جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

دراسة بكتريولوجية ومناعية مقارنة بين مرضى الربو والمدخنين

رسالة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة- جامعة ديالى وهي جزء

من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة/احياء مجهرية

من قبل الطالبة

حلى أحمد داود

بكلوريوس علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة جامعة ديالى

2004 — 2003

بإشراف

أ.د. عدنان نعمة العزاوي أ.د. ماجد محمد الجواري

1433هـ 2012م

بِسْمِ اللَّـهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

((لَوْ أَنْزَلْنَا هَذَا الْقُرْآنَ عَلَى جَبَلٍ لَرَأَيْتَهُ

خَاشِعًا مُتَصَدِّعًا مِنْ خَشْيَةِ اللَّهِ وَتِلْكَ الْأَمْثَالُ

نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ لَعَلَّهُمْ يَتَفَكَّرُونَ))

صدق الله العظيم

سورة الحشر/ آية 21

الإهداء

إلى من كانوا معي في حياتي على طول الطريق ....

إلى أهلي إلى والدي ووالدتي إلى كل صديق ....

إلى كل قريبٍ وكل بعيد ....

إلى كل من ساهم في وضعي على طريق العلم...............

إلى كل من صبر والى كل من طلب العلم...............

إلى أساتذتي الأعزاء ....

الى رئاسة القسم...............

الى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ....

إلى رئاسة الجامعة ....

أهدي هذا البحث

شكر وتقدير

الحمد لله عدد الرمل والحصى وزنة العرش إلى الثرى أحمده وأشكره وأؤمن به وأتوكل عليه واشهد انه عز من قائل (ما جزاء الإحسان إلا الإحسان) .

بعد الانتهاء من إعداد هذه الرسالة لا يسعني إلا أن أتقدم بجزيل شكري وامتناني إلى الأستاذ المشرف الدكتور ماجد محمد الجواري والأستاذ الدكتور عدنان على اقتراحهم موضوع البحث وإشرافهم على مراحل تنفيذ هذه الرسالة بكل دقة وتفصيل وإبداء ملاحظاتهم وتوجيهاتهم التي كان لها الأثر في اغناء محتوى الرسالة .

وأتقدم بالشكر والاعتزاز إلى الأستاذ الدكتور عباس عبود الدليمي لما بذله من جهد في سبيل اتمام هذه الرسالة وشكري وامتناني الى قسم الحيوان الذي كان متعاوناً جداً معي والى كافة مدرسي ومنتسبي كلية التربية / الرازي لتعاونهم معي .

و أعرب عن عميق امتناني واعتزازي إلى منتسبي مستشفى عام بعقوبة التعليمي والاستشارية في بعقوبة لتعاونهم الكبير معي على طريق التقدم .

وأشكر الكادر الطبي في مدينة الطب وبالأخص المختبرات التعليمية قسم المناعة وأشكر موظفي الجامعة المستنصرية وجامعة بغداد لتعاونهم معي على إكمال هذه الرسالة . وختاما أتقدم بالشكر إلى كل من أسدى الي نصحا او عونا ممن فاتني ذكرهم داعية الله للجميع بالتوفيق والنجاح الدائم .

حلى أحمد داود

إقرار المشرفين

أشهد بأن هذه الرسالة جرى اعدادها تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة– جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة – احياء مجهرية.

التوقيع

اسم المشرف : د. عدنان نعمة العزاوي

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية التربية / جامعة ديالى

التاريخ:

التوقيع

اسم المشرف : د. ماجد محمد الجواري

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية العلوم / الجامعة المستنصرية

التاريخ:

توصية رئيس القسم

بناءاً على التوصيات المتوافرة أرشح هذه الرسالة للمناقشة .

التوقيع

الاسم : أ.م.د. نجم عبد الله جمعة

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : رئيس قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى

التاريخ:

قرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة, وبعد اطلاعنا على هذة الرسالة المقدمة من قبل الطالبة **(حلى احمد داود)** والموسومة **(دراسة بكتريولوجية ومناعية مقارنة ببين مرضى الربو والمدخنين)** ومناقشتها في محتواها وفيما له علاقة بها, فوجدناها جديرة لنيل شهادة **(الماجستير)** بتقدير **(أمتياز)** في **علوم الحياة - أحياء مجهرية**.

رئيس اللجنة

التوقيع

الأسم : د.عباس عبود فرحان

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : جامعة ديالى

التاريخ : \ \ 2012

عضو اللجنة

التوقيع

الأسم : هادي رحمن رشيد

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم - جامعة ديالى

التاريخ : \ \ 2012

عضو اللجنة

التوقيع

الأسم : صباح عبد الحميد عبد الرحمن

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم - الجامعة المستنصرية

التاريخ : \ \ 2012

المشرف

التوقيع

الأسم : عدنان نعمة عبد الرضا

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : جامعة ديالى - كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : \ \ 2012

المشرف

التوقيع

الأسم : ماجد محمد محمود الجواري

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : الجامعة المستنصرية - كلية العلوم

التاريخ : \ \ 2012

مصادقة عمادة كلية التبية للعلوم الصرفة

التوقيع
الأسم : عباس عبود فرحان
المرتبة العلمية : أستاذ
التاريخ : \ \ 2012

قرار لجنة المناقشة

الأسم : عباس عبود فرحان
المرتبة العلمية : أستاذ
التاريخ : \ \ 2012

الخلاصة

أجريت الدراسة الحالية بهدف الكشف عن التغييرات المناعية والبكتيريولوجية المرافقة لحالات مرضى الربو ومدخني التبغ بالمقارنة مع الأصحاء .

شملت الدراسة الحالية 85 مريضاً مصاباً بالربو والذين يعانون من الأخماج البكتيرية في الجهاز التنفسي ، والذين تراوحت أعمارهم (5 – 75) سنة فكان عدد الذكور (49) أما الإناث فعددهم (36) وشملت الدراسة أيضاً (85) شخضاً من المدخنين تراوحت أعمارهم (17 – 78) سنة وكان عدد الذكور 64 أما الإناث فعددهم 21، قورنوا مع 50 شخصاً من الأصحاء ظاهرياً للمدة من (2008/1/1 لغاية 2009/1/1) في مستشفى بعقوبة التعليمي وتلخصت الدراسة إلى:-

1- البروتين الفعال -C :- أظهرت النتائج أعلى معدل وصل إليه البروتين الفعال -C عند مجاميع الدراسة كان عند مجموعة مرضى الربو بمعدل (288،0ملغ/لتر) مقارنةً بمجاميع الدراسة الأخرى بفروق معنوية عند (P ‹ 0.01) إذ وصلت المعدلات عند المدخنين ومجموعة الاصحاء (27،0 ، 7،033) ملغ/لتر على التوالي .

