

Investigating the Changes of Hormonal and Cytokine Levels in Patients with Human Cutaneous Leishmaniasis

Mohamad Sabaghan¹,
Marzieh Pashmforosh¹,
Shahrazad Soltani²,
Masoud Foroutan²,
Mehdi Saghakahwazi²

¹ Assistant Professor, Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran

² Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

(Received November 12, 2023 ; Accepted April 4, 2024)

Abstract

Background and purpose: Leishmaniasis is a disease caused by the Leishmania parasite and transmitted through the bite of a specific type of mosquito. This disease appears in three forms: cutaneous, cutaneous-mucosal, and visceral. Cutaneous leishmaniasis (CL) is a tropical disease caused by an intracellular parasite of the genus Leishmania. This disease is the most important endemic disease in Iran. Changes in plasma hormone levels have been reported in many parasitic infections, and changes in hormone levels can lead to changes in cytokine profiles. The immune-endocrine system interaction plays an important role in the pathogenesis of cutaneous leishmaniasis. Also, the level of some hormones is related to the level of cytokines and clinical symptoms. The purpose of this study is to evaluate the plasma levels of hormones (cortisol, DHEA-S, estradiol, prolactin, and testosterone) and cytokines (interferon-gamma, TNF- α , IL-4, and IL-10) in patients with cutaneous leishmaniasis and the control group.

Materials and methods: This study was carried out in the cities of Abadan and Khorramshahr located in Khuzestan province in the southwest of Iran. After obtaining permission from the ethics committee of Behbahan Faculty of Medical Sciences and obtaining consent from all subjects under the study, a questionnaire including demographic information was completed by all subjects participating in the study. An amount of 5 ml of blood was prepared from each person under study and after centrifugation at 4000 rpm for 10 minutes, the serum was kept at minus 20 degrees Celsius until the day of the experiment to measure hormones and cytokines. In the present study, 40 patients with cutaneous leishmaniasis and 40 healthy patients with no history of cutaneous leishmaniasis were selected. Using laboratory kits, the plasma levels of the hormones cortisol, estradiol, dehydroepiandrosterone (DHEA), prolactin, and testosterone, as well as the plasma levels of cytokines tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 (IL-1) and interferon-gamma (IFN- γ) were measured. Hormone concentration in the control group and patients was compared using the Mann-Whitney test. The relationship between the levels of cytokines and hormones was investigated by Spearman's test. All statistical tests were performed using Graph Pad software version 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

Results: The results of this study showed that the plasma levels of cortisol, estradiol, DHEA, prolactin, and testosterone were lower in patients than in healthy individuals and these results were statistically significant ($P < 0.05$). Plasma levels of TNF- α , IL-6, and IL-1 were higher in patients with cutaneous leishmaniasis compared to healthy subjects ($P > 0.05$). In addition, the plasma level of IFN- γ was lower in patients than in healthy subjects, and these results were statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusion: According to the results of the present study, it seems that endocrine-immune system changes in cutaneous leishmaniasis patients are beneficial for the host and helps to heal the lesions. Also, knowing as much as possible about the endocrine mechanisms involved in the regulation of the immune response in cutaneous leishmaniasis can be important for the diagnosis of the disease or the drug treatment of this disease.

Keywords: Human cutaneous leishmaniasis, cytokine, hormone, Parasite, immune system

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (232): 50-57 (Persian).

Corresponding Author: Mohamad Sabaghan - Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran.
(E-mail: mohamadsabaghan1986@gmail.com)

بررسی تغییرات سطوح هورمونی و سایتوکین‌ها در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی انسانی

محمد صباغان^۱
مرضیه پشم فروش^۱
شهرزاد سلطانی^۲
مسعود فروتن^۲
مهدی سقاگهواری^۲

چکیده

سابقه و هدف: لیشمانیوز یک بیماری است که در پی انگل لیشمانیا به وجود می‌آید و از طریق نیش یک نمونه خاصی از پشه خاکی منتقل می‌شود. این بیماری به سه صورت جلدی، جلدی-مخاطی و احشایی ظاهر می‌شود. لیشمانیوز جلدی (CL) یک بیماری گرمسیری ناشی از انگل داخل سلولی جنس لیشمانیا می‌باشد. این بیماری مهم‌ترین بیماری اندمیک در ایران است. تغییرات در سطح هورمون‌های پلازما در بسیاری از عفونت‌های انگلی گزارش شده است و تغییرات در سطح هورمون‌ها می‌تواند منجر به تغییر در پروفایل سایتوکاین‌ها شود. عمل متقابل سیستم ایمنی-اندوکراین، در پاتوژنز لیشمانیوز جلدی نقش مهمی ایفا می‌کند. هم‌چنین سطح برخی هورمون‌ها در ارتباط با سطح سایتوکاین‌ها و علائم بالینی می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات سطوح هورمونی و سایتوکاین‌ها در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی انسانی، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه در شهرستان‌های آبادان و خرمشهر واقع در استان خوزستان در جنوب غربی ایران انجام شده است. در مطالعه حاضر، ۴۰ نفر بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی و ۴۰ نفر سالم بدون سابقه ابتلا به لیشمانیوز جلدی انتخاب شدند. پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی بهبهان و اخذ رضایت‌نامه از تمامی افراد تحت مطالعه، پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک توسط همه افراد شرکت‌کننده در مطالعه تکمیل گردید. مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از هر فرد تحت مطالعه تهیه و پس از انجام سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه، سرم برای اندازه‌گیری هورمون‌ها و سطح سایتوکاین‌ها تا روز آزمایش در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی، سطوح پلاسمایی هورمون‌های کورتیزول، استرادیول، دی‌هیدرواپی‌آندروسترون (DHEA)، پرولاکتین و تستوسترون و هم‌چنین سطوح پلاسمایی سایتوکاین‌های فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α)، اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۱ (IL-1) و اینترفرون گاما (IFN- γ) اندازه‌گیری گردید. غلظت هورمون در گروه کنترل و بیماران با استفاده از آزمون من ویتنی مقایسه شد. ارتباط بین سطوح سیتوکین‌ها و هورمون‌ها با آزمون اسپیرمن بررسی شد. تمام آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad نسخه ۵ (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) انجام شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح پلاسمایی کورتیزول، استرادیول، DHEA، پرولاکتین و تستوسترون در بیماران کم‌تر از افراد سالم بود و این نتایج از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$). سطوح پلاسمایی TNF- α ، IL-6 و IL-1 در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی در مقایسه با افراد سالم بیش‌تر بود ($P < 0.05$). هم‌چنین سطح پلاسمایی IFN- γ در بیماران کم‌تر از افراد سالم بود و این نتایج از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

استنتاج: باتوجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد تغییرات غدد درون‌ریز-سیستم ایمنی در بیماران لیشمانیوز جلدی برای میزبان مفید است و به بهبود ضایعات کمک می‌کند. هم‌چنین شناخت هر چه بیش‌تر مکانیسم‌های غدد درون‌ریز درگیر در تنظیم پاسخ ایمنی در لیشمانیوز جلدی می‌تواند برای تشخیص بیماری و یا برای درمان‌های دارویی این بیماری مهم باشد.

واژه‌های کلیدی: لیشمانیوز جلدی انسانی، سایتوکین، هورمون، انگل، سیستم ایمنی

E-mail: mohamadsabaghan1986@gmail.com

مؤلف مسئول: محمد صباغان - بهبهان دانشکده علوم پزشکی بهبهان

۱. استادیار، دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

۲. استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۸/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱/۱۸

مقدمه

لیشمانیوز، بیماری گرمسیری ناشی از انگل داخل سلولی جنس *لیشمانیا* می‌باشد. این بیماری معمولاً از طریق نیش پشه‌خاکی فلبوتوموس یا لوتزومیا به میزبان مهره داران منتقل می‌شود. در میان اشکال مختلف بالینی این عفونت، لیشمانیوز جلدی (CL) مهم‌ترین بیماری اندمیک در ایران است و تقریباً ۲۰۰۰۰ مورد جدید در سال گزارش می‌شود. در ایران دو نوع عمده CL لیشمانیوز پوستی مشترک بین انسان و دام (ZCL) و لیشمانیوز پوستی آتروپونو (ACL) وجود دارد. ZCL توسط لیشمانیا ماژور (*L. major*) و ACL توسط لیشمانیا تروپیکا (*L. tropica*) ایجاد می‌شود. در این بیماری مکانیسم دفاعی با ایجاد یک پاسخ سلولی با واسطه سلول‌های Th1 (T-Helper 1) همراه است (۱).

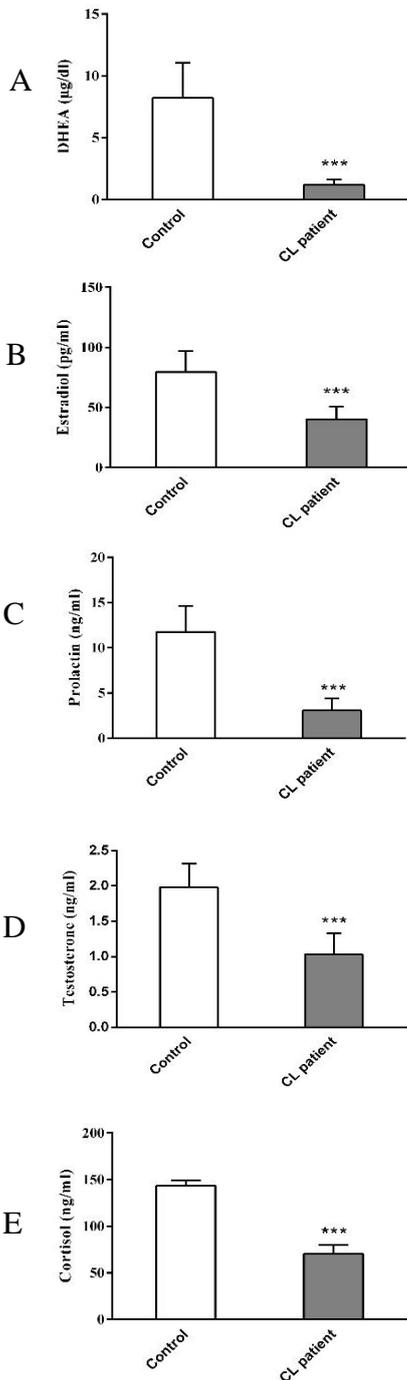
مطالعات مختلف ارتباط مثبت، منفی و هم‌چنین عدم ارتباط بین عفونت‌های انگلی و هورمون‌های استروئیدی را نشان داده‌اند. تحریک محورهای عصبی-غدد درون ریز، مانند هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و غدد هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) باعث ترشح هورمون‌هایی می‌شود که اثرات قابل توجهی بر پاسخ ایمنی دارند (۲). گلوکوکورتیکوئیدها (GC) به عنوان تعدیل‌کننده‌های مهم ایمنی شناخته شده‌اند که باعث تغییر از پاسخ سایتوکاین‌های Th1 به Th2 می‌شود (۳). فعالیت هورمون‌ها با اثر مستقیم بر پاسخ‌های ایمنولوژیک علیه عوامل بیماری‌زا مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است (۴، ۵). تغییر در سطح پلاسمایی هورمون‌ها همراه با عدم تعادل در پروفایل سایتوکاین‌ها در برخی از عفونت‌های انگلی حاد و مزمن گزارش شده است (۶-۹). برخی از سایتوکاین‌ها نظیر فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- α)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و اینترلوکین ۱ (IL-1) با اثر بر سیستم عصبی مرکزی باعث فعالسازی سیستم نورواندوکرین به ویژه محور HPA شوند. از سوی دیگر نیز هورمون‌ها می‌توانند بر

روی تولید سایتوکاین‌ها اثر بگذارند (۱۰). عمل متقابل سیستم ایمنی-اندوکرین، در پاتوژنز لیشمانیوز جلدی نقش مهمی ایفا می‌کند. هم‌چنین سطح برخی هورمون‌ها در ارتباط با سطح سایتوکاین‌ها و علائم بالینی می‌باشد (۱۱). هدف از پژوهش حاضر، ارزیابی سطوح پلاسمایی هورمون‌ها (کورتیزول، DHEA-S، استرادیول، پرولاکتین و تستوسترون) و سایتوکاین‌ها (اینترفرون گاما، TNF- α ، IL-4 و IL-10) در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی و گروه کنترل می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در شهرستان‌های آبادان و خرمشهر واقع در استان خوزستان در جنوب غربی ایران انجام شده است. در این مطالعه ۴۰ فرد بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی و ۴۰ فرد سالم بدون سابقه‌ی ابتلا به بیماری لیشمانیوز جلدی (گروه کنترل) از مراجعه‌کنندگان به مراکز بهداشتی به صورت تصادفی انتخاب شدند. پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی بهبهان و اخذ رضایت‌نامه از تمامی افراد تحت مطالعه، پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک توسط همه افراد شرکت‌کننده در مطالعه تکمیل گردید. بیماری افراد مبتلا به لیشمانیوز جلدی به واسطه نمونه‌گیری مستقیم از حاشیه زخم‌ها و مشاهده میکروسکوپی انگل در نمونه بیوپسی تایید گردید. دو گروه مورد مطالعه از نظر سن و جنسیت مطابقت داده شدند به طوری که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ تعداد افراد مذکر و مونث و هم‌چنین سن آن‌ها نباشد. شرایط خروج از مطالعه برای هر دو گروه شامل، عفونت و سایر بیماری‌ها، درمان به وسیله هورمون‌ها و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی، الکلیسم، بارداری و آمنوره بود. این شرایط توسط نتیجه‌ی آزمایشگاه و سپس معاینه پزشک تایید گردید. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی بهبهان با کد IR.BHN.REC.1399.010، تایید گردیده است.

استرادیول، DHEA، پرولاکتین و تستوسترون در بیماران کم‌تر از افراد سالم بود (تصویر شماره ۱) و از نظر آماری اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.05$).



تصویر شماره ۱: سطوح پلاسمایی هورمون‌های DHEA (A)، استرادیول (B)، پرولاکتین (C)، تستوسترون (D) و کورتیزول (E) در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی (CL patient) و گروه کنترل $***P < 0.001$ (n=40) (Control)

جمع‌آوری نمونه خون

مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از هر فرد تحت مطالعه تهیه و پس از انجام سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه، سرم برای اندازه‌گیری هورمون‌ها و سطح سایتوکاین‌ها به آزمایشگاه دانشکده علوم پزشکی آبادان ارسال و تا روز آزمایش در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

اندازه‌گیری هورمون‌ها

غلظت هورمون‌های کورتیزول، DHEA-S، استرادیول، پرولاکتین و تستوسترون بر طبق دستورالعمل کیت با استفاده از تکنیک‌های مبتنی بر ایمونواسی آنزیمی، اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری سایتوکاین‌ها

غلظت سایتوکاین‌های اینترفرون گاما، $TNF-\alpha$ ، IL-1، IL-6، بر طبق دستورالعمل کیت الیزا مربوطه اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری

غلظت هورمون در گروه کنترل و بیماران با استفاده از آزمون من‌ویتنی مقایسه شد. ارتباط بین سطوح سایتوکاین‌ها و هورمون‌ها با آزمون اسپیرمن بررسی شد. تمام آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad نسخه ۵ (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)، انجام شد.

یافته‌ها

سطوح پلاسمایی هورمون‌ها در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی

برای بررسی تغییرات هورمونی، سطوح پلاسمایی کورتیزول، استرادیول، DHEA، پرولاکتین و تستوسترون را در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی و افراد سالم ارزیابی شد. نتایج نشان داد سطوح پلاسمایی کورتیزول،

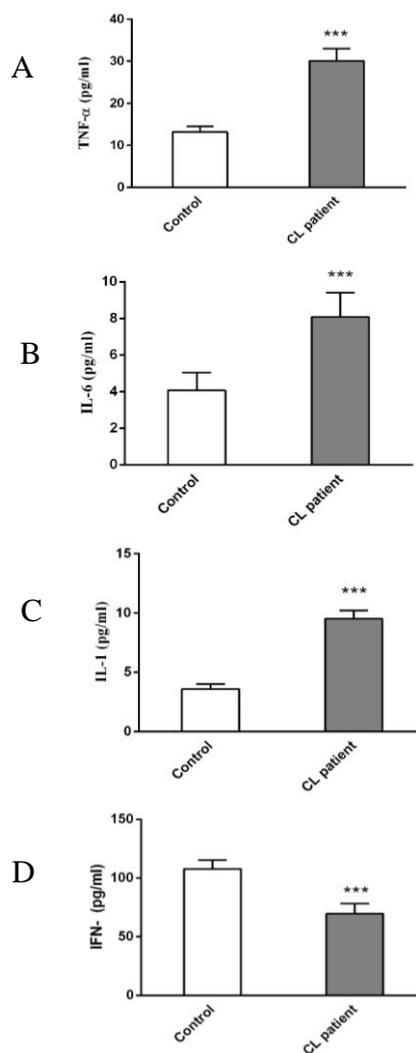
بحث

ارتباط بین سیستم ایمنی و غدد درون‌ریز در بیماری لیشمانیوز جلدی انسانی به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است. در مطالعه حاضر، در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی کاهش معنی‌داری در غلظت پلاسمایی هورمون‌های DHEA، پرولاکتین، تستوسترون، کورتیزول و استرادیول مشاهده شد. همچنین غلظت پلاسمایی سایتوکین‌های $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ ، $IL-1$ نیز در این بیماران بیش‌تر از افراد سالم بود. غلظت اینترفرون گاما نیز در بیماران لیشمانیوز جلدی در مقایسه با افراد سالم کم‌تر بود. این نتایج با نتایج سایر مطالعات مطابقت دارد (۱۲، ۱۳). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عدم تعادل در هورمون‌های غدد درون‌ریز در عفونت‌های مزمن می‌تواند به علت فعال شدن محورهای مختلف عصبی غدد، مانند محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادها (HPG) توسط سیستم ایمنی باشد (۱۴). برخی از سایتوکین‌ها مانند $IL-1$ ، $IL-6$ و $TNF-\alpha$ می‌توانند با اثر مستقیم بر روی سیستم عصبی مرکزی (CNS) باعث فعال شدن محورهای عصبی غدد از جمله محور HPA شوند و از سوی دیگر این هورمون‌ها نیز می‌توانند بر تولید سایتوکین‌ها تأثیر بگذارند. همچنین، در برخی از انواع عفونت‌ها، وجود میکروارگانیسم‌ها در غدد می‌تواند بر ترشح هورمون‌ها تأثیر بگذارد (۱۵). در لیشمانیوز جلدی، انگل‌ها تقریباً منحصراً در پوست و غدد لنفاوی وجود دارند، بنابراین، به نظر نمی‌رسد کاهش مشاهده شده در سطوح پلاسمایی هورمون‌ها در بیماران لیشمانیوز جلدی به دلیل حضور مستقیم انگل باشد و ممکن است به دلیل عملکرد سایتوکین‌ها در CNS یا غدد باشد (۱۶).

سلول‌های TH1 پس از فعال شدن، سایتوکین‌های اینترفرون گاما، اینترلوکین ۲ و فاکتور نکروزدهنده تومور بتا ($TNF-B$) را ترشح کرده و در ایمنی سلولی دخالت می‌کنند؛ در حالی که سلول‌های TH2 قادر به سنتز سایتوکین‌های $IL-5$ ، $IL-4$ ، $IL-10$ ، $IL-13$ بوده و

سطوح پلاسمایی سایتوکین‌ها در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی

برای بررسی تغییرات سایتوکین‌ها، سطوح پلاسمایی $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ ، $IL-1$ و $IFN-\gamma$ در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی (CL patient) و گروه کنترل اندازه‌گیری گردید. نتایج نشان داد سطوح پلاسمایی $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ ، $IL-1$ در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی بیش‌تر از افراد سالم بود (تصویر شماره ۲) و از نظر آماری اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.05$). همچنین سطح پلاسمایی $IFN-\gamma$ در بیماران کم‌تر از افراد سالم بود که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$).



تصویر شماره ۲: سطح پلاسمایی سایتوکین‌های $TNF-\alpha$ (A)، $IL-6$ (B)، $IL-1$ (C) و $IFN-\gamma$ (D) در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی (CL patient) و گروه کنترل (Control) ($n=40$) ($***P < 0.001$)

ایمنی هومورال را تحریک می کنند. سایتوکاین های TH1 تکثیر سلول های TH2 را مهار کرده، هم چنین سایتوکاین های TH2 فعالیت سلول های TH1 را مهار می کنند. دفاع در برابر لیشمانیا به طور عمده توسط لنفوسیت های T اتفاق می افتد. پاسخ های TH1 موجب ایمنی محافظت کننده و پاسخ های TH2 در افزایش حساسیت و وخیم تر شدن بیماری نقش دارند. در بیماری لیشمانیوز جلدی تعدیل سایتوکاین های Th1 و Th2 باعث بهبود ضایعات می شود (۱۳). IFN- γ سایتوکین پاسخ ایمنی Th1 است و با محافظت در برابر لیشمانیوز مرتبط است. اما تولید بیش از حد IFN- γ می تواند منجر به تخریب بافتی شدیدتر شود. در مطالعه حاضر سطح پلاسمایی IFN- γ در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی کاهش پیدا کرده بود که مطابق با نتایج مطالعه قبلی می باشد و احتمالاً علت آن کاهش سطح هورمون های DHEA و کورتیزول می باشد (۱۷). یکی از اثرات مهم گلوکوکورتیکوئیدها، تغییر از پاسخ سایتوکاین های Th1 به Th2 است. مطالعات قبلی نیز فعال شدن مجدد لیشمانیوز جلدی را با مصرف گلوکوکورتیکوئیدها نشان داده اند (۱۸). دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) نقش مهمی در تنظیم پاسخ های ایمنی در برخی بیماری های خود ایمن و عفونی دارد. سطوح پایین DHEA تعادل Th1/Th2 را تغییر می دهد و پاسخ ایمنی را به سمت پاسخ Th2 سوق می دهد (۱۸). DHEA برخی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها را نیز خنثی می کند. این هورمون می تواند ترشح IL-2 توسط سلول های T را تحریک کرده و تولید IL-6 و IL-10 را مهار کند. بنابراین در لیشمانیوز جلدی محور HPA می تواند در حفظ پاسخ Th2 و کاهش پاسخ های Th1 نقش داشته باشد. در مطالعه حاضر سطح کورتیزول و DHEA در بیماران لیشمانیوز جلدی کم تر از افراد سالم بود که مطابق با نتایج مطالعات قبلی بود (۳). استروژن ها دارای اثرات متعددی بر پاسخ ایمنی هستند که می توانند سبب پیشرفت بیماری لیشمانیوز جلدی شوند. مطالعات قبلی ثابت کرده اند که سطوح پلاسمایی استرادیول با

سایر پارامترهای بالینی، نظیر اندازه ضایعه در مردان و دوز گلوکاتیم مورد استفاده در درمان در زنان، همبستگی مثبت داشتند (۱۹). ماکروفاژها دارای گیرنده های استروژن هستند و بسیاری از عملکردهای ماکروفاژ تحت تأثیر استروژن قرار دارند. در مدل های حیوانی نشان داده شده است که به دنبال تحریک LPS و درمان با β -17 استرادیول، ماکروفاژهای موش IL-6، IL-1 α و TNF- α کم تری تولید می کنند (۲۰). با توجه به نتایج مطالعات قبلی احتمالاً استرادیول در ایجاد ضایعه در لیشمانیوز نقش داشته باشد و کاهش استرادیول منجر به افزایش سطوح سایتوکاین های IL-6، IL-1 α و TNF- α شود. هم چنین بر طبق مطالعات انجام شده TNF- α می تواند ترشح پرولاکتین را توسط هیپوفیز قدامی مهار کند (۲۱). این امر می تواند کاهش سطح پرولاکتین را در افراد مبتلا به لیشمانیوز جلدی توضیح دهد. زیرا بر طبق نتایج این مطالعه سطح پلاسمایی TNF- α در بیماران افزایش یافته است. زنان نسبت به مردان پاسخ های هومورال شدیدتر و تمایل بیش تری به بیماری های خودایمن نشان می دهند (۲۲). با توجه به این که نتایج مطالعات قبلی نشان داده بود که تغییرات هورمونی در بیماران لیشمانیوز جلدی بین دو جنس مشابه است (۱۲). در این مطالعه اندازه گیری هورمون ها در زنان و مردان به طور جداگانه بررسی نشد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که در بیماری لیشمانیوز جلدی، تنظیم نورواندوکرین می تواند پاسخ های Th1 را با کاهش سطح DHEA، استرادیول و پرولاکتین محدود کند. اگرچه پاسخ Th1 برای از بین بردن انگل ها ضروری است، اما تولید بیش از حد IFN- γ و TNF- α برای میزبان مضر است، زیرا سطوح بالای این سایتوکاین ها می تواند آسیب بافتی را افزایش دهد. هم چنین کاهش سطح تستوسترون پلاسمای در بیماران لیشمانیوز جلدی می تواند به مکانیسم های دفاعی میزبان کمک کند، زیرا این هورمون اثر سرکوب کننده سیستم ایمنی دارد و با افزایش حساسیت به بسیاری از عفونت های انگلی، از جمله لیشمانیوز تجربی مرتبط شده است (۲۳).

غدد درون‌ریز درگیر در تنظیم پاسخ ایمنی در لیشمانیوز جلدی می‌تواند برای تشخیص بیماری و یا برای درمان‌های دارویی این بیماری مهم باشد.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشکده علوم پزشکی بهبهان با شماره طرح ۹۹۲۴ می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان از تمامی افرادی که در مراحل مختلف انجام این مطالعه با پژوهشگران همکاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی می‌توانند با کاهش سطوح پلاسمایی DHEA، پرولاکتین و تستوسترون، عدم تعادل در سیستم ایمنی - غدد درون‌ریز را نیز نشان دهند. تغییرات غدد درون‌ریز - ایمنی می‌تواند نقش مهمی در لیشمانیوز جلدی داشته باشد، زیرا سطوح برخی از هورمون‌ها با سطوح سایتوکاین‌ها و نشانگرهای بالینی مرتبط است (۲۴). به نظر می‌رسد تعدیل عصبی مشاهده شده در بیماران لیشمانیوز جلدی برای میزبان مفید باشد و به بهبود ضایعات کمک می‌کند. شناخت هرچه بیش‌تر مکانیسم‌های

References

1. Norouzzinezhad F, Ghaffari F, Norouzzinejad A, Kaveh F, Gouya MM. Cutaneous leishmaniasis in Iran: results from an epidemiological study in urban and rural provinces. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2016; 6(7): 614-619.
2. uiz M, Quinones A, Diaz N, Tapia F. Acute immobilization stress induces clinical and neuroimmunological alterations in experimental murine cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2003; 149(4): 731-738.
3. Galindo-Sevilla N, Soto N, Mancilla J, Cerbulo A, Zambrano E, Chavira R, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone and cortisol in human diffuse cutaneous leishmaniasis by *Leishmania mexicana*. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76(3): 566-572.
4. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, Gaggero AA, Díaz PV. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics* 2006; 117(5): e878-e886.
5. Mavoungou D, Poaty-Mavoungou V, Ongali B, Akoume MY, Maka G, Mavoungou E. Hypothalamic-pituitary gonadal axis and immune response imbalance during chronic filarial infections. *Trop Med Int Health* 2005; 10(11): 1180-1186.
6. Kurtis JD, Mtalib R, Onyango FK, Duffy PE. Human resistance to *Plasmodium falciparum* increases during puberty and is predicted by dehydroepiandrosterone sulfate levels. *Infect Immun* 2001; 69(1): 123-128.
7. Bhattacharya P, Ali N. Involvement and interactions of different immune cells and their cytokines in human visceral leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46(2): 128-134.
8. Bustinduy AL, Sutherland LJ, Chang-Cojulun A, Malhotra I, DuVall AS, Fairley JK, et al. Age-stratified profiles of serum IL-6, IL-10, and TNF- α cytokines among Kenyan children with *Schistosoma haematobium*, *Plasmodium falciparum*, and other chronic parasitic co-infections. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92(5): 945-951.
9. Boström S, Giusti P, Arama C, Persson J-O, Dara V, Traore B, et al. Changes in the levels of cytokines, chemokines and malaria-specific antibodies in response to *Plasmodium*

- falciparum infection in children living in sympatry in Mali. *Malaria Journal* 2012; 11: 1-11.
10. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 1): 282-288.
 11. Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120(2-3): 127-136.
 12. Baccan GC, Oliveira F, Sousa AD, Cerqueira NA, Costa JML, Barral-Netto M, et al. Hormone levels are associated with clinical markers and cytokine levels in human localized cutaneous leishmaniasis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011; 25(3): 548-554.
 13. Boom W, Liebster L, Abbas A, Titus R. Patterns of cytokine secretion in murine leishmaniasis: correlation with disease progression or resolution. *Infect Immun* 1990; 58(12): 3863-3870.
 14. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 2002; 20(1): 125-163.
 15. Corrêa-de-Santana E, Paez-Pereda M, Theodoropoulou M, Nihei OK, Gruebler Y, Bozza M, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis during *Trypanosoma cruzi* acute infection in mice. *J Neuroimmunol* 2006; 173(1-2): 12-22.
 16. de Moura TR, Novais FO, Oliveira F, Clarêncio J, Noronha A, Barral A, et al. Toward a novel experimental model of infection to study American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*. *Infect Immun* 2005; 73(9): 5827-5834.
 17. Rogers KA, Titus RG. Characterization of the early cellular immune response to *Leishmania major* using peripheral blood mononuclear cells from *Leishmania*-naïve humans. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(5): 568-576.
 18. Alexander J, Bryson K. T helper (h) 1/Th2 and *Leishmania*: paradox rather than paradigm. *Immunol Lett* 2005; 99(1): 17-23.
 19. Janele D, Lang T, Capellino S, Cutolo M, Da Silva JAP, Straub RH. Effects of testosterone, 17 β -estradiol, and downstream estrogens on cytokine secretion from human leukocytes in the presence and absence of cortisol. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069(1): 168-182.
 20. Deshpande R, Khalili H, Pergolizzi RG, Michael SD, Chang MDY. Estradiol down-regulates LPS-induced cytokine production and NF κ B activation in murine macrophages. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38(1): 46-54.
 21. Walton PE, Cronin MJ. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma reduce prolactin release in vitro. *Am J Physiol* 1990; 259(5 Pt 1): E672-E676.
 22. Butterworth M, McClellan B, Aklansmith M. Influence of sex on immunoglobulin levels. *Nature* 1967; 214(5094): 1224-1225.
 23. Klein SL. Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunol* 2004; 26(6-7): 247-264.
 24. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004; 13(9): 635-638.