اثر درمان دارویی لیشمانیوز احشایی بر سطح سرمی اینترفرون گاما ، اینترلوکین ۱۰ و اینترلوکین ۱۲ در کودکان مبتلا به لیشمانیوز احشایی

دکتر ابوالفضل خوشدل*، دکتر عبدالوهاب البرزی**، دکتر منوچهر رسولی**، دکتر الهام طاهری***

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهرکرد، دانشکده پزشکی، گروه اطفال
** مرکز تحقیقات میکروبیولوژی بالینی پروفسور البرزی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهرکرد، معاونت پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله : ۸۶/۱۱/۲۲
تاریخ پذیرش مقاله : ۸۷/۴/۴

چکیده

زمینه و هدف: لیشمانیوز احشایی(کالاآزار) یک مشکل بهداشتی عمده در کشورهای در حال توسعه محسوب می گردد. در اثر عدم درک دقیق جنبه های مختلف این بیماری از جمله تنظیم عملکرد سیستم ایمنی اقدامات پیشگیری کننده موثر در برابر این بیماری امکان پذیر نشده است. درک صحیح و دقیق از نحوه تنظیم عملکرد سیستم ایمنی در لیشمانیوز احشایی در انسان ها می تواند برای طراحی کردن و نیز ارزیابی اقدامات پیشگیری کننده در برابر این بیماری مفید باشد.

مواد و روش کار: این مطالعه مداخله ای قبل و بعد در فاصله فروردین ماه ۱۳۸۲ تا خرداد ماه ۱۳۸۳در بخش عفونی کودکان بیمارستان نمازی شیراز انجام گرفت. جهت ارزیابی عملکرد سیستم ایمنی، ۳۲ کودک مبتلا به لیشمانیوز احشائی که در بخش عفونی کودکان بیماستان نمازی شیراز بستری بودند وارد مطالعه شدند. سطوح سرمی سیتوکاین ها (اینترفرون ۷، اینترلوکین ۱۰ و اینترلوکین ۱۲) در زمان بیماری فعال، بعد از قطع تب، در زمان ترخیص و ۲ ماه بعد از ترخیص از بیمارستان اندازه گیری شد جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS واز آزمون نان پارامتری رتبه ای علامت دار ویل کاکسون استفاده گردید و $P<$ ۰/۰۵معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: سطح سرمی سیتوکاین های اینترفرونγ، اینترلوکین ۱۲ و اینترلوکین ۱۰ قبل از درمان بیماران بالا بودو بدنبال شروع درمان مقادیر فوق سیر نزولی داشت به نظر می رسدعامل اصلی برای مهار فعالیت اینترفرونγ ،اینترلوکین ۱۰ باشد زیرا این سیتوکاین دارای مقادیر بالا در سرم بودکه بعد از درمان به میزان زیادی کاهش یافت.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه اینترفرونγ و اینترلوکین ۱۰ مولکول هایی هستند که به احتمال زیاد فرجام بیماری را تعیین می کنند. بعد از درمان مدت زمان زیادی طول می کشدتا سیتوکاین ها به سطح نرمال بازگردند بنابراین نمی توان از سنجش سیتوکاین ها به عنوان معیارهایی برای تشخیص درمان قطعی بیماری استفاده کرد. **(طبیب شرق، دوره ۱۰، شماره ۱، بهار ۸۷، ص ۹ تا ۱۶)**

کلیدواژه ها: لیشمانیوز احشائی، سیتوکاین، اینترفرونγ ، اینترلوکین ۱۰، اینترلوکین۱۲

مقدمه

لیشمانیوز احشایی(کالاآزار) یک مشکل بهداشتی عمده در کشورهای در حال توسعه محسوب می گردد.[۱] این بیماری در بسیاری از نقاط دنیا بصورت اندمیک می باشد.[۲] این بیماری کشنده توسط گونه های مختلف لیشمانیا از جمله لیشمانیا دنووانی ، لیشمانیا اینفانتوم و لیشمانیا شاگاسی با توزیع جغرافیایی مختلف ایجاد می گردد. برای مثال در جنوب ایران عامل اصلی بیماری لیشمانیا اینفانتوم است . البته لیشمانیا تروپیکا هم می تواند سبب بیماری در این مناطق باشد.[۳] تظاهرات بالینی این بیماری تحت تاثیر پاسخ ایمنی میزبان به انگل می باشد به این ترتیب لیشمانیوز احشایی می تواند بصورت بدون علامت بالینی (asymptomatic form)، با علائم بالینی خفیف (فرم ساب کلینیکال یا فرم oligosymptomatic) و یا بصورت درگیری شدید بیمار و بروز کامل تابلوی بالینی بیماری (فرم کلاسیک یا حاد بیماری) تظاهر یابد.[۲]

آدرس نویسنده مسئول: شهرکرد، بیمارستان هاجر(س) E-mail:Nikakhosh@Gmail.com

www.SID.ir

به علت عدم درک دقیق جنبه های مختلف این بیماری از جمله تنظیم عملکرد سیستم ایمنی (immunoregulation) اقدامات پیشگیری کننده موثر در برابر این بیماری امکان پذیر نشده است. درک صحیح و دقیق از نحوه تنظیم عملکرد سیستم ایمنی(immunoregulation) در لیشمانیوز احشایی می تواند برای طراحی کردن و نیز ارزیابی اقدامات پیشگیری کننده در برابر این بیماری مفید باشد.[۴]

در طی بیماری تکثیر گسترده انگل و ایجاد بار سنگینی از انگل در طحال و کبد وجود دارد . فقدان عملکرد مناسب سیستم ایمنی سلولی شاخص بیماری لیشمانیوز احشایی به حساب می آید[۵،۶]. در پژوهش های مختلف یک نقص گذرا در بروز پاسخ سیستم ایمنی سلولی موثر در برابر انگل لیشمانیا نشان داده شده است[۵-۷]. در بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی تست پوستی ازدیاد حساسیت تاخیری نیز منفی می باشد.[۸]

اگر در پاسخ ایمنی به انگل غلبه با سلول های لنفوسیت کمکی تیپ ۱ (Th1) با ظهور غالب سیتوکاین اینترفرون گاما(IFN-γ) باشد منجر به بهبود بیماری می گردد. اما در صورتیکه سلول های لنفوسیت کمکی تیپ ۲ (Th2) با تولید مقادیر بالای اینترلوکین ۱۰ (IL-10)در مقابل انگل واکنش بدهند منجر به پیشرفت بیماری در فرد می گردد. IFN-γ سیتوکاینی است که مسؤول فعال سازی ماکروفاژهاست و فعال شدن ماکروفاژها منجر به فعال شدن مکانیسم هایی می گردد که سبب نابودی انگل می گردند. این در حالی است که اینترلوکین ۱۰ منجر به مهار فعالیت ماکروفاژها می گردد.[۹]

تولید IFN-γ توسط تعدادی از سیتوکاین های مشتق از مونوسیت ها/ماکروفاژها کنترل می گردد . برای مثال اینترلوکین ۱۲(IL-12) یک القاگر قوی جهت افزایش تولید IFN-γ است.[۱۰] شواهدی دال بر تولید اینترفرون گاما در زمان ابتلا به لیشمانیوز احشایی وجود دارد و وجود مقادیر بالایIFN-γ و سیتوکاین های القاگرIFN-γ در پلاسمای بیماران مبتلا به این بیماری نشان داده شده است.[۱۱-۱۵]

با این حال IFN-γ موجود قادر نیست فعالیت مناسبی در این بیماران داشته باشد و شاید این امر به علت تولید سیتوکاین های counter regulatory از قبیل IL -10 باشد.[۱۶،۱۷] در زمینه بررسی سیتوکاین ها در مقاطع مختلف بیماری در بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی مطالعات اندکی صورت گرفته است. برای مثال در یک مطالعه نشان داده شده است که در بیماران مبتلا به مرحله حاد کالاآزار ارتباط مستقیم بین سطح سرمی IFN-γ و IL-10 وجود دارد.[۱۸] برخی پژوهش ها به این امر اشاره کرده اند که در پلاسمای بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی IFN-γ و دیگر سایتوکاین ها از قبیل IL-10 افزایش داشته اند[۱۹-۲۰] امادر بیماران هندی و بیماران برزیلی مبتلا به لیشمانیوز احشایی کاهش سطح پلاسمایی این سایتو کاین ها دیده شده است.[۲۱و۲۲] ارزیابی وجود سیتوکاین ها و سطوح سرمی آنها طی بیماری فعال و همچنین مقاطع زمانی مختلف پس از درمان بیماری الگوی تغییر سایتوکاین ها را به ما نشان می دهدو جهت درک مکانیسم های تنظیم عملکرد سیستم ایمنی در این بیماری پیچیده مفید خواهد بود .

هدف از این مطالعه ارزیابی سطوح سرمی سایتوکاین های IFN-γ، IL-10 و IL-12 طی بیماری فعال، بعد از قطع تب ، در زمان ترخیص و ۲ ماه بعد از ترخیص در کودکان مبتلا به لیشمانیوز احشایی می باشد .

روش کار

این مطالعه مداخله ای قبل و بعد (pretest – post test) در مرکز تحقیقات میکروبیولوژی بالینی پروفسور البرزی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز طراحی شد. این پژوهش از اول فروردین سال ۱۳۸۲ تا اول خرداد ماه ۱۳۸۳ انجام گرفت . جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی بستری شده در بخش عفونی کودکان بیمارستان نمازی شیراز بودند. سن همه بیماران زیر ۵ سال بود . ۱۹ بیمار دختر و ۱۳ بیمار پسر وارد مطالعه شدند. برای همه کودکانی که با تشخیص لیشمانیوز احشایی در بخش عفونی اطفال بیمارستان نمازی بستری شدند

Archive of SID
www.SID.ir

آزمایشات نمونه مغز استخوان جهت اسمیر و تست ایمونوفلورسانس غیر مستقیم (IFA)، سنجش آنزیم های کبدی و شمارش کامل سلولهای خونی انجام گرفت .

در بین این بیماران در ۲۸ کودک ،اسمیر مغز استخوان یا تست ایمونوفلورسانس غیر مستقیم برای کالاآزار مثبت بود و با تشخیص قطعی لیشمانیوز احشایی درمان دارویی گلوکانتیم (روزانه ۲۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) را دریافت کردند. تست ایمونوفلورسانس غیر مستقیم زمانی مثبت در نظر گرفته شد که تیتر آنتی بادی ۱/۱۲۸ یا بالاتربود.

در ۴ کودک اسمیر نمونه مغز استخوان و تست ایمونوفلورسانس غیر مستقیم منفی بود ولی به دلیل اینکه از منطقه اندمیک کالاآزار آمده بودند و دارای علائم بالینی کالاآزار بودند با رد سایر علل و نیز با توجه به پاسخ بالینی به درمان دارویی گلوکانتیم با تشخیص کالاآزار وارد مطالعه شدند.کلیه بیماران تا ۵ روز بعد از قطع تب درمان دارویی دریافت کردند .نمونه خون این بیماران قبل از شروع درمان بعد از قطع تب و در زمان ترخیص جهت انجام آزمایشات لازم در بخش موجود بود .به منظور انجام این پژوهش از همین نمونه ها استفاده گردید به این ترتیب که نمونه های خون موجود سانتریفیوژ و سرم های حاصل از نمونه ها تا زمان سنجش سطح سرمی سایتوکاین ها در دمای ۷۰ – درجه سانتی گراد نگهداری شد .

۲ ماه بعد از ترخیص بیماران با مراجعه به محل سکونت آنان و با کسب رضایت نامه آگاهانه از والدین ۵ سی سی خون وریدی گرفته و در محفظه یخ به آزمایشگاه منتقل گردید. در همان روز اخذ نمونه سانتریفیوژ کردن، جداسازی سرم و فریز کردن سرم انجام شد . نمونه ۲ ماه بعد از ترخیص تنها از ۱۸ بیمار بدست آمد .

سطح سرمی سیتوکاین های IFN-γ، IL-10 و IL-12 با روش ELISA با استفاده تکنیک quantitative enzyme immunoassay توسط کیت های تجاری سیتواسکرین متعلق به شرکت Biosource انجام گرفت .

حداقل سطح قابل اندازه گیری این سایتوکاین ها ۱ پیکوگرم در میلی لیتر برای IFN-γ و ۱ نانوگرم در میلی لیتر برای IL-10 و IL-12 بود و سطوح پائین تر از این مقدار به عنوان صفر در نظر گرفته شد .پروتکل انجام این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز تائید و جهت اخذ نمونه از والدین رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید .

جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS استفاده گردید . با توجه به اینکه پس از انجام مطالعه در مراحل مختلف سنجش سیتوکاین بتدریج ریزش نمونه وجود داشته است و حجم نمونه به کمتر از ۳۰ نفر رسیده است در هر مرحله یافته های قبل و بعد با هم مقایسه گردید و جهت مقایسه سطح سرمی سیتوکاین ها در بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی در زمانهای مختلف (قبل از درمان، بعد از قطع تب، در زمان ترخیص و بعد از ترخیص) از آزمون نان پارامتری رتبه ای علامت دار ویل کاکسون (non-parametric Wilcoxon Signed Rank Test) استفاده گردید و مقدار P<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

سطح سرمی سیتوکاین های IFN-γ ، IL-12 و IL-10 در ۳۲ کودک مبتلا به کالاآزار قبل از شروع درمان ، بعد از قطع تب و در زمان ترخیص و در ۱۸ بیمار ۲ ماه بعد از ترخیص اندازه گیری شد. تیتر تست ایمونوفلورسانس غیر مستقیم در ۴ بیمار رقت ۱/۲۵۶و در ۲۱ بیمار رقت ۱/۱۲۸ بود. در ۳ بیمار تیتر تست ایمونوفلورسانس غیر مستقیم رقت ۱/۶۴ بود ولی اسمیر نمونه مغز استخوان از نظر لیشمانیوز احشایی مثبت گردید.

سطوح سرمی سیتوکاین ها قبل از درمان، بعد از قطع تب، در زمان ترخیص از بیمارستان و ۲ ماه بعد از درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. میانگین سطح سرمی IFN-γ قبل

Archive of SID
www.SID.ir

از درمان ۶۴/۶ پیکوگرم در میلی لیتر با انحراف معیار ۳۷/۶ قبل از درمان بود که بعد از قطع تب به ۱۴/۸ پیکوگرم در میلی لیتر با انحراف معیار ۵/۹، ۰/۴۹ پیکوگرم در میلی لیتر با انحراف معیار ۰/۱۸ در زمان ترخیص از بیمارستان و ۰/۲۱ پیکوگرم در میلی لیتر با انحراف معیار ۰/۰۰۵ بعد از ۲ ماه رسید(P<۰/۰۵). در مورد IL-10 میانگین سطح سرمی ng/ml ۷۷/۵±۸۸/۳ لیتر قبل از درمان، ۵۵/۹±۱۰۰/۴نانوگرم در میلی لیتر بعد از قطع تب، ۱۸/۳±۲۵ نانوگرم در میلی لیتر در زمان ترخیص از بیمارستان و ۱/۹±۵/۷ نانوگرم در میلی لیتر بعد از ۲ ماه بود. اختلاف آماری معنا داری بین کلیه نمونه ها وجود داشت (P<۰/۰۵).

مقادیر IL-12 قبل از درمان، بعد از قطع تب، در زمان ترخیص از بیمارستان و بعد از دو ماه به ترتیب ۶۳۹/۸ ± ۷۹۸/۳، ۷۳۳/۱ ± ۸۶۵/۲، ۶۲۸/۸ ± ۸۴۱/۲و ۲۲۰/۱ ± ۴۷۹ نانوگرم در میلی لیتر بود. در مورد این سیتوکاین تنها نمونه کسب شده در زمان ترخیص و نمونه کسب شده بعد از ۲ ماه اختلاف آماری معنادار نشان داد(P<۰/۰۵).تغییرات میزان سیتوکاین ها در بیماران در زمان های مختلف دو بدو با هم مقایسه گردید . جدول شماره۲ این مقایسه را نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود در مورد IFN-γ غیر از نمونه زمان ترخیص و نمونه ۲ ماه بعد، بقیه نمونه ها با یکدیگر از نظر آماری اختلاف معنی دار داشتند(P<۰/۰۵).

بحث

در این مطالعه سطح سرمی سیتوکاین های IFN-γ ، IL-12 و IL-10 قبل از درمان بیماران بالا بوده که بدنبال شروع درمان مقادیر فوق سیر نزولی داشته است. یافته های فوق همانند دیگر مطالعات انجام شده نشان می دهد که در دوره حاد بیماری لیشمانیوز احشائی ما با افزایش تولید سیتوکاین های مختلف مواجه هستیم.[۱۱-۱۵]

جدول شماره ۱- مشخصات آماری سطوح سرمی سیتوکاین ها در بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشائی در مقاطع زمانی مختلف.

سیتوکاین	مقطع زمانی	شاخص آماری			
		حجم مشاهدات	حداقل	حداکثر	انحراف معیار ± میانگین
IFN-γ (pg/ml)	قبل از درمان	۳۲	۰	۲۷۲/۲	۶۴/۶±۳۷/۶
	پس از قطع تب	۲۹	۰	۵۵/۳	۱۴/۸±۵/۹
	زمان ترخیص	۲۷	۰	۱/۷	۰/۴۹±۰/۱۸
	دو ماه بعد از پیگیری	۱۸	۰	۱۰۹	۰/۰۲۱±۰/۰۰۵
IL-10 (ng/ml)	قبل از درمان	۳۲	۰	۴۰۹/۲	۸۸/۳±۷۷/۵
	بعد از قطع تب	۲۹	۰	۴۱۷/۵	۱۰۰/۴±۵۵/۹
	زمان ترخیص	۲۷	۰	۱۰۳/۴	۲۵±۱۸/۳
	دو ماه بعد از پیگیری	۱۸	۰	۲۰/۸	۵/۷±۱/۹
IL-12 (ng/ml)	قبل از درمان	۳۲		۲۲۱۶	۷۹۸/۳ ± ۶۳۹/۸
	بعد از قطع تب	۲۸		۲۲۴۴	۸۶۵/۲ ± ۷۳۳/۱
	زمان ترخیص	۲۷	۱/۴	۲۲۹۲	۸۴۱/۲ ± ۶۲۸/۸
	دو ماه بعد از پیگیری	۱۷	۲۰۹/۷	۱۱۵۶	۴۷۹ ± ۲۲۰/۱

Archive of SID
www.SID.ir

علت کاهش سطح سرمی IFN-γ بدنبال درمان این است که تماس با آنتی ژن قبل از درمان باعث تولید IFN-γ می شود و کاهش تدریجی آنتی ژن بعلت درمان منجر به کاهش سطح سرمی IFN-γ دو ماه بعد از درمان شده است.

اینترفرون گاما باعث تحریک ماکروفاژ برای ایجاد فعالیت ضد انگلی می گردد.[۲۲-۲۴] ولی علیرغم سطح سرمی بالای آن در فاز حاد بیماری افزایش این سایتوکاین در لیشمانیوز احشایی همانند فرم پوستی یا همانند بیمارانی که از بیماری بهبود یافته اند، با فعالیت ضد انگلی همراه نیست. عدم وجود فعالیت ضد انگلی اینترفرون گاما قبل از درمان ممکن است در ارتباط با افزایش همزمان سطح سرمی IL-10 باشد، زیرا IL-10 سیتوکینی است که در کالاآزار نقش مهاری بر روی فعالیت ماکروفاژ دارد.[۱۴،۱۶] در مطالعه Caldas و همکارانش روی ۲۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز احشائی سطح سرمی سیتوکاین ها و آنتی بادی آنها به مدت یکسال بعد از درمان مورد پیگیری قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی IL-10 و IL-12 و IFN-γ بعد از درمان به میزان قابل توجهی کاهش داشته است نتایج مطالعه حاضرباین مطالعه مطابقت دارد.[۴]

در مطالعه دیگری بر روی بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشائی سطح سرمی IL-10، IFN-γ، IL-4 و IL-2 در زمان تشخیص بیماری، در طول بیماری و بعد از درمان اندازه گیری شد. سطوح این سیتوکاین ها در شروع بالا بوده ولی بعد از درمان دچار کاهش شده و به سطح نرمال رسیده است.[۱۵]

در پژوهشی که توسط Hailu و همکارانش صورت گرفت سطح سرمی IL-12 و IFN-γ در ۷۰ بیمار علامت دار مبتلا به لیشمانیوز احشائی مورد بررسی قرار گرفت و کاهش قابل ملاحظه ای در سطح سرمی سیتوکاین ها بعد از درمان مشاهده شد.[۱۲] در مورد IL-10 در دومین نمونه (بعد از قطع تب) افزایش در سطح سرمی این سیتوکاین دیده می شود که این افزایش احتمالا بعلت یک پاسخ تاخیری به تولید IFN-γ است.

زیرا در ابتدا ماکروفاژ های تحریک شده توسط IFN-γ ایجاد IL-10 نموده اند. بعد از کاهش سطح IFN-γ ، IL-10 هم شروع به کاهش کرده است. در مورد IL-12 کاهش سطح سرمی بسیار آهسته بوده و فقط در نمونه بعد از ترخیص و دو ماه بعد ا ز آن این کاهش از نظر آماری معنی دار بوده است

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه ذکر موارد زیر قابل توجه است .

۱- اینترفرونγ و اینترلوکین ۱۰ مولکول هایی هستند که به احتمال زیادفرجام بیماری را تعیین می کنند. بعد از درمان مدت زمان طولانی جهت بازگشت الگوی سیتوکاین ها به سطح نرمال لازم است. بنابراین نمی توان از سنجش سیتوکاین ها به عنوان معیارهایی برای تشخیص درمان قطعی بیماری استفاده کرد.

۲- با توجه به کاهش قابل توجه سطح سرمی IL-10 بعد از درمان و نقش آن در مهار تولید و مهار پاسخ Th-1 مطالعات دیگری برای ارزیابی و مقایسه اثر منوکلونال آنتی بادی بر علیه IL-10 در بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشائی با و بدون درمان دارویی پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از کلیه عزیزانی که در اجرای این پژوهش یاریگر ما بودند بویژه پرسنل محترم مرکز تحقیقات میکروبیولوژی بالینی پروفسور البرزی سپاسگزاریم.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Gama M, Costa J, Pereira J, et al. Serum cytokine profile in the subclinical form of visceral Leishmaniasis. Braz J Med Biol Res 2004; 37(1):129-136.
2. Barrel-Netto M, Machado P, Bittencourt AL, et al. Recent advances in pathophysiology and treatment of human cutaneous leishmaniosis. Current Opin Derm 1997; 4:51-58.
3. Alborzi A, Rasouli M, Shamsizadeh A. Leishmania tropica-isolated patient with visceral leishmaniasis in southern Iran. Am J Trop Med Hyg 2006;74(2):306-307.
4. Caldas A, Favali C, Aquino D, et al. Balance of IL-10 and Interferon-g plasma levels in human visceral leishmaniasis: Implication in pathogenesis. BMC Infectious Disease 2005; 5:113.
5. Carvalho EM, Barado R, Reed SG, et al. Absence of gamma interferon and interleukin 2 production during active visceral leishmaniosis. J Clin Invest 1985; 76:2066-2069.
6. Carvalho EM, Teixeira RS, Johnson WD. Cell-mediated immunity in American visceral leishmaniasis: reversible immunosuppression during acute infection. Infect Immun 1981; 33:498-500.
7. Carvalho EM, Bacellar O, Barral A, et al. Antigen-specific immunosuppression in visceral leishmaniasis is cell mediated. J Clin Invest 1989;83:860-864.
8. Carvalho EM, Barral A, Pedral-Sampaio D, et al. Immunologic markers of clinical evolution in children recently infected with Leishmania donovani chagasi. J Infect Dis 1992; 165:535-540.
9. Vouldoukis I, Riveros-Moreno V, Dugas B, et al. The killing of Leishmania major by human macrophages is mediated by nitric oxide induced after ligation of the Fc epsilon R2/CD23 antigen. Proceeding of the National Academy of Sciences. 1995; 92:7804-7808.
10. Trinchieri G. Interluekin-12: a cytokine at the interface of inflammation and immunity. Adv Imunol 1998; 12:59-63.
11. Sundar S, Rosenkaimer F, Lesser ML, et al. Immunochemotherapy for a systemic intracellular infection: accelerated response using interferon-gamma in visceral leishmaniasis. J Infect Dis 1995; 171:992-996.
12. Hailu A, Van der Poll T, Berhe N, et al. Elevated plasma levels of interferon-gamma, IFN-gamma inducing cytokines, and IFN-gama inducible CXC chemokines in visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2004; 71:561-567.
13. Cenini P, Berhe N, Hailu A, et al. Mononuclear cell subpopulations and cytokine levels in human visceral leishmaniasis before and after chemotherapy. J Infect Dis 1993;168;986-993.

Archive of SID
www.SID.ir

14. De Medeiros IM, Castelo A, Salomao R. Presence of circulating levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in patients with visceral leishmaniasis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1998; 40:31-34.
15. Cillari E, Vitale G, Arcoleo F, et al. In vivo and in vitro cytokine profiles and mononuclear cell subsets in Sicilian patients with active visceral leishmaniasis. Cytokine 1995; 7:740-745.
16. Carvalho EM, Bacellar O, Brownell C, et al. Restoration of IFN-gamma production and lymphocyte proliferation in visceral leishmaniosis. J Immunol 1994; 152:5949-5956.
17. Gantt KR, Schultz-Cherry S, Rodriguez N, et al. Activation of TGF-beta by Leishmania chagasi: importance for parasite survival in macrophages. J Immunol 2003; 170:2613-2620.
18. Peruhype-Magalhães V, Martins-Filho OA, Prata A, et al. Mixed inflammatory/regulatory cytokine profile marked by simultaneous raise of interferon-gamma and interleukin-10 and low frequency of tumour necrosis factor-alpha(+) monocytes are hallmarks of active human visceral Leishmaniasis due to Leishmania chagasi infection. Clin Exp Immunol 2006 Oct;146(1):124-132.
19. de Medeiros IM, Castelo A, Salomão R. Presence of circulating levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in patients with visceral leishmaniasis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1998 Jan-Feb;40(1):31-34.
20. Sundar S, Reed SG, Sharma S, et al. Circulating T helper 1 (Th1) cell- and Th2 cell-associated cytokines in Indian patients with visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 1997 May;56(5):522-525.
21. Zwingenberger K, Harms G, Pedrosa C, et al. Determinants of the immune response in visceral leishmaniasis: evidence for predominance of endogenous interleukin 4 over interferon-gamma production. Clin Immunol Immunopathol 1990 Nov; 57(2):242-249.
22. Heinzel FP, Sadick MD, Holaday BJ, et al. Reciprocal expression of interferon gamma or interleukin 4 during the resolution or progression of murine leishmaniasis. Evidence for expansion of distinct helper T cell subsets. J Exp Med 1989;169:59-72.
23. Heinzel FP, Sadick MD, Mutha SS, et al. Production of interferon gamma, interleukin 2, interleukin 4, and interleukin 10 by CD4+ lymphocytes in vivo during healing and progressive murine leishmaniasis. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:7011-7015.
24. Scott P. IFN-gamma modulates the early development of Th1 and Th2 responses in a murine model of cutaneous leishmaniasis. J Immunol 1991;147:3149-3155.

Archive of SID

www.SID.ir

Effects of drug therapy of visceral leishmaniasis on serum level of IFN-γ, IL-10 and IL-12 in visceral leishmaniasis patients.

Khoshdel A, MD*; Alborzi A, MD; Rasouli M, PhD**; Taheri E, MD*****

Background: *Leishmaniosis has remained a serious public health problem in several parts of the developing world. Effective prophylacyic measurements are hampered by imprecise understanding of different aspects of the disease, including its immunoregulation. A better understanding of immunoregulation in human visceral leishmaniosis may be useful both for designing and evaluating immunoprophylaxis.*

Materials and Methods: *This before-after interventional study investigated immunoregulatory mechanisms among 32 patients with visceral leishmaniasis in Shiraz (Iran) in 2007. The plasma cytokine (IFN-gamma, IL-10 and IL-12) levels of participants were measured before, during active disease and at different periods up to 2 months after treatment.*

Results: *Elevated plasma levels of IFN-γ, IL-10 and IL-12 which were observed during active disease, decreased significantly after treatment. The main candidate for blunting IFN- γ activity seems to be IL-10, since the level of this cytokine which highly elevated in plasma decreased sharply after treatment.*

Discussion: *Results suggest that IFN- γ and IL-10 are the molecules most likely involved in determining fate of the disease. After treatment, there is a long delay before the immune profile returns to its normal level which precludes using plasma cytokine levels as criteria for certain cure diagnosis of the disease.*

KEY WORDS: *visceral leishmaniosis, Cytokine, IFN-γ, IL-10, IL-12*

*** Dept of Pediatrics, Shahrekord University of Medical Sciences and Health Services Shahrekord. Iran**
**** Professor Alborzi Clinical Microbiology Research Center, Namazi Hospital, Shiraz University of Medical Sciences and Health Services, Shiraz, Iran**
***** General physician, Shaharekord University of Medical Sciences and Health Services, Shahrekord, Iran.**

Archive of SID

www.SID.ir