2- أظهرت نتائج الكلوبيولينات المناعية وبروتيني المتمم C3 و C4:-

- الكلوبيولين المناعي G :- كان أقل معدل للكلوبيولين المناعي IgG عند مجموعة المدخنين (1217،35 ملغ/سم) مقارنة مع مجموعتي الاصحاء ومرضى الربو فكانت معدلاتهم (1949،68 ، 1252،86) ملغ/سم على التوالي بوجود فروق معنوية (P ‹ 0.01) .
- الكلوبيولين المناعي M :- أقل معدل له عند مجموعة المدخنين إذ بلغ مستواه (122،88 ملغ/سم) بوجود فروق معنوية عند (P ‹ 0.01) مقارنة مع مجموعتي

الاصحاء ومرضى الربو إذ بلغت معدلاتهم (143،15 ، 128،96) ملغ/د.لتر على التوالي .

- الكلوبيولين المناعي A :- سجل أعلى معدل في مجموعة مرضى الربو (384،81 ملغ/د.لتر) مقارنة مع الاصحاء والمدخنين (336،35 ، 355،25) ملغ/د.لتر على التوالي وكانت الفروق المعنوية عند مستوى احتمالية (P ‹ 0.01) .
- بروتيني المتمم C3 و C4 :- أظهرت النتائج أعلى مستوى لبروتين المتمم C3 عند مجموعة مرضى الربو (173،75 ملغ/د.لتر) وكانت الفروق المعنوية عند مستوى احتمالية (P ‹ 0.01) تليها مجموعة المدخنين والاصحاء بمعدلات (150،23 , 138،1) ملغ/د.لتر على التوالي أما الجزء المتمم C4 فإن أعلى معدل بلغه كان عند مجموعة مرضى الربو بمعدل (60،9ملغ/د.لتر) ثم تأخذ هذه القيمة بالانخفاض المعنوي تجاه مجموعة المدخنين والاصحاء فروقات معنوية عند (P ‹ 0.01) وكانت المعدلات(50،5 ,49،45) ملغ/د. لتر على التوالي .
- عدد كريات الدم البيض الكلي أعلى معدل لعدد كريات الدم البيض سجلت عند مجموعة المدخنين بمعدل (8700 خلية/سم³) تليها مجموعة مرضى الربو والاصحاء وكانت الفروق المعنوية عند مستوى احتمالية (P ‹ 0.01) بمعدلات (7250 , 7225) خلية/سم³على التوالي .

3- التعداد التفريقي لخلايا الدم البيض :-

- نسبة الخلايا الحمضة :- وبلغت أعلى معدل لها عند مجموعة مرضى الربو (12%) مقارنة بالمدخنين والاصحاء وكانت الفروق المعنوية عند مستوى احتمالية (P ‹ 0.01) وبلغت معدلاتهم (2،7%، 4،03%) على التوالي .

- نسبة الخلايا العدلة :- بلغت أعلى معدل لها عند مجموعة المدخنين (77%) ثم تليها عند مجموعتي الربو والاصحاء فروقات معنوية (P ‹ 0.01) وكانت المعدلات (54 % ، 52%) على التوالي .
- نسبة الخلايا اللمفية :- إذ أظهرت النتائج أن أقل قيمة فيها بلغت عند مجموعة المدخنين (18%) ثم تأخذ هذه القيمة بالصعود فروقات معنوية مع مرضى الربو والاصحاء عند (P ‹ 0.01) وكانت المعدلات (27%، 30%) على التوالي .
- نسبة الخلايا الوحيدة :- إذ أظهرت النتائج إن أقل نسبة كان عند مجموعة المدخنين (3%) ثم تأخذ هذه القيمة بالإرتفاع بعلاقات معنوية عند (P ‹ 0.01) عند مرضى الربو والسيطرة بمعدلات (5،7% ، 5 %) على التوالي .
- نسبة الخلايا القعدة :- لم تظهر أي علاقة معنوية بين مجاميع الدراسة إلا أن أعلى معدل لها ظهرت عند مجموعة المدخنين (1%) ثم تأخذ هذه القيمة بالنزول عند مجموعتي الربو والسيطرة بمعدلات (0،7% ، 0،5%) على التوالي .

4- أظهرت نتائج قياس معامل البلعمة على أربعة أوقات كالآتي :-

- بعد مرور 15 دقيقة :- بلغت أعلى معدل معامل البلعمة عند مجموعة مرضى الربو (74%) ثم تأخذ النسبة بالنزول بعلاقة ولكن غير معنوية تجاه المدخنين بمعدل (71%)أما مجموعة الاصحاء فبلغت معدل(40%) .
- بعد مرور 30 دقيقة :- بلغت أعلى نسبة عند مجموعة مرضى الربو بمعدل (90%) ثم تأخذ هذه القيمة بالنزول بعلاقات معنوية عند (P ‹ 0.01) عند مجموعة المدخنين والاصحاء بمعدلات (86%، 94%) على التوالي .
- بعد مرور 45 دقيقة :- بلغ أعلى معدل عند مجموعة الاصحاء بمعدل(60%) وكانت الفروق المعنوية عند مستوى احتمالية (P ‹ 0.01) وكانت الفروق المعنوية

عند مستوى احتمالية (P ‹ 0.01) تليها مجموعة المدخنين والربو بنسب (40%، 54%) على التوالي .

- بعد مرور 60 دقيقة :- بلغ أعلى معدل عند مجموعة الاصحاء بمعدل(41%) ثم تأخذ هذة القيمة بالنزول بفروقات معنوية عند (P ‹ 0.01) عند مجموعة المدخنين ومرضى الربو بمعدلات (31% , 38%).

5- قيمة الهيموغلوبين Hb :- أعلى معدل بلغ عند مجموعة المدخنين (15،1ملغ/د.لتر) تليها مجموعة المدخنين والأصحاء عند (P‹0.01) (13،6، 13،4) ملغ/د.لتر على التوالي .

6- سرعة ترسيب الكريات الحمر ESR :- أعلى قيمة عند مجموعة المدخنين (37،5) ملم/ساعه ثم تأخذ القيمة بالنزول فروقات معنوية تجاه مرضى الربو والأصحاء عند (P‹0.01) (31،6 ، 5،6) ملم /ساعه على التوالي .

7- أجريت عملية زرع القشع من 85 مريضاً مصابا بالربو لمعرفة دور الأخماج البكتيرية التي من شأنها تفاقم نوبات الربو وكذلك تهييج المسالك التنفسية ,إضافة إلى 85 شخصاً من المدخنين فبالنسبة لمرضى الربو كانت بكتريا *(Streptococcus pneumoniae)* هي السائدة ب (28)عزلة بنسبة (32،9%) ثم تلتها (16) عزلة بنسبة (18،9%) بكتريا *(Streptococcus pyogenes)* ثم (11) عزلة بنسبة (12،9%) بكتريا *(Staphylococcus aureus)* ، و (7) عزلات بنسبة (8،2%) لبكتريا *(Staphylococcus albus)* و(6) عزلات بنسبة(7،1%) لبكتريا *(Streptococcus viridans)* ، (5) عزلات بنسبة(5،9%) لبكتريا *(Moraxella cattarrhalis)* ونفس النسبة أيضاً (5) عزلات بنسبة(5،9%) لبكتريا *(Proteus mirabilis)* و(4) عزلات بنسبة (4،9%) لبكتريا *(Pseudomonas aeruginos)* و(3)عزلات بنسبة (3،5%) لبكتريا

(Heamophilis influenza) ومن خلال إجراء فحص الحساسية للمضادات الحيوية للعزلات أبدت أغلبية العزلات حساسية عالية لمضادي (Ciprofloxacin) وال (Augmentin) وكما أبدت أغلبية العزلات مقاومة عالية تجاه ال (Ampicilin) وال (Gentamycin) .

بينما أوضحت النتائج للمدخنين:-

(28) عزلة (32،9%) تعود لبكتريا *(Streptococcus pneumoniae)* و(17)عزلة(20%) تعود لبكتريا *(Staphylococcus aureus)* و (11) عزلة (12،9%) لبكتريا *(Streptococcus viridanse)* و(10)عزلات(11،8) لبكتريا *(Heamophilis influenza)* و(6) عزلات (7،1%) لبكتريا (*Streptococcus pyogenes*) ونفس النسبة(6)عزلات أيضاً (7،1%) لبكتريا (*Staphylococcus albus*) و(4) عزلات (4،7%) تعود لبكتريا *(Escherichia coli)* و(3) عزلات (3،5%) لبكتريا (*Pseudomonas aeruginosa*) .

List of Content قائمة المحتويات

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
	قائمة المحتويات	I
	قائمة الجداول	IV
	قائمة الأشكال	V
	قائمة المصطلحات	V
	قائمة المختصرات	IX
	الفصل الأول : استعراض المراجع Review OF Literature	
1-1	الربـــو Asthma	4
2-1	تصنيف الربو Classification of Asthma	5
1-2-1	الربـــو الخارجي المنشأ Extrinsic Asthma	5
2-2-1	الربو داخلي المنشأ Intrinsic Asthma	6
3-2-1	الربو المهني Occupational Asthma (OA)	6
3-1	الوبائية Epidemiology	7
4-1	الإمراضيـــــة Pathogenesis	8
5-1	التأتـــب Atopy	10
6-1	العوامل القادحـــــة للربو Trigger Factors of Asthma	11
1-6-1	المستأرجات Allergens	14
2-6-1	المهيجات Irritants	13
3-6-1	التمارين Exercises	13
4-6-1	العواطف والقلق Emotional & Anxiety	13
7-1	التدخين Smoking	14
8-1	التدخين والجهاز المناعي Smoking and Immune System	16
9-1	بروتينات الطور الحاد Acute Phase Protein	16
1-9-1	البروتين الفعال C-Reactive Protein C-	17
1-1-9-1	الدور الحيوي لبروتين C- الفعال Biological Role of CRP	17
10-1	الكلوبيولينات المناعية (الأضداد) Immunoglobulin's (Antibodies)	19
1-10-1	الكلوبيولين المناعي (IgA)	19
2-10-1	الكلوبيولين المناعي (IgM)	20
3-10-1	الكلوبيولين المناعي (IgG)	21
11-1	مكونات المتمم Complement Components	21
12-1	دور الخلايا الحمضة ووسائطها في الربو Role of Eosinophils and Eosinophil Mediators in Asthma	22
13-1	الخـلايا اللمفاوية Lymphocytes	23
14-1	الخـلايا البدينة و القعدة Mast Cells and Basophiles	24
15-1	البلعمة Phagocytosis	25
16-1	الأخمـاج التنفسية Respiratory Infections	27

الفصل الثاني : المواد وطرائق العمل Materials and Methods		
1-2	مجاميع المرضى والسيطرة Patients and Control Groups	33
2-2	المـواد	33
1-2-2	الأجهزة والمستلزمات المختبرية Equipments and Instruments	33
2-2-2	الملونات والمحاليل Stains and Solutions	35
3-2-2	الأوساط الزرعية Culture Media	35
4-2-2	الأقراص التشخيصية والتفريقية Differential and Diagnostic Discs	36
5-2-2	عُدد القياس Kits	37
6-2-2	أقراص المضادات الحيويـة Antibiotics Discs	37
7-2-2	أقطار مناطق التثبيط	38
3-2	طرائق العمل	38
1-3-2	جمع النماذج Specimen Collection	38
1-1-3-2	نماذج الدم Blood Samples	38
2-1-3-2	نماذج القشع (Sputum Samples)	39
4-2	الفحوصات المناعية Immunological Tests	39
1-4-2	فحـص البروتين الفعال C- Reactive Protein Latex Test-	39
2-4-2	التقدير الكمي لمستوى الكلوبينات المناعية وبروتينات نظام المتمم في المصل Quantitative Estimation of Serum Immunoglobulins and Complements	40
3-4-2	العد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيض	41
1-3-4-2	التعداد الكلي لخلايا الدم البيض W.B.C. Total Count	41
1-1-3-4-2	محلول W.B.C	42
2-3-4-2	التعداد التفريقي لخلايا الدم البيض W.B.C. Differential Count	42
-4-4-2	فعالية البلعمة Phagocytosis	43
1-4-4-2	محلول عالق البكتريا	43
5-4-2	معدل ترسيب كريات الدم الحمر Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)	44
5-2	عزل وتشخيص البكتريا	44
1-5-2	تحضير الكواشف والمحاليلSolution & Regents Prepare	45
1-1-5-2	لكواشـــــف Regents	45
2-1-5-2	المحاليل Solution	46
2-5-2	الأوساط الزرعية المستخدمة في الدراسة	47
3-5-2	حفظ وإدامة العزلات	48
4-5-2	خلايا كريات الدم الحمر للإنسان Human Erythrocytes	48
5-5-2	تشخيص البكتريا المعزولة	49
1-5-5-2	التشخيص البكتريولوجي	49
2-5-5-2	التشخيص الكيمياوي الحيوي للعزلات	49
6-5-2	أختبار الحساسية لمضادات الحياة Antibiotics Sensitivity Test	54
6-2	التحليل الاحصائي Statistical Analysis	55
الفصل الثالث : النتائج والمناقشة Results and Discussion		
1-3	النتائج والمناقشة	56

2-3	التحري عن البروتين الفعال C- Result's of CRP Detection	57
3-3	التحري عن مستوى الكلوبيولينات المناعية وبروتينات نظام المتمم Results of Immunoglobulin's (IgS) and Complements Level	59
1-3-3	الكلوبيولين المناعي G Immunoglobulin	60
2-3-3	الكلوبيولين المناعي M Immunoglobulin	62
3-3-3	الكلوبيولين المناعي A Immunoglobulin	64
4-3-3	بروتين المتمم C3 ، C4 في المصل	67
4-3	اختبار عد كريات الدم البيض White Blood Cells Count Test	71
5-3	التعداد التفريقي لخلايا الدم البيض White Blood Cells Differential Count	73
1-5-3	الخلايا الحمضة Eosinophilis	73
2-5-3	الخلايا العدلة Neutrophilis	76
3-5-3	الخلايا اللمفية Lymphocytes	78
4-5-3	الخلايا الوحيدة Monocyte	79
5-5-3	الخلايا القعدة Basophilis	80
6-3	البلعمة	82
1-6-3	معامل البلعمة بعد 15 دقيقة	82
2-6-3	معامل البلعمة بعد 30 دقيقة	83
3-6-3	معامل البلعمة بعد 45 دقيقة	85
4-6-3	معامل البلعمة بعد 60 دقيقة	87
7-3	نسبة الهيموغلوبين Hb (Hemoglobin)	90
8-3	معدل ترسب كريات الدم الحمر ESR	92
9-3	عزل وتشخيص الأنواع البكتيرية عند مرضى الربو والمدخنين والأصحاء Isolation & Identification of Bacteria in Asthmatic & Smokers & Healthy Individual.	94
1-9-3	الأنواع البكتيرية المعزولة من الأصحاء	94
2-9-3	الأنواع البكتيرية المعزولة من مرضى الربو والمدخنين	95
10-3	فحص الحساسية للمضادات الحيوية Results of Antibiotic Disc Sensitivity Test	98
	الاستنتاجات والتوصيات Recommendation & Conclusions	
	الاستنتاجات Conclusions	104
	التوصيات Recommendation	105
	المصادر	107

قائمة الجداول List of Tables

رقم الجدول	الجدول	رقم الصفحة
1-3	يوضح الجنس والعدد والنسبة المئوية لمجاميع الدراسة	56
2-3	مستوي CRP في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو كلاً على حدا ومجموعة المدخنين والربو سواءومجموعة السيطرة	58
3-3	مستوي IgG في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	62
4-3	مستوي IgM في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	63
5-3	مستوي IgA في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	66
6-3	مستوي C3 في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	69
7-3	مستوي C4 في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	71
8-3	مستوي WBC في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	73
9-3	مستوي Eosinophilis في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	75
10-3	مستوي Neutrophilis في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	77
11-3	مستوي Lymphocytes في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	79
12-3	مستوي Monocytes في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	81
13-3	مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 15 دقيقة لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	83
14-3	مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 30 دقيقة لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	85
15-3	مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 45 دقيقة لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	87
16-3	مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 60 دقيقة لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	89
17-3	مستوي Hp في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	91
18-3	مستوي ESR في مصل الدم لمجموعة المدخنين ومجموعة الربو ومجموعة المدخنين والربو ومجموعة الاصحاء	93
19-3	العدد والنسب المئوية للأنواع البكتيرية المعزولة من قشع مرضى الربو وأفراد الاصحاء	97
20-3	العدد والنسب المئوية للأنواع البكتيرية المعزولة من قشع المدخنين وأفراد الاصحاء	98

قائمة الأشكال List of Figures

التسلسل	الشكل	رقم الصفحة
A -1-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات CRP عند مجاميع الدراسة	59
A -2-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات IgG عند مجاميع الدراسة	61
A -3-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات IgM عند مجاميع الدراسة	64
A -4-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات IgA عند مجاميع الدراسة	67
A -5-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات C3 عند مجاميع الدراسة	70
A -6-3	اختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات C4 عند مجاميع الدراسة	72
A -7-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات WBC عند مجاميع الدراسة	74
A -8-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات Eosinophilis عند مجاميع الدراسة	76
A -9-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات Neutrophilis عند مجاميع الدراسة	78
A -10-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات Lymphocytes عند مجاميع الدراسة	80
A -11-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات Monocytes عند مجاميع الدراسة	82
A -12-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستوى معامل البلعمة بعد مرور 15 دقيقة عند مجاميع الدراسة	84
A -13-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستوى معامل البلعمة بعد مرور 30 دقيقة عند مجاميع الدراسة	86
A -14-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستوى معامل البلعمة بعد مرور 45 دقيقة عند مجاميع الدراسة	88
A -15-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستوى معامل البلعمة بعد مرور 60 دقيقة عند مجاميع الدراسة	90
A -16-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات HP عند مجاميع الدراسة	92
A -17-3	إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات ESR عند مجاميع الدراسة	94

قائمة المصطلحات

ت	المصطلح العربي	المصطلح الانكليزي
1	تفاعلات الارجية الحاد	Acute Allergic Reactions
2	تقلص القصبات الهوائية الحاد	Acute Broncho Constriction
3	تفاعلات الالتصاق	Adherans Reaction
4	التلزن	Agghutint
5	المستأرجات المحمولة بالهواء	Air Born Allergen
6	محدودية تدفق الهواء	Air Flow Limitation
7	غبار الطباشير	Air Pollutants
8	المستأرجات	Allergens
9	التفاعل الارجي	Allergic Reaction

10	الربو التحسسي	Allergic Asthma
11	الوسائط الارجية	Allergic Mediators
12	التهاب الانف التحسسي	Allergic Rhinitis
13	الحساسية	Allergy
14	التصميم التشريحي	Anatomic Design
15	متوسط التصلب العصيدي	Atherosclerotic Events
16	الخثار العصيدي	Atherothrombosis
17	التهاب الجلد التاتبي	Atopic Dermatitis
18	التأتب	Atopy
19	الرباطات الذاتية	Autologous Ligand
20	اعشاب الثيل الامريكي	Bermuda Grass
21	اشجار البتولا	Birch
22	اضداد عالقة	Blocking Anti-Bodies
23	الربو القصبي	Bronchial Asthma
24	الخزعة الماخوذة من القصبات	Bronchial Biopsy
25	فرط الاستجابة القصبية	Bronchial Hyper Responsiveness
26	فحص التحريض القصبي	Bronchial Provocation Test
27	تضيق الممرات الهوائية	Broncho Constriction
28	ذات الرئة القصبي	Broncho Pneumoniae
29	المورثة المرشحة	Candidate Gene
30	انبوبة شعرية	Capillary Tube
31	جزيئات الالتصاق الخلوي	Cell Adhesion Molecules
32	فعالية المناعة الخلوية	Cell-Mediated Immune Activity
33	تغييرات الحالة الجوية	Changing Weather Conditions
34	مواد كيمياوية	Chemical
35	المستحضرات الكيمياوية	Chemical Stimulus
36	البروتين المثبط للجذب الكيميائي	Chemo Taxis Inhibitory Protein
37	جذب كيمياوي	Chemo Attractant
38	الالتهاب الارجي المزمن	Chronic Allergic Inflammation
39	المسار التقليدي	Classical Pathway
40	الأعراض السريرية	Clinical Symptoms
41	مجاميع المورث	Cluster Of Gene
42	التجلط	Coagulation
43	أعشاب قدم الموز	Cock Foot Grace
44	عشبة التبغ الشائعة	Common Raweed
45	اختلاطات الالتهابات القصبية المزمنة	Complecation Of Chronic Bronchities
46	الممرات الملتوية	Convoluted Passages
47	الحركيات الخلوية	Cytokines
48	الية ازالة التحبب	Degranulation
49	فرط التحسس المتأخر	Delayed Hyper Sensitivity
50	الخلايا الشجيرية	Dendritic Cells
51	الابتلاع	Eating

52	الاكزما	Eczema
53	انتفاخ الرئة	Emphysemia
54	الهظم الأنظيمي القاطع	Endonuclease
55	الخلايا البطانية	Endothelial Cells
56	الوذمة	Eodema
57	المحددات المستضدية	Epitopes
58	متعدد السكريد الخارجي	Exopoly Saccharide
59	الذيفانات الخارجية والداخلية	Exotoxins & Endotoxins
60	التعرض للمهيجات في العمل	Exposure To Irritants On The Job
61	تعبير جزيئات الالتصاق	Expression Of Adhesion Molecules
62	ربو خارجي المنشأ	Extrinsic Asthma
63	الربائط الخارجية	Extrinsic Ligand
64	التاريخ العائلي	Family History
65	الارومة الليفية	Fibroplast
66	جزء C	Fraction – C
67	الجذور الحرة	Free Radicals
68	الرغوة	Fumes
69	الابواغ الفطرية	Fungat Sporses
70	انماط وراثية	Genotypes
71	حوامض امينية كلايكوجينية	Glucogenic Amino Acids
72	بروتينات سكرية	Glycoproteins
73	غبار المنزل	House Dust
74	المنظفات المنزلية	House Hold Cleaner
75	فعالية المناعة الخلطية	Humoral Immune Activity
76	الحساسية المفرطة	Hyper Sensitivity
77	الجهاز المناعي	Immune System
78	التالق المناعي	Immuno Fluorescence
79	الترسيب المناعي	Immuno Precipitation
80	تراكم الخلايا الالتهابية	Inflammatory Cells Accumulation
81	المستارجات المستنشقة	Inhalant Allergens
82	الربو داخلي المنشأ	Intrinsic Asthma
83	الخلية الغازية	Invader Cell
84	خارج الجسم	Invirto
85	داخل الجسم	Invivo
86	حوامض امينية كيتونية	Ketogenic Amino Acids
87	اعشاب المراعي	Lamb's Quarters
88	تكوين الافة	Lesion Formation
89	البروتين الدهني قليل الكثافة	Low Density Lipoprotein
90	اخماج الجهاز التنفسي السفلي	Lower Respiratory Tract Infection
91	الجزيئات الكبيرة	Macromolecules
92	سيل الدخان الرئيسي	Main Stream Smoke
93	المهيجات الميكانيكية	Mechanical Irritant

Mediators	الوسائط	94
Metabolic Syndrome	المتلازمة الايضية	95
Molecular	جزيئي	96
Mono Zygotic	أحادي الزيجة	97
Monospecific Antiserum	اضداد نوعية	98
Mouth Breathing	التنفس الفمي	99
Mucocilliary Transport	النقل الهدبي المخاطي	100
Nasal Turbinate	التجاويف الانفية	101
Non Allergic Asthma	ربو غير تحسسي	102
Nosocomial Pneumoni	ذات الرئة المكتسبة في المستشفيات	103
Occupational Asthma	الربو المهني	104
Olive Pollens	حبوب طلع اشجار الزيتون	105
Opsonization	الاستساغة	106
Oropharynex	البلعوم الفمي	107
Paints	المستحضرات التجميلية	108
Phagocytic Cells Activity	فعالية الخلايا البلعمية	109
Phagocytosis	البلعمة	110
Platelet – Activating Factor	عامل تنشيط الصفيحات الدموية	111
Polyanios	متعدد الشحنات السالبة	112
Polycation	متعدد الشحنات الموجبة	113
Polysaccharides	سكريات متعددة	114
Predictive Value	قيم تنبؤية	115
Proinflammatory Mediator	الوسيط البدء التهابي الفعال	116
Promotors	حفازات	117
Proteolytic Enzyme	انزيمات محللة للبروتين	118
Race	العرف	119
Reflex	المنكهات	120
Respirable	المستارجات المستنشقة	121
Semi - Quantitave	التقدير شبه الكمي	122
Side Stream Smoke	سيل الدخان الجانبي	123
Smooth Muscles Reproduction	تكاثر خلايا العضلات الملساء	124
Soluble Ligands	الربائط الذائبة	125
Specific Adherence Factors	عوامل التصاق خاصة	126
Streptococcal Toxic Shock Syndrome	متلازمة الصدمة بذيفانات المكورات المسبحية	127
Strong Odors	الروائح القوية	128
Sweet Rernal	عشب عرق السوس	129
Systemic Immune Modulation	التعديل المناعي الجهازي	130
Tissue Factor	عامل النسيج	131
Tobacco Smoke	دخان التبغ	132
Toxin Neutralization	معادلة السموم	133
Tumor Necrosis Factor	عامل تنخر الورم	134

قائمة المختصرات

No.	Abbreviation	Key
1	APCs	Antigen Presenting Cells
2	App	Acute Phase Protein
3	AT1 - R	Angiotensin Type -1 Receptor
4	BAL	Broncho Aleveolar Lavage
5	BALF	Broncho Aleveolar Lavage Fluid
6	BHR	Bronchia Hyper Responsiveness
7	CD- Marker	Cluster Of Differentiation
8	CD23+	Cluster Of Differentiation -23
9	CD4+	Cluster Of Differentiation -4
10	CD8+	Cluster Of Differentiation -8
11	CRP	C – Reactive Protein
12	CSS	Churg-Struss Syndrome
13	E.S.R.	Erythrocyte Sedimentation Rate
14	ECF - A	Eosinophil Chemotactic Factor
15	ECP	Eosinophil Cationic Protein
16	EDN	Eosinophil Derived Neurotoxin
17	ELISA	Enzyme Linkage Immunosorbant Assay
18	EPO	Eosinophil Peroxidase
19	EPX/EDN	Eosinophil Derived Neurotoxin
20	ESP	Eosinophil Simulation Prometer
21	FEVI	Forced Expiratory Volume In One Second
22	FVC	Forced Vital Capacity
23	GM - CSF	Granulo Cyte - Monocyte Coloni Stimulating Factor
24	COPD	Chronic Obstructive Pulmonary
25	HAECs	Human Aorata Edothelial Cells
26	Hb	Haemoglobin
27	ICAM-1	Intracellular Adheison Molecule - 1
28	IgA	Immunoglobulin A
29	IgG	Immunoglobulin G
30	IgM	Immunoglobulin M
31	IgS	Immunoglobulin S
32	IL	Interleukins
33	IL - 6	Interleukins - 6
34	INF	Interferon
35	LAR	Late Asthmatic Response
36	LP	Low Density Lipoprotein
37	LPs	Lipopoly Saccharide
38	LT	Leukotrinenes

39	MBP	Major Basic Protein
40	NCCLs	National Committee For Clinical Laboratory Standards
41	PAF	Platelet Activation Factor
42	PAI - 1	Plasminogen Activator Inhibiter - 1
43	PBL	Peripheral Blood Tlymphocytes
44	PGD2	Prostaglandin D2
45	PMNS	polymorph Nuclear Neutrophiles
46	RADS	Reactive Airways Dysfunction Syndrome
47	RIA	Radioimmureassay
48	SRID	Single Radial Immune Diffusion
49	TCR	T - Cell Peceptor
50	Th	T- Helper
51	TNF - 9	Tumor Necrosis Factor 9
52	W.B.C.	White Blood Cell

المقدمة

Introduction

المقدمـــــة

Introduction

الجهاز المناعي (Immune System) له نظام غاية في التعقيـد ومنظم بشكل عالٍ يتكون من وسائل متعددة للدفاع عن الجسم وقادر على توليد عدد ضخم من الخلايا والجزيئات المتنوعة التي تستطيع تمييز الأجسام الغريبة بشكل نوعي، وتعمل بهيئة شبكة عالية الدقة والتنظيم (Janeway *et al*.,2005).

يطلق مصطلح الـ (Allergy) على التبدلات والتغييرات في عمل الجهاز المناعي بالنسبة للأجسام الغريبة . أما طبياً فالـ (Allergy) يطلق على حالات فرط الحساسية (Hyper Sensitivity) الناتجة من تبدلات في عمل الجهاز المناعي في الاستجابة للمواد الخارجية . إن هذه المواد الغريبة المحفزة للحساسية يطلق عليها المستأرجات (Allergens) وتدخل الجسم إما عن طريق الاستنشاق, البلع , الحقن أو بالتلامس عن طريق الجلد ، العين ، وهناك العديد من المستأرجات الشائعة (الأعشاب ، نباتات ضارة ، غبار الطلع ، غبار المنزل ، دخان السكائر ، أبواغ الفطريات ، فضلات الحيوانات ، أنواع محددة من بعض الأطعمة ، المواد الكيميائية).لا تعد الـ (الحساسية) مرضاً وإنما هو ميكانيكية لها أثر في إحداث مجموعة من الإضطرابات الفوضوية في الجهاز المناعي (Dibbern and Montanaro 2008)

هناك نوعان من الآرجية ، فالنوع الأول هو النوع العام من الحساسية الذي يسبب الحمى والربو الآرجي والأكزما في مرحلة الطفولة ويسمى هذا النوع من الحساسية (فرط التحسس العاجل Immediate Hyper Sensitivity) والذي يظهر بعد 15 دقيقة من التعرض للمستأرج ، أما النوع الثاني فيمثل الأكزما الجلدية المسمى بالحكة الجلدية نتيجة ملامسة الجواهر ، الملابس ، الساعات أو مستحضرات التجميل . وهذا النوع من التفاعل أبطأ من الاول ويأخذ يومين بعد الملامسة ليظهر ويدعى (فرط التحسس الآجل Delayed Hyper Sensitivity) . من الأعراض الحادة للحساسية السعال ، تشنجات المنافذ الهوائية ، انتفاخ النسيج المتسببة بواسطة الهستامين الذي يطلق بكميات كبيرة في الدم ويسبب هبوط ضغط الدم ، ضيق المنافذ الهوائية الذي يقود إلى قصر التنفس والأزيز .أوضحت الدراسات إن تطور أمراض الحساسية يعتمد على التداخل بين تنوع العوامل البيئية وقابلية تطور الحساسية ، في الوقت الحالي وصفت عدداً من الجينات كمسببات للحساسية في المنافذ الهوائية الحساسة والتي لها أثر في توليد الربو ومع مرور الزمن لوحظ إن الحساسية تعتمد على الجينات والعوامل البيئية (Hirschler , 2008

(. ويمكن عَـــد الربو على أنه اضطراب التهابي مزمن للمجاري التنفسية Chronic inflammatory airways disorder) تشترك فيه العديد من الخلايا والعناصر الخلوية وخاصة الخلايا البدينة والخلايا الحمضة والخلايا التائية Rabson *et al*.,2005) Edestein,2004) .

أما فيما يخص التدخين فان دخان السجائر يحتوي على 3500 مادة كيميائية مشخصـــة على الأقل، وللعديد منها خصائص سُمية أو مُسرطنة (إذ أثبت أن 40 منها مواد مسرطنـــة). وتحتوي منتجات التبغ بدون دخان على عدد أقل من المواد المسرطنة من دخان التبغ . بلغت نسبة المدخنين في العالم حوالي 1\5 عدد سكانه ويتسبب تدخين السجائر طويل الأمد بنحو 20% من مجموع الوفيات في الدول المتقدمة وبشكل رئيس لما يسببه من أمراض الأوعية الدموية والسرطان (Benowitz *et al*., 2002).

يؤدي إستنشاق الدخان من السكائر والدخان الناتج من إحتراق المواد إلى حث الممرات الهوائية ويكون أكثر تأثيراً على الممرات الهوائية للأشخاص المصابين بالربو American) Academy of Allergy, 2000) . يكون دخان السكائر لدى الأشخاص من الذين تفوق أعمارهم 40 سنة مسئولا عن أكثر من نصف حالات الربو.

إن التدخين يزيد كمية الأحماض الدهنية في الدم وان ذلك يعد عنصراً هاماً في العلاقة بين مرض الشرايين التاجية والتدخين، ويزيد التدخين من العبء على القلب للنقص الحاصل في تنبيه الجهاز العصبي. فضلاً عن تأثيرات الجذور الحرة (Free Radicals) لدى المدخنين لوجود مادة القطران (Zhu *et al*.,1994). يقلل دخان السجائر من نشاط النظام المضاد للأكسدة الأمر الذي يؤدي إلى اختلال التوازن بين المؤكسد – المضاد للأكسدة لصالح المؤكسد مما يجعل من التدخين أحد عوامل الخطورة التي تقود إلى العديد من الأمراض (Ross,1996) .

إن الدخان يحتوي على أوكسيد النتروجين وأحادي أوكسيد الكاربون وهما غازان ضاران كما إن استنشاق الدخان ودخول القطران إلى الرئة يعد جزءاً من المشكلة، فان القطران وحده يضم حوالي 4000 مادة كيميائية معروف عن بعضها أنها تسبب السرطان، أما المواد الكيميائية الأخرى المستنشقة فهي السيانيدوالبنزين و الفورمالديهايد و الميثانول و الأستيلين و الأمونيا (Henning *et al*.,1995) . مما لا يقبل الجدل بأن تدخين السجائر يسبب التهاب القصبات المزمن فضلاً عن ما يسببه من خلل في حركة الأهداب في المجرى التنفسي ويثبط

وظيفة الخلايا البلعمية السنخية، وأن الأحياء المجهرية المستعمرة في المجاري التنفسية ومنها على سبيل المثال (*Streptococcuse pneumonia, Haemophilus influenza,* *Moraxella catarrhalis*) تفاقم من التهاب القصبات الحاد تضاف الى تأثيرات الخمج ببعض الفيروسات التي تصيب المجاري التنفسية ، وان التعرض للمهيجات مثل بعض المواد الكيميائية ودخان السجائر كذلك تُسبب الالتهاب الحاد والتهيج القصبي (Harris *et al.*,2003).

يتأثر تركيز الغلوبيولينات المناعية Immunoglobulins (Igs) في المصل بتدخين التبوغ فأن سلسلة من الدراسات الواسعة بينت مستويات منخفضة من IgG في مصل المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين (McMillan *et al.*,1997) ورغم التأثيرات العديدة للتدخين، فان الدراسات المحلية التي تتناول تأثيرات التدخين في الأخماج التنفسية وتأثيراته في الفعاليات المناعية محدودة جداً وقد تكون معدومة أحياناً في بعض جوانبها.

إن البكتريا هي ثاني أكبر المسببات المرضية ومسئولة عن أخماج الجهاز التنفسي السفلي (Lower respiratory tract infection) بعد الفيروسات (Tyler and Fields, 1996). وتؤدي الأخماج البكتيرية إلى تفاقم حدة نوبات الربو فسواءً كانت البكتريا مرضية أو متعايشة في القنوات التنفسية فلها القدرة على تحرير العديد من الوسائط ومنها الهستامين والتي تسبب تحطيم الخلايا الطلائية للممرات الهوائية مؤدية إلى فرط التحسس (Isaacs and Joshi, 2002) .

الهدف من الدراسة إلقاء الضوء على تأثيرات الربو والتدخين معاً والمقارنة بينهما على محورين :-

المحـــور الأول :- معرفة تأثير الربو والتدخين على الجهاز المناعي بأجراء اختبارات تدل على الحالة المناعية لدى المدخنين والمصابين بالربو والمقارنة بينهما .

المحور الثاني :- البحث في تأثير الربو والتدخين في نسب البكتريا المعزولة من المجاري التنفسية العليا (Upper respiratory tracts) وفحص الحساسية للمضادات الحيوية .

الفصل الأول

Chapter One

Review of Literature استعراض المراجع

الفصل الأول

استعراض المراجع

Review of Literature

1-1 الربـــــو Asthma

يعد الربو من بين الأمراض التنفسية المزمنـة ويتباين في مسبباته (Etiology) وأمراضيته (Pathogenecity) وشدته واستجابته للعلاج وهو بمثابة اضطرابات التهابية مزمنة في الممرات الهوائية تشترك فيها العديد من الخلايا والعناصر الخلوية وخاصة الخلايا البدينة وخلايا الحمضة والخلايا التائية (T-Cells) وخلايا البلاعم الكبرى (Macrophages) والخلايا العدلة (Neutrophilis) والخلايا الظهارية (Epithelial Cells) . (Robin Green,2008)

تلعب المستأرجات المحمولة بالهواء (Airborne allergens) دوراً في إحداث الربو لدى الأشخاص المتحسسين لها ، فأن التعرض لتلك الارجات يؤدي ومن خلال آلية إزالة التحبب (Degranulation) إلى إفراز الوسائط الارجية (Allergic mediators) (Holgate, *et al.*, 1993) والتي لها دور كبير في إثارة الأعراض لدى هؤلاء المرضى فعلى سبيل المثال يعتمد إنتاج وتحرير الوسائط مباشرة بعد استنشاق الارجات في الأشخاص المتحسسين بصورة جزئية على تفاعلات فرط التحسس الآنية المعتمدة على الضد IgE والتي تتضمن ارتباط هذه الارجات بالأضداد IgE المرتبطة بالخلايا القعدة وتسبب تحللها وتحرير الوسائط الموجودة فيها . (Fahy *at al* .,1997)

تمتلك الخلايا البدنية الفعالة العديد من الوسائط منها الهستامين ، أنزيم التربتيز (Tryptase) ، البروستكلاندين Prostaglandin (PG)، الثرومبوكسـن A_2 and B_2 Throboxane ، الليكـــوترينـــــات Leukotriene (LT) C_4 ,D_2,D_4 (Liu *et al* ., 1991) .

تطلق كل هذه الوسائط بعد تحطم الخلايا البدينة وتعمل على تقلص العضلات الملساء بشكل مباشر أو غير مباشر وتقلص القصبات الهوائية الحاد (Acute Broncho Constriction) الذي يعد من الميكانيكيات الأساسية خلال الاستجابة الربوية المبكرة (early asthmatic response) مثلاً (الهستامين LTC_4 ، LTD_4 (Throboxane

B2- alpha تسبب تقلص العضلات الملساء بشكل مباشر بينما (Tryptase) وعامل تنشيط الصفيحات الدموية (Platelet – activating factor) تؤدي دوراً غير مباشر في تقلص العضلات الملساء

تحصل إستجابة الطور المتأخر نتيجة تحرير العامل البين ابيضاضي الخامس (Inter leukin) الانتر لوكيــن (IL-5) من قبل الخلايا البدينة الفعالة (Bradding *et al.*, 1994) والذي يعد عامل جذب كيمياوي (Chemoattractant) لخلايا الحمضة لذلك تجمع وتفعيل الخلايا الحمضة في المسالك الهوائية يحصل بعد تفعيل دور الخلايا البدينة خلال الاستجابة الربوية المبكرة ويؤدي هذا التفعيل لدور الخلايا الحمضة إلى زيادة واستمرار تضييق القصبات الهوائية خلال استجابة الطور الــلاحق فضلاً عن تأثير الوسائط التي تنتجها الخلايا الحمضة مثلاً (Mbp) والليكونات (leukotrienes).

تؤدي الخلايا التائية هي الأخرى دوراً في الاستجابة الإلتهابية إذ توجد بأعداد كبيرة في الممرات الهوائية لمرضى الربو منتجة وسائط أو حركيات خلوية تعمل على تنشيط المناعة التي تتوسطها الخلية وكذلك الاستجابة المناعية لإنتاج الضد (IgE) (Kay *et al.*, 1997) . تتمثل الخلايا اللمفاوية التائية بـــ (Th – 1) T helper -1 التي تنتج كمية كبيرة من (الانترفيرون كاما γ -INF Interferon gamma) عامل تنخر الورم الفا (Tumor necrosis factor) ، Lymphotoxin ، IL-2 عند حدوث الالتهاب الذي يحصل نتيجة غزو البكتريا أو الفيروس (Renauld , 2001; Romangnani , 2000) .

2-1 تصنيف الربو Classification of Asthma

يمكن أن يصنف الربو من وجهة نظر سريرية أو وبائية ولكن التصنيف المنطقي الأكثر قبولاً هو ذلك الذي يتضمن نوعين رئيسين(Stechschulte,1987 ; Parslow *et al* 2001) وهما :-

2-1- 1الربـــو الخارجي المنشأ Extrinsic Asthma

إن غالبية المرضى اللذين يظهر لديهم المرض خلال العقدين الأوليين من العمر هم من مرضى النمط خارجي المنشأ ، وتظهر أعراض هذا المرض قبل سن الثلاثين وهو بمثابة استجابة مناعية متواسطة بالضد IgE لدى الأشخاص اللذين لديهم استعداد للتأتب (Atopy) (Tornek,2002 ; Parslow *et al.*, 2001) أو من جراء التعرض للمستأرجات المستنشقة (Inhalant allergens) (Sears *et al.*, 1991) .

والبعض الآخر تبدأ لديهم بأمراض تأتبية أخرى كالأكزما (Eczema) والتهاب الأنف التحسسي (Allergic rhinitis) ويؤدي التاريخ العائلي (Family History) دوراً في ظهور المرض (Cookson, 1999) ، تحصل نوبات الربو عادة من جراء التعرض للمستأرجات ذات العلاقة بحساسية المريض كحبوب الطلع(Pollens) وغبار المنزل (House dust)والابواغ الفطرية (Fungal sporses) وغيرها (Varney and Holgate ,1996) .

2-2-1 الربو داخلي المنشأ Intrinsic Asthma

يكون هذا النمط من أشكال الربو ليس من جراء تفاعلات الحساسية المعروفة ويبدأ عادة بمرحلة متأخرة وحوالي 70% من المرضى تظهر إعراض الربو لديهم عقب الثلاثين من العمر ويفتقر المرض للبعد العائلي أو التاريخ السريري لوجود آلية اللحساسية (Kanani *et al*., *2005*; Varney and Holgate ,1996) ولايرتبط هذا النمط من الربو بالتأتب إلا أنه قد ينشأ من جراء إختلاطات لالتهابات قصبية مزمنة (Complication of chronic bronchitis) أو كرد فعل لمخلفات بكتيرية (Bacterial products) (Li and Oconnal, 1996) .

3-2-1 الربو المهني Occupational Asthma (OA)

يمكن أن يعرف الربو المهني على أنه ضيق الممرات الهوائية المرتبط بالتعرض في بيئة العمل للغبار المحمول في الهواء إلى الغازات أو الأبخرة (Tylor, 1980; Waren *et al*., *1985)* . فضلاً عن عوامل أخرى يمكن أن تسبب الربو المهني (Chan – Yeung *et al*., 1994) يمكن تميز نوعين من أنواع الربو أولهما : الربو المهني الكامن (ذو فترة الكمون) وهو الأكثر شيوعاً وينشأ بعد أسابيع قليلة من التعرض (Chan – Yeung *et al*., 1995) . ويتسبب من جراء التعرض لعوامل عديدة ذات أوزان جزئية عالية (MW > 5000 daltons) أو التعرض لعوامل ذات أوزان جزئية واطئة (MW < 5000 daltons) (Waren *et al*.,1985) . وثانيهما: هو الربو المهني غير الكامن (بدون فترة كمون) والذي يتضمن متلازمة فقدان وظيفة المسالك الهوائية الفعال (Reactive Airways Dysfunction

(Syndrome = RADS) ويتبع عادة التعرض إلى تراكيز عالية من الغازات المخدشة والأبخرة والمواد الكيمياوية لمرة واحدة أو لمرات عديدة (Lemiere *et al.*,1996) .

3-1 الوبائية Epidemiology

أصبحت أمراض الحساسية بشكل عام والربو منها بشكل خاص من مشاكل الصحة العامة المتزايدة وعلى الأخص في البلدان المتطورة . ويعد الربو من الأمراض الوبائية الواسعة الانتشار والتي تصيب أكثر من 155 مليون شخص في العالم ; Innes & Reid , 2006) (Boushy *et al* ., 2000) . وأشارت الشواهد المتعلقة بالوبائية الى أن الربو من الأمراض الخطيرة والتي ازدادت الإصابة به وبشكل معنوي وبنسبة 30% منذ أواخر 1970 وتركزت بصورة أساسية في البلدان ذات الطابع الصناعي , رافقه زيادة نسبة الوفيات (Mortality) بين المصابين بالربو وخصوصاً في أستراليا وكندا والمملكة المتحدة وسويسرا (Liu *et al.*,2004 ; McFadden & Warren , 1997) .

أشارت العديد من التقارير المنشورة في الولايات المتحدة الأمريكية حول الربو إلى أن نسبة الإصابة بين السكان كانت من 4 الى 5 % وقدرت بحوالي 10 الى 11 مليون حالة خلال عام 1998 وبكلفة علاج مقدارها 6 بليون دولار (Teer , 2001 b) وفي المملكة المتحدة كانت الإصابة بنسبة 5 % ، وفي أستراليا كانت نسبة إنتشار الربو للأعمار 8-11 سنة لعام 1982 تعادل12,9 % وقد إرتفعت النسبة إلى 29,7% بحسب إحصائيات عام 1992. وقد تكون هذه الزيادة مرتبطة بزيادة التمدن والرفاهية (Brenner , 2003) .

يصيب الربو الأشخاص من كلا الجنسيــن وللأعمار كافة ، غير إن إنتشار الربو يبدو بشكل أكبر بين صغار السن مقارنة بالبالغين من أكثر الأمراض المزمنة إنتشