضاء لوظائفها ومن ثم موت الاشخاص المصابين (1 و 2 و 3) . فضلا عن ملايين حالات العجز الدائم والمشاكل الجمالية (4) ، فعند حصول الاستجابة المناعية لابد ان يكون هنالك توازن مابين الحركيات قبل الالتهابية pro-inflammatory cytokines والحركيات المضادة للالتهاب Anti-inflammatory cytokines التي يتم اطلاقها خلال الاستجابة الالتهابية، الا ان هذا التوازن يعتمد على عدة عوامل منها شدة الاصابة والعدوى الجرثومية وعوامل فسلجية وجنس المصاب ووزن الجسم اضافة الى حالة الجهاز المناعي لدى الاشخاص المصابين بالحروق (5). ان اطالة الاستجابة الالتهابية الحاده تضعف عملية شفاء الجروح وذلك بسبب عمليات مسخ البروتين (6) وفقدان سلامة الغشاء البلازمي للخلايا وتفعيل بروتينات النظام المتمم complement system واطلاق وسائط موضعية من قبل الخلايا الالتهابية مثل الجذور الحرة لمركبات الاوكسجين والنتروجين والهستامين (7) ، ان كل هذه الاحداث تسهل العدوى الجرثومية عن طريق اضعاف وظيفة خلايا الدم البيض ووجود البكتريا المقاومة للعقاقير (8) ويؤدي ذلك الى نشوء الاستجابة الالتهابية الجهازية SIR التي تسبب فشل وظيفي في عدد من الاعضاء مما يؤدي بالنتيجة النهائية الى الموت وهذا ما يحصل في حالة الحروق الشديدة (9) . تشمل الوسائط التي تتوسط التفاعلات الالتهابية في الجروح ما بعد الحرق حركيات خلوية قبل الالتهابية (IL-12 , 1L-6 , IL-1 (IL-18, TNF- α ، حركيات التهابية خلوية وكيميائية (G-CSF ، GM-CSF ، GRO/KC ، MCP-1 ، MIP-1 Rantes Eotaxin) ، حركيات خلوية مضادة للالتهاب (IL-4 , IL-10 , IL-13) (5) ، اضافة الى وسائط اخرى مثل بروتينات النظام المتمم وجزيئات الالتصاق ووسائط دهنية Lipid mediators (10) . تعمل بعض هذه الوسائط على اكسدة الدهون lipid peroxidation وما ينتج عنها من تحطم الغشاء البلازمي للخلايا اذ لوحظ ان هنالك زيادة في عمليات ايض الدهون في الحيوانات التجريبية المصابة بالحروق (11)، ان العلاقة مابين كمية المواد الايضية المؤكسدة ومضادات الاكسدة التي تعمل على ازالة الجذور الحرة لها دور كبير في تضرر النسيج وما يعقبها من فشل الاعضاء في الحالات الشديدة من الجروح مابعد الحرق (12) . تعد خلايا البلاعم المنتج الاساس للوسائط قبل الالتهابية التي منها TNF- α لذا فان فقدان او عدم انتظام فعالية خلايا البلاعم يؤدي الى حصول خلل في انتاج هذا الوسيط والذي له دور اساسي في نشوء الاستجابة المناعية لكونه محفزا لإطلاق حركيات خلوية اخرى وعوامل خلطية التي تؤدي بالنتيجة الى تطور الاستجابة الالتهابية الموضعية والجهازية (13) ، كما ان له دور في حث الصدمة shock التي تترافق مع الجروح الحرارية والنتن sepsis (14). واشارت العديد من الدراسات الى حصول ارتفاع في مستويات TNF-α بعد الاصابة بالحرق (15) ، اذ لوحظ انه يرتفع بشكل ملحوظ خلال الاسابيع الثلاثة بعد الحرق مقارنة مع مجموعة السيطرة او الاشخاص الاصحاء (16) . كما اشارت العديد من الابحاث الى دور IL-10 في تطور النتن sepsis

في الجروح ما بعد الحرق في الحيوانات التجريبية باعتباره مثبط للاستجابة المناعية (17) ، كما لوحظ ان انتاج IL-10 من قبل الخلايا الوحيدة في الدم المحيطي للمصابين بالجروح الحرارية يكون عاليا في الفترة المحصورة بين (7-14) يوم بعد الحرق مقارنة مع مجموعة السيطرة (18)، لقد اشارت بعض الدراسات الى دور IL-17A في الاشخاص المصابين بجروح ما بعد الحرق اذ وجد انه يحفز الاستجابة الالتهابية ضد الاصابة بفطريات *candida albicans* ، حيث وجد ان قلة انتاج IL-17A تزيد من احتمالية الاصابة بهذا النوع من الفطريات في مرضى الحروق الشديدة (19) . كما ان له دور بخفض الاصابة بعجز القلب التي يمكن ان تحصل بعد الاصابة بالحروق (1 و 2) كما اجريت بعض الابحاث على الاطفال المصابين بالحروق اذ وجد لديهم عدم تأثر IFN– γ بحجم الحرق (20) وان مستواه لا يتأثر بعد الإصابة بالحروق (21) ، بينما وجد انه يكون بمستويات عالية في الفئران المصابة بالحروق كاملة السمك مقارنة مع تلك المصابة بحروق جزئية السمك (22) وقد اشارت العديد من الدراسات الى حصول ارتفاع ملحوظ في مستوياتMCP-1 في الجروح الكبيرة (23) ، كما لوحظ انه يحصل انتاج له بعد 12 ساعة من الحرق في الخلايا المنماة في المزارع النسيجية، وفي دراسات اجريت على الحيوانات المختبرية ومنها الفئران وجد ان مستوياته ترتفع في المصل بعد 2-24 ساعة بعد الحرق، كما انه يؤدي دورا مهما بتحفيز استجابة خلايا Th_2 اذ اشارت الابحاث الى ان فقدان MCP -1 يضعف استجابة خلايا Th_2 و له دور بتطور الاستجابة الالتهابية الجهازية في مرضى الحروق الحرارية (9) . وفي ضوء كل ما تقدم هدفت هذه الدراسة الى قياس مستويات بعض الحركيات الخلوية ومدى تأثرها بالجروح ما بعد الحرق في مصل المصابين بالحروق في مدينة بغداد وامكانية الاعتماد على احد هذه الحركيات للتنبؤ بتطور حالة المصابين بالحروق .

المواد وطرق العمل

شملت عينة الدراسة 93 شخصا بين ذكور واناث تراوحت اعمارهم من (14-56) والذين قسموا الى مجموعتين ، المجموعة الاولى شملت 43 شخصا مصابين بجروح مابعد الحرق وتراوحت نسبة الحرق لديهم بين (10-100)% ، اما المجموعة الثانية فشملت 50 شخصا يمثلون مجموعة الاصحاء (السيطرة) . سحب 5 مل من الدم الوريدي وفصل المصل منه لغرض قياس مستوى الحركيات الخلوية بعد اليوم الاول من الحرق وبعد اليوم الخامس من الحرق واستخدمت تقنية الاليزا Enzyme Linked Immuno Sorbant (ELISA) Assay لتقدير مستوى الحركيات الخلوية في مصل الاشخاص المصابين بجروح ما بعد الحرق ومصل مجموعة السيطرة، حسبت مستويات الحركيات الخلوية استنادا الى طريقة العمل المرفقة مع العدة المخصصة لكل حركي خلوي ، والمجهزة من شركة PeproTech. استخدم البرنامج الاحصائي SAS-Statistical Analysis System (2012) في تحليل نتائج مستويات الحركيات الخلوية وفق تصميم عشوائي كامل (CRD) (24) ، وقورنت الفروق المعنوية باختبار Duncan's (1955) متعدد المديات (25).

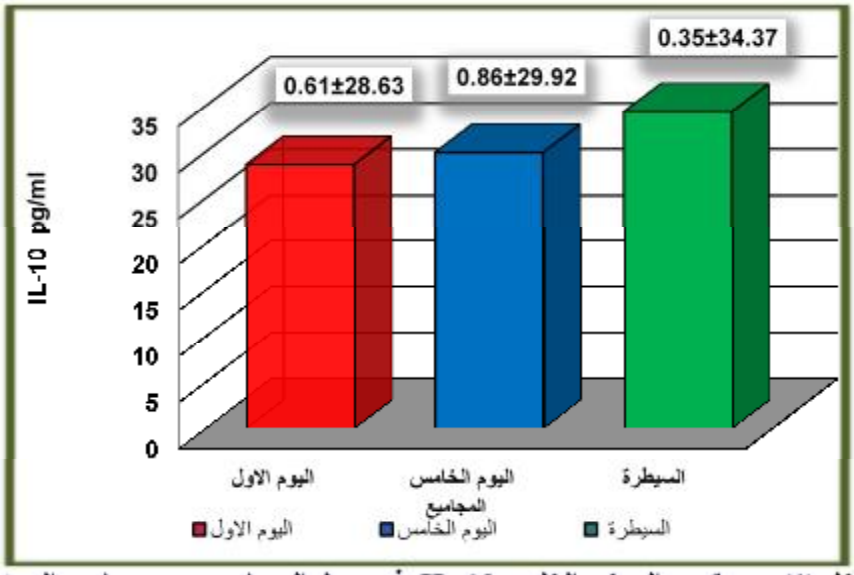
النتائج والمناقشة

شملت عينة الدراسة 43 مصابا بجروح ما بعد الحرق مختلفين من حيث العمر والجنس اضافة الى مصابين بقوا على قيد الحياة (survived) واخرين توفوا (non-survived) نتيجة لاصابتهم بالحروق ، كما شملت عينة الدراسة اشخاصا اصحاء بلغ عددهم 50 شخصا ليمثلوا مجموعة السيطرة (جدول 1).

جدول (1): توزيع المصابين بجروح ما بعد الحرق من حيث العمر والجنس والباقين على قيد الحياة والمتوفين اضافة الى مجموعة الاصحاء في الدراسة الحالية.

جنس المرضى وحالتهم / العمر			الجنس Gender		حالة المرضى	
			عدد الذكور Male	عدد الاناث Female	الباقين على قيد الحياة Survive	المتوفين Non-Survive
العمر Age	المصابين TBSA (10-100)%	(50-14) سنة	17	26	30	13
	الاصحاء	(56-20) سنة	27	23	----------	----------

تحث الجروح الحرارية الاستجابة الالتهابية التي تمتاز بتنشيط جميع المسالك الالتهابية وعدم انتظام المناعة التي تتوسطها الخلايا وتغيير وسائط الاستجابة المناعية ومنها الحركيات الخلوية وعوامل النمو والحركيات الكيميائية اضافة الى مجاميع الخلايا التي تتوسط الاستجابة الالتهابية ، وفي حالات الحروق الشديدة فانها تحث على الوصول الى حالة التثبيط المناعي والتي ينتج عنها النتن Sepsis وفشل في وضائف العديد من الاعضاء والذي يعد السبب الرئيسي لوفاة المصابين بالحروق (26) . اظهرت نتائج الحركي الخلوي IL-10 وجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.01$) في مستواه في مصل الاشخاص المصابين بالحروق مقارنة مع مستواه في مصل الاصحاء ، اذ بلغت مستوياته بعد اليوم الاول من الحرق (28.63 ± 0.61) بيكوغرام / مل وبعد خمسة ايام من الحرق (29.92 ± 0.86) بيكوغرام / مل ، بينما كان مستواه في مصل الاصحاء (34.37 ± 0.35) بيكوغرام /مل ، وبينت النتائج عدم وجود فرق معنوي تحت مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) في مستويات هذا الحركي الخلوي في مصل الاشخاص المصابين بالحروق بعد اليوم الاول واليوم الخامس من الحرق (شكل -1). واتفقت هذه النتيجة مع بعض الدراسات (23 و 27) ، بينما لم تتفق هذه النتيجة مع دراسات اخرى (28 و 29) وبينت دراسات اخرى إن مستويات الحركيات الخلوية تتأثر بالفترة الزمنة بعد الحرق، اذ لوحظ ارتفاع مستويات IL-10 بعد اليوم الاول من الحرق (30) بينما اشارت دراسات اخرى الى ان مستوياته تزداد بعد اليوم الثالث والسابع وحتى بعد اسبوعين من الاصابة بالحرق (31) ، الا ان في الدراسة الحالية لم تظهر النتائج اي فرق معنوي في مستوى IL-10 مابين اليوم الاول واليوم الخامس بعد الحرق .



شكل (1) : مستوى الحركي الخلوي IL-10 في مصل المصابين بجروح ما بعد الحرق بعد اليوم الاول و اليوم الخامس من الاصابة بالحرق مقارنة مع مستواه في مجموعة الاشخاص الاصحاء (السيطرة) .

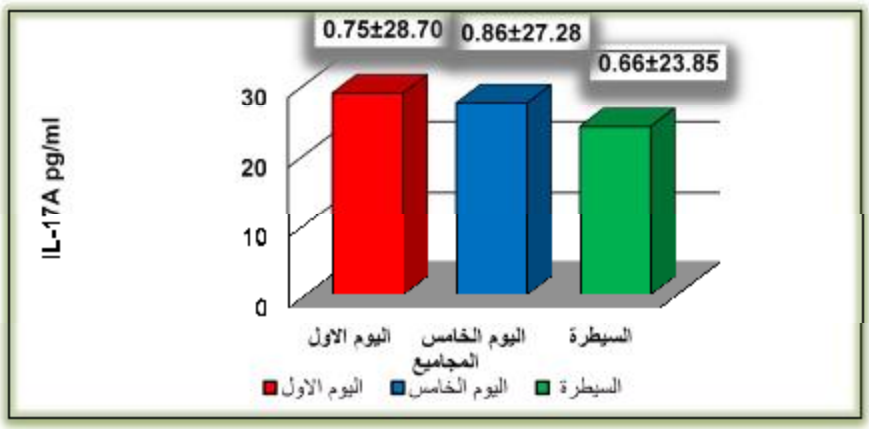
اشارت الدراسات السابقة الى ان مستوى IL-10 في مصل المصابين بالحروق الذين بقوا على قيد الحياة هو اقل من مستواه في مصل المصابين الذين فارقوا الحياة وتطورت لديهم حالة النتن (28 و 32) ، بينما اظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فرق معنوي في مستوى IL-10 مابين هاتين المجموعتين (جدول -2) وبالتالي لا يمكن الاعتماد عليه للدلالة على شدة الحالة المرضية لدا المصابين او كدلالة على حصول النتن لديهم ، ان مصدر IL-10 هي خلايا Th2 وخلايا $M_2M\phi$ وخلايا PMN -11 وخلايا Treg (33) ، ويعد من الحركيات المضادة للالتهاب والمعدلة للاستجابة المناعية immunomodulator التي تنظم الاستجابة المناعية اذ يمتاز بفعاليته الحيوية المتمثلة بإنهاء الاستجابة الالتهابية وتنظيم تمايز وتكاثر العديد من الخلايا المناعية منها الخلايا اللمفاوية من نوع BوT وكذلك NK وخلايا APC_S والخلايا البدينة والخلايا الحبيبية (34 و 35) .

جدول (2): مستويات الحركيات الخلوية في مصل الاشخاص المصابين بالحروق الذين بقواعلى قيد الحياة والمتوفين منهم .

الحركيات الخلويـة	IL-10		IL-17A		IFN- γ		MCP-1		TNF-α	
عدد الايام / حالة المصابين	اليوم الاول	اليوم الخامس	اليوم الاول	اليوم الخامس	اليوم الاول	اليوم الخامس	اليوم الاول	اليوم الخامس	اليوم الاول	اليوم الخامس
الاشخاص الذين بقوا على قيد الحياة (Survive)	28.13 ± 0.71	29.67 ± 1.19	29.28 ± 1.03	27.81 ± 1.20	**14.46* ± 0.27**	14.03 ± 0.21	11.52 ± 0.41	18.30 ± 0.86	**12.89* ± 0.31**	20.64 ± 0.93
الاشخاص الذين توفوا بعد حرق	30.16 ± 1.30	28.74 ± 1.21	27.87 ± 1.06	25.50 ± 1.20	13.50 ± 0.23	14.21 ± 0.33	10.88 ± 0.40	20.05 ± 1.02	11.77 ± 0.44	24.91 ± 2.03

*وجود فرق معنوي تحت مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$).

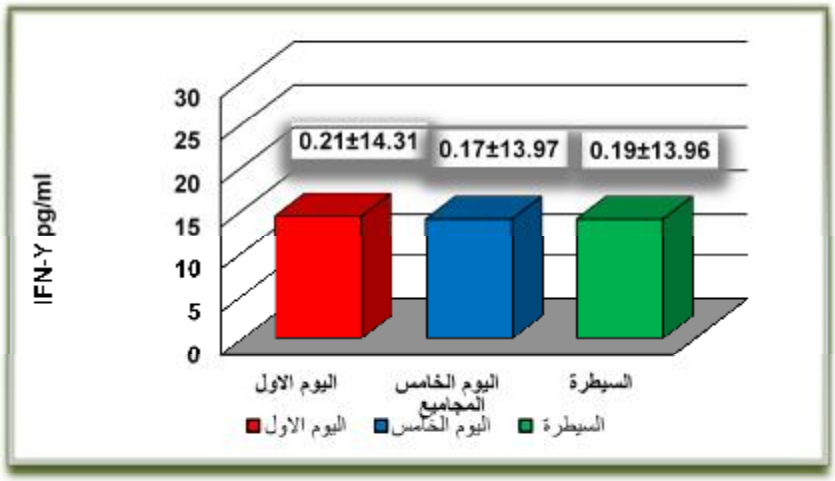
اما نتائج الحركي الخلوي IL–17A فقد لوحظ وجود ارتفاع معنوي ($p \leq 0.01$) في مستواه في مصل الاشخاص المصابين بالحروق بعد اليوم الاول وكذلك بعد خمسة ايام من الاصابة بالحرق ، إذ بلغ مستواه (28.70 ±0.75 ، 27.28 ±0.86) بيكوغرام /مل على التوالي مقارنة مع مستواه في مجموعة الاصحاء (23.85 ± 0.66) بيكوغرام /مل (شكل 2) ، كما بينت النتائج عدم وجود فرق معنوي في مستوياته مابين اليوم الاول واليوم الخامس من الحرق . واتفقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسات اخرى ، اذ اشار Finnerty (27) الى وجود زيادة في مستوى IL-17A بعد الاصابة بالجروح ما بعد الحرق عند الاطفال وكذلك في الحيوانات التجريبية مثل الفئران وهذا ما يؤكد الدور المهم لهذا العامل في الاستجابة الالتهابية التي تنشأ بعد الحرق .



شكل (2): مستوى الحركي الخلوي IL-17A في مصل المصابين بجروح ما بعد الحرق بعد اليوم الاول و اليوم الخامس من الاصابة بالحرق مقارنة مع مستواه في مجموعة الاشخاص الاصحاء (السيطرة) .

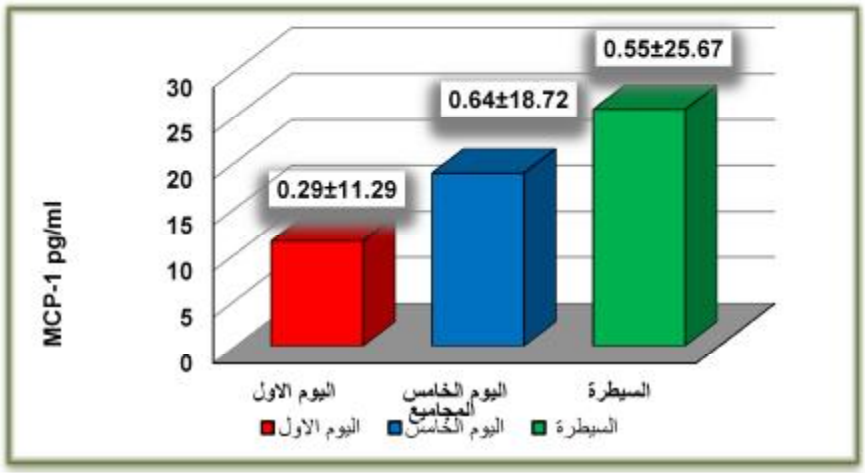
كما اوضحت نتائج الدراسة الحالية بعدم وجود فرق معنوي في مستوى IL-17A بين المصابين بالحروق الذين بقوا على قيد الحياة واخرين فارقوا الحياة سواء بعد اليوم الاول او بعد اليوم الخامس من الاصابة بالحرق (جدول 2) . يعد IL-17 من اهم الجزيئات التي تنتجها خلايا Th-17، اذ يعمل هذا الحركي الخلوي على تحفيز بعض الخلايا مثل الخلايا البطانية Endothelial Cells والخلايا الظهارية Epithelial Cells وخلايا البلاعم لانتاج الوسائط قبل الالتهابية المختلفة منها IL-6 وIL-23 (36) ، واشارت العديد من الدراسات ان هنالك ارتفاع في مستوى IL-17A في مرضى التهاب القولون وكذلك في مرضى سرطان الثدي (37 و 38 و 39) لذا فان زيادة انتاج IL-17A في الدراسة الحالية يمكن ان يعطي مؤشرا على حصول استجابة التهابية جهازية والتي من المحتمل ان تشمل عدة اعضاء منها الطحال والكبد والقناة الهضمية عند الاشخاص المصابين بالحروق، وتضرر هذه الاعضاء نتيجة لحصول هذه الاستجابة اذ اثبتت الدراسات المناعية الكيميائية النسيجية ان المستويات العالية للحركي IL-17A تم الكشف عنها في المواقع الاكثر تضررا في النسج المختلفة (37) وهذا ما يدل على الدور الممرض لهذا العامل والذي يمكن الاعتماد عليه كدلالة على حصول استجابة التهابية جهازية بعد الاصابة بالحروق. كما بينت نتائج الحركي الخلوي IFN–γ والموضحة في الشكل (3) عدم وجود فرق معنوي تحت مستوى احتمالية ($p \leq 0.01$) في مستواه في مصل المصابين بالحروق بعد اليوم الاول واليوم الخامس من الحرق مقارنة مع مستواه في مصل الاصحاء إذ بلغت مستوياته (14.31±0.21 ، 13.97±0.17 ،

0.19±13.96) بيكوغرام/ مل على التوالي كما لوحظ عدم وجود فرق معنوي تحت مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) في مستوياته مابين اليوم الاول واليوم الخامس بعد الاصابة بالحرق .



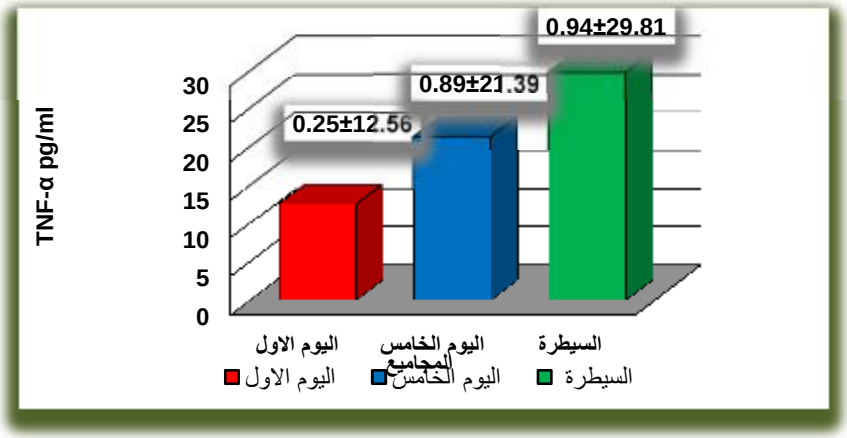
شكل(3): مستوى الحركي الخلوي IFN- γ في مصل المصابين بجروح ما بعد الحرق بعد اليوم الاول واليوم الخامس من الاصابة بالحرق مقارنة مع مستواه في مجموعة الاشخاص الاصحاء (السيطرة).

إلا إن مستواه ارتفع بشكل معنوي في مصل المصابين الذين بقوا على قيد الحياة مقارنة مع مستواه في مصل المصابين الذين توفوا (جدول 2) ، اذ يعد هذا الحركي الخلوي من العوامل التي تحفز الاستجابة الدفاعية في الجسم وتحفز خلايا البلاعم ضد الاصابات الممرضة (40) وهذا ما يفسر ارتفاع مستواه في مصل المصابين الذين بقوا على قيد الحياة بسبب مقاومة جهازهم الدفاعي للممرضات التي قد تصيب الجسم بعد الحرق وتسبب حصول النتن ثم الموت . اما شكل (4) فقد بين وجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.01$) في مستوى MCP-1 في مصل المصابين بالحروق بعد اليوم الاول وبعد اليوم الخامس من الحرق اذ بلغت مستوياته (0.29±11.29 ، 0.64±18.72) بيكوغرام/مل على التوالي مقارنة مع مستواه في مصل الاصحاء (0.55± 25.67) بيكوغرام / مل ، كما وجد إن هنالك فرقا معنويا في مستواه في مصل المصابين بالحروق بعد اليوم الاول واليوم الخامس من الاصابة بالحرق.



شكل (4): مستوى الحركي الكيميائي MCP-1 في مصل المصابين بجروح ما بعد الحرق بعد اليوم الاول واليوم الخامس من الاصابة بالحرق مقارنة مع مستواه في مجموعة الاشخاص الاصحاء (السيطرة).

اما مستوياته مابين المصابين الذين بقوا على قيد الحياة والذين توفوا فلا يوجد فرق معنوي في مستوياتــه بين هاتين المجموعتيــن (جدول 2)، وقد اتفقت هذه النتيجة مع نتائج الدراسات السابقة التي اشارت الى انخفاض مستواه بعد الاصابة بالحرق (23 و 41) ، بينما لم تتفق مع دراسات اخرى التي اشارت الى ارتفاع مستواه في مصل المصابين بالحروق مقارنة مع الاصحاء (40) ، كما بينت دراسات اخرى الى حصول ارتفاع في مستواه عند المصابين الذين فارقوا الحياة (29) بينما لم تتفق هذه الدراسة مع نتيجة الدراسة الحالية . وقد اشارت الدراسات الى حصول انتاج له بعد 12 ساعة من الاصابة بالحرق وان مستوياته تبدأ بالارتفاع بعد (2-24) ساعة من الحرق (9) لذا فمن المحتمل إن مستوياته تبدأ بالارتفاع تدريجيا بمرور الوقت ، حيث وجد في هذه الدراسة إن مستواه بعد اليوم الخامس من الحرق مرتفع وبشكل معنوي مع مستواه بعد اليوم الاول . يوضح شكل (5) مستوى الحركي الخلوي TNF–α اذ لوحظ حصول انخفاض معنوي في مستواه في مصل المصابين بالحروق بعد اليوم الاول وبعد اليوم الخامس من الاصابة بالحرق مقارنة مع مستواه في مصل الاصحاء إذ بلغت مستوياته (0.25±12.56 ، 0.89±21.39 ، 0.94±29.81) بيكوغرام /مل على التوالي، كما ان مستواه بعد خمسة أيام من الحرق ارتفع بشكل معنوي ($P\leq 0.01$) مقارنة مع مستواه بعد اليوم الاول من الاصابة بالحرق .



شكل (5): مستوى الحركي الخلوي TNF-α في مصل المصابين بجروح ما بعد الحرق بعد اليوم الاول و اليوم الخامس من الاصابة بالحرق مقارنة مع مستواه في مجموعة الاشخاص الاصحاء (السيطرة) .

كما إن مستواه كان مرتفعا بشكل معنوي في مصل المصابين الذين بقوا على قيد الحياة مقارنة مع المصابين الذين توفوا وذلك بعد اليوم الاول من الاصابة بالحرق بينما مستواه ارتفع ارتفاعا غير معنويا في مصل المصابين الذين فارقوا الحياة مقارنة مع الذين بقوا على قيد الحياة وذلك بعد اليوم الخامس من الحرق (جدول 2). إن الانخفاض في مستوى TNF-α الذي لوحظ في هذه الدراسة يمكن أن يكون بسبب تأثير الحرق مباشرةً على خلايا البلاعم والعدلات الموضعية او المتواجدة في مجرى الدم مما يؤدي الى موتها او حصول اضطراب في وظيفتها وبالتالي يحصل خلل في انتاجها للحركيات ومنها TNF-α (12) ، كما إن ارتفاع مستواه في مصل المصابين الذين بقوا على قيد الحياة يشير الى تنشيط الاستجابة المناعية بواسطة الحركيات قبل الالتهابية ومنها TNF-α لمقاومة الاصابات البكتيرية والفطرية التي تؤدي الى حصول النتن ووفاة المصابين . إلا إن دراسات اخرى اشارت الى إن مستويات TNF-α ترتفع عند المصابين الذين تطورت لديهم حالة النتن والتي تترافق مع حالات الوفاة كما إن مستواه يكون مرتفعا مهما كانت درجة النتن الشديدة منها والمتوسطة (28) . كما اشارت

ابحاث اخرى إن مستويات TNF-α ترتفع مع تعقد حالة الحروق وزيادة شدتها بغض النظر عن وجود او انعدام الاصابة الجرثومية (42) . من خلال ملاحظة الدراسات السابقة ونتائج الدراسة الحالية نلاحظ وجود تقلب وتداخل في مستويات الحركيات الخلوية في مصل المصابين بالحروق وكذلك تداخل مستويات هذه الحركيات مع الاشخاص الاصحاء وذلك لان عملية التعبير الجيني لهذه الحركيات تؤثر عليها عدة عوامل منها العمر ودرجة تعقد الحرق وتعداد خلايا الدم البيض (29) اضافة الى اصابة المرضى بالعدوى الجرثومية (16) كما ان مستويات هذه الحركيات تتأثر بالنظام الشبكي Net Work System والية التلقيم الراجع السلبي Negative Feed Back Mechanism التي تسيطر على اطلاق هذه الحركيات من خلال تأثيرها على بعضها البعض او تأثيرها على الخلايا المنتجة لها (43) ، ان السلوك المغاير للحركيات الخلوية يثبت ان لكل حركي خلوي دور مختلف في تعديل الاستجابة المناعية في الجروح مابعد الحرق وخاصة الشديدة منها، كما ان افراز هذه الحركيات يمكن ان يحث مباشرة بواسطة الحرق او بواسطة الوسائط الثانوية او من خلال الاشارات الناتجة من الاستجابة الالتهابية الجهازية اومن مشاكل اخرى مصاحبة للجروح ما بعد الحرق وخصوصا المعقدة منها ، لذا فمن الصعوبة التمييز بين هذه الاحتمالات المسؤولة عن هذا التقلب والتغاير في مستويات الحركيات الخلوية (29) تسبب الحروق اضطراب في وظيفة خلايا البلاعم وتثبط فعاليتها الالتهامية وتزيد من انتاجها للجذور الحرة والوسائط الدهنية التي تثبط بدورها وظيفة خلايا T اللمفاوية مما يؤدي الى حصول فشل مناعي وتطور النتن لدى المصابين وبالتالي فشل في عمل العديد من الاعضاء (12) ، وهذا ما يفسر الانخفاض في مستويات TNF-α و IL-10 الذي لوحظ في هذه الدراسة كما ان انخفاض مستوى MCP-1 حال دون وصول اعداد اضافية من خلايا البلاعم من مجرى الدم الى النسيج المتضرر وللتعويض عن وظيفة الخلايا الدفاعية الموضعية والتي من المحتمل انها تضررت بسبب الحرق . ان الاجهاد stress المتولد بسبب تكوين الجذور الحرة يؤثر في وظيفة العوامل الاستنساخية Transcriptional factors التي لها دور بتنشيط عمليات نقل الاشارة الخلوية اللازمة لعمليات استنساخ جينات الحركيات الخلوية (44) .

اوضحت نتائج معامل الارتباط بين الحركيات الخلوية قيد الدراسة والموضحة في جدول (3) وجود معامل ارتباط موجب بين الحركيات (IL-10 و MCP-1) و (IL-10 و TNF-α) و (IL-17A و INF-γ) ، (IFN-γ و TNF-α) و (MCP-1 و TNF-α) وكانت اعلى قيمه للارتباط الموجب بين الحركيات (IL-10 و TNF-α) اذ بلغت قيمته 0.32 تحت مستوى معنوي ($p \leq 0.01$) ، بينما ظهر معامل الارتباط سالبا بين الحركيات (IL-10 و IL-17A) و (IL-10 و IFN- γ) و (IL-17A و MCP-1) و (IL-17A و TNF-α) و (IFN-γ و MCP-1) واعلى قيمة للارتباط السالب بين الحركيات (IL-17A و MCP-1) (0.35 -) تحت مستوى احتمالية ($p \leq 0.01$). اوضحت نتائج الدراسات السابقة وجود معامل ارتباط موجب وقوى بين IL-17A و IFN- γ (29) وهذا يتفق مع نتيجة الدراسة الحالية بين هذين الحركيين الا ان معامل الارتباط بينهما ضعيفا. ان الارتفاع في مستوى IL-17A جاء مترافقا مع الانخفاض في مستوى IL-10 في هذه الدراسة وهذا واضح من معامل الارتباط السالب بينهما بسبب عدم تأثر مستوى IL-17A في هذه الدراسة لان IL-10 يؤثر على خلايا Th-17 ويثبط انتاجها للحركي IL-17A (45). كما ان المستويات العالية من IL-10 يثبط انتاج IFN-γ من خلال تأثيره على خلايا Th_1 (5) لذا فقد كانت نتيجة معامل الارتباط بينهما سالبة في هذه الدراسة نظرا لمستويات IL-10 المنخفضة. كما

اشارت الدراسات السابقة ان انتاج TNF–α يحفز خلايا Th_2 على انتاج IL -10، اذ توجد علاقة بين مستوى IL-10 ومستويات الحركيات قبل الالتهابية ومنها TNF–α (28) ، وهذا يتفق مع نتيجة الدراسة الحالية اذ كان معامل الارتباط بينهما موجب اذ حصل انخفاض في مستوى كل منهما في مصل المصابين بالحروق . وبينت البحوث التي اجريت على الحيوانات التجريبية ان ارتفاع MCP-1 يقابله انخفاض IL-10 (5) الا ان هذه النتيجة لا تتفق مع نتائج الدراسة الحالية اذ كان معامل الارتباط بينهما موجبا حيث حصل انخفاض في مستواهما في مصل المصابين بجروح ما بعد الحرق لان MCP-1 يحفز خلايا Th_2 ويحثها على اطلاق الحركيات الخلوية ومنها IL-10 (9) لذا فان انخفاض مستواه ترافق مع انخفاض مستوى IL-10 في هذه الدراسة. اما معامل الارتباط بين IL-17A و MCP-1 فكانت قيمته سالبة في هذه الدراسة وهذا لايتفق مع نتائج البحوث السابقة التي اشارت الى ان IL-17A يحفز الانتاج الموضعي للحركيات الكيميائية ومنها IL-8 و MCP-1 (46). وبهذا نجد ان IL-17A يزيد من حالة الامراضيه للمصابين بجروح ما بعد الحرق نظرا لدوره بتحفيز الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIR) ، كما يحث خلايا البلاعم على انتاج الحركيات والوسائط الالتهابية ومنها الجذور الحرة والوسائط الدهنية التي تحطم الخلايا وتؤثر على النسج المختلفة خلال الاستجابة الالتهابية (47) ، ان مستويات هذه الحركيات والعلاقة الترابطية فيما بينها تشير الى ان للحركيات قبل الالتهابية والحركيات المضادة للالتهاب لها دور في تطور الجروح ما بعد الحرق ، كما لا يتم افراز جميع الحركيات قبل الالتهابية في المصابين بالحروق مما يشير الى وجود نوع من الانظمة التي تسيطر وتوازن هذه الحركيات ، كما ان افراز هذه الحركيات يمكن ان يحث مباشرة بواسطة الحرق او بواسطة الوسائط الثانوية او من خلال الإشارة الناتجة من الاستجابة الالتهابية الجهازية اومن مشاكل اخرى مصاحبة للجروح ما بعد الحرق وخصوصا المعقدة منها ، لذا فمن الصعوبة التمييز بين هذه الاحتمالات المسؤولة عن هذا التقلب والتغاير في مستويات الحركيات الخلوية (29) .

جدول (3): معامل الارتباط Correlation Coefficient (r) بين الحركيات الخلوية قيد الدراسة.

الحركيات الخلوية	معامل الارتباط (r)	مستوى المعنوية p-value
IL-10 - IL-17	- 0.06	N.S.
IL-10 - IFN- γ	- 0.18	0.05
IL-10 - MCP-1	0.30	0.01
IL-10 - TNF-α	0.32	0.01
IL-17 - IFN- γ	0.23	0.01
IL-17 - MCP-1	- 0.35	0.01
IL-17 - TNF-α	- 0.29	0.01
IFN– γ - MCP -1	0.07	N.S.
IFN- γ - TNF-α	0.03	N.S.
MCP-1 - TNF-α	0.81	0.01

N.S. (Non-significant) غير معنوي.

الاستنتاجات

بالامكان الاعتماد على مستويات بعض الحركيات الخلوية كمعلمات تشخيصية للوقوف على شدة الامراضية Morbidity والتي قد تؤدي الى الوفاة، كذلك فان ارتفاع مستوى IL-17A وبشكل معنوي في مصل المصابين

بجروح ما بعد الحرق يعطي اشارة على وجود استجابة التهابية جهازية التي ينتج عنها التثبيط المناعي ، كذلك فان الانخفاض المعنوي في مستوى (IL-10 ، MCP-1 ، TNF-α) عند المصابين بالحروق مقارنة بالاصحاء دلالة على حصول التثبيط المناعي.

المصادر

1 Dahiya, P. 2009. Burns as a model of SIRS. Front Biosci., 14: 4962-4967.
2 Oppeltz, R.F.; Zhang, O.; Rani, M.; Sasaki, J.R. and Schwacha, M.G. 2010. Increased Expression of Cardiac IL-17 after burn. J. Inflamm., 7(38): 1-5.
3 Finnerty, C.C.; Ju, H.; Spratt, H.; Victor, S.; Jeschke, M.G.; Hegde, S.; Bhavnani, S.K.; Luxon, B.A.; Brasier, A.R. and Herndon, D.N. 2012. Proteomics improves the prediction of burns mortality: results from regression spline modeling. Clin. Transl. Sci., 5(3): 243-249.
4 Mock, C.; Peck, M.; Krug, E. and Haberal, M. 2009. Confronting the global burden of burns: a WHO plan and a challenge. Burns, 35(5): 615-617.
5 Orman, M.A.; Nguyen, T.T.; Ierapetritou, M.G.; Berthiaume, F. and Androulakis, L.P. 2011. Comparison of the Cytokine and Chemokine Dynamics of the Early Inflammatory Response in Models of Burn Injury and Infection. J. Cyto., 55(3): 362–371.
6 Albayrak, A.; Demiryilmaz, I.; Albayrak, Y.; Aylu, B.; Ozogul, B.; Cerrah, S. and Celik, M. 2013. The Role of Diminishing Appetite and Serum Nesfatin-1 Level in Patients with Burn Wound Infection. Iran Red Cres. Med. J., 15(5): 389-392.
7 Evers, L.H.; Bhavsar, D. and Mailander, P. 2010. The biology of burn injury. Exp. Dermatol., 19:777–783.
8 Barlow, Y. 1994. T lymphocytes and immunosuppression in the burned patient: a review. Burns, 20(6): 487-490.
9 Furukawa, K.; Kobayashi, M.; Herndon, D.N.; Pollard, R.B. and Suzuki, F. 2002. Appearance of Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) Early After Thermal Injury Role in the Subsequent Development of Burn-Associated Type 2 T-Cell Responses. Ann. Surg., 236(1): 112-119.
10 Han, T.; Lee, S.; Kwon, J.; Kwak, I. and Kim, K. 2004. The limited Immunomo-dulator effects of escharectomy on the Kinetics of endotoxin, cytokines, and adhesion moleculesin major burns. T & F health Sci., 13(4): 241-246.
11 Caballero, M.E.; Calunga, J.L.; Barber, E.; Cruz, E.; López-Saura, P. Boix, E. and Berlanga, J., 2000. Epidermal growth factor-mediated prevention of renal ischemia reperfusion injury. Biotecnol. Aplicada, 17: 161-165.
12 Cakir, B. and Yegen, B.C. 2004. Systemic Responses to Burn Injury. Turk. J. Med. Sci., 34: 215-226.
13 Abbas, A.K.; Lichtman, A.H. and Pillai, S. 2012. Cellular and Molecular Immunology. 7th ed., Elsevirer Saunders, USA.
14 Pham, T.N.; Cancio, L.C.and Gibran, N.S. 2008 American burn Association Practice Guidelines: Burn Shock Resuscitation. J. Burn. Care Res., 29(1): 257-266.
15 Abdel-Hafez, N.M.; Hassan, S.Y. and El-Metwally, T.H. 2007. A study on Biomarkers, Cytokinas, and Growth factors in Children With Burn Injuries. Ann. Burns & Fire Disasters, XX(2): 89-100.
16 Kim, H.S.; Kim, J.; Yim, H. and Kim, D. 2012. Changes in the levels of Interlukins 6,8, and 10,Tumor Necrosis Factor Alpha, and Granulocyte colony Stimulatory

Factor in Korean Burn Patients: Relation to Burn Size and Posburn Time. Ann. Lab. Med., 32: 339- 344.

17 Couper, K.N.; Blount, D.G.I.; and Riley, E.M. 2008. IL-10: The Master Regulator of Immunity to Infection. Immunol.,180: 5771-5777.

18 Lyons, A.; Kelly, J.L.; Rodick, M.L.; Mannick, J.A. and Lederer, J.A. 1997. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. Ann. Syrg., 226(4): 450-460.

19 Inatsu, A.; Kogiso, M.; Jeschke, M.G.; Asai, A.; Kobayashi, M.; Herndon, D.N. and Suzuki, F. 2011. Lack of Th17 Cell Generation in Patients with Severer Burn Injuries. J. Immunol., 187: 2155-2161.

20 Jeschke, M.G.; Mlcak, R.P.; Finnerty, C.C.; Norbury, W.B.; Gauglitz, G.G.; Kulp, G.A. and Herndon, D. 2007. Burn size determines the inflammatory and Hypermetaboli response. Crit. Care., 11(4): 1-11.

21 Mills, K.H.G. 2008.Induction,function and regulation of IL-17 producing T cells, Eur. J. Immunol., 38: 2636-2649.

22 Farina, J.A.; Rosique, M.J. and Rosique, R.G. 2013. Curbing Inflammation in burn patients. Int. J. Inflamm., : 1-9.

23 Davis, C.S.; Janus, S.E.; Mosier. M.J.; Carter, S.R.; Gibbs, J.T.; Ramirez, L.; Gamelli, R.L.; Kovacs, E.J. 2013. Inhalation injury severity and systemic immune perturbations in burned adults. Ann. Surg., 257(6): 1137-46.

24 Newton, R.R. and Rudestam, K.E. 2012. Your Statistical Consultant :Answers to Your Data Analysis Questions. 2nd ed. SAGE Pulications, Inc., USA.

25 Duncan, D.B. 1955. Multiple Rang and Multiple F-test. Biometrics, 11: 4-42.

26 Martins, G.A.; Carvalho, M.G.C. and Gattass, C.R. 2003. Sepsis: A follow- up of Cytokine Production in Different Phases of Septic Patients. Int. J. Mol. Med., 11(5): 585 – 591.

27 Finnerty, C.C.; Herndon, D.N.; Przkora, R.; Pereira, C.T.; Oliveira, H.M.; Queiroz, D.M.M.; Rocha, A.M.C. and Jeschke, M.G. 2006. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients, Shock, 26(1): 13-19.

28 Cesur, S.; Şengül, A.; Kurtoğlu, Y.; Kalpakç, Y.; Özel, S.A.; Bilgetürk, A.; Erdem, H.; Aslna, T.; Kınıkl, S.; Eyigün, C.P. and Bıyıkl, Z. 2011.Prognostic value of cytokines (TNF-α, IL-10, Leptin) and C-reactive protein serum levels in adult patients with nosocomial sepsis. J. Microbiol. Infect. Dis., 1(3): 101-109.

29 Hur, J.; Yang, H.Y.; Chun, W.; Kim, J.; Shin, S.; Kang, H.J.; and Kim, H.S. 2015. Inflammatory Cytokines and Their Prognostic Ability in Cases of Major Burn Injury. Ann. Lab. Med., 35:105-110.

30 Lantos, J.; Foldi, V.; Roth, E.; Wéber, G.; Bogar, L. and Csontos, C. 2010. Burn Trauma Induces Early HMGB1 Release In Patients: Its Correletion with Cytokines. Shock, 33(6): 562-567.

31 Huang, L.; Yao, Y.; Dong, N.; Yu, Y.; He, L. and Sheng, Z. 2010. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective observational study. Crit. Care.,14: 1-10.

32 Jeschke, M.G.; Gauglitz, G.G.; Finnerty, C.C.; Kraft, R.; Mlcak, R.P. and Herndon, D.H. 2014. Survivors Versus Non-Survivors Postburn: Differences In Inflammatory and Hypermetabolic Trajectories. Ann. Surg., 259(4): 814–823

33 Kobayashi, M.; Jeschke, M.G.; Shigematsu, K.; Asai, A.; Yoshida, S.; Herndon, D.N. and Suzuki, F. 2010. M2b Monocytes Predominated in Peripheral Blood of Severely Burned Patients. J. Immunol., 185: 7174–7179.

34 Doan, T.; Melvold, R.; Viselli, S. and Waltenbaugh, C. 2013. Immunology. 2nd ed., Wolters Kluwer, London.

35 Pietrzak, A.; Zalewska, A.; Chodorowska, G.; Nockowski, P.; Michalak-Stoma, A.; Osemlak, P. and Krasowska, D. 2008. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis folia. Histochem. Cytobiol., 46(1): 11-21.

36 Spolski, R. and Leonard, W.J. 2009. Cytokine Mediators of Th17 Function. Eur. J. Immunol., 39(3): 658-661.

37 Fujino, S.; Andoh, A.; Bamba, S.; Ogawa, A.; Hata, K.; Araki, Y.; Bamba, T .and Fujiyama,Y. 2003. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. Gut., 52(1): 65-70.

38 Tzartos, J.S.; Friese, M.A.; Craner, M.J.; Palace, J.; Newcombe, J.; Esiri, M.M. and Fugger,L. 2008. Interleukin-17 production in Central Nervous System-Infiltrating T cells and Glial Cells is Associated with Active Disease in Multiple Sclerosis. Am. J. Pathol., 172(1): 146-155.

39 Zhu, X.; Mulcahy, L.A; Mohammed, R.A.; Lee, A.H.; Franks, H.A.; Kilpatrick, L.; Yilmazer, A.; Paish, E.C.; Ellis, I.O.; Patel, P.M. and Jackson, A.M. 2008. IL-17 Expression by Breast-Cancer-Associated Macrophages: IL-17 Promotes Invasiveness of Breast Cancer Cell Lines. Breast Cancer Res., 10(6): 1-11.

40 Romani, L. 1999. Immunity to *Candida albicans*: Th1, Th2 cells and beyond. Curr. Opin. Microbiol., 2(4): 363–367.

41 Mikhal'chik, E.V.; Piterskaya, J.A.; Budkevich, L.Y.; Pen'kov, L.Y.; Facchiano, A.;De Luca, C.; Ibragimo- va, G.A.; Korkina, L.G. 2009. Comparative Study of Cytokine Content in the Plasma and Wound Exudate from Children with Severe Burns. Bull. Exp. Biol. Med., 148(5): 771-775.

42 Yamada, Y.; Endo, S.; Inada, K.; Nakae, H.; Nasu, W.; Taniguchi, S.; Ishikura, H.; Tanaka, T.; Wakabayashi, G.; Taki, K. and Sato, S. 2000. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptor I, II levels in patients with severe burns. Burns, 26(3): 239-344.

43 Murphy, K.; Janeway, C.A. and Walport, M. 2012. Immunobiology. 8th ed., Garland Science, London.

44 Huang, H.; Jing, G.; Wang, J.J.; Sheibani, N. and Zhang, S. 2015. X. ATF4 is a novel regulator of MCP-1 in microvascular endothelial cells. J. Inflamm.,12: 1-12.

45 Kolls, J.K. and Linden. A. 2004. Interleukin-17 family members and inflamm. Immun., 21: 467–476.

46 Wirght, J.F.; Bennett, F.; Li, B.; Brooks, J.; Luxenberg, D.P.; Whitters, M.J.; Tmkinson, K.N.; Fitz, L.J.; Wolfman, N.M.; Collins, M.; Dunussi-Joannopolos, K.; Chatterjee- Kishore, M. and Carreno, B.M. 2008.The Human IL-17F/IL-17A

Heterodimeric Cytokine Signals through the IL-17RA/IL-17RC Receptor Complex, J. Immunol., 181: 2799-2805.

47 Saakhi, M.F.N. 2014. The Role of some cytokine and anti-glycan antibody in inflammatory Bowle Disease Patients. Ph.D. thesis. College of Education for pure Science (Ibn-Al-Haitham), University of Bagdad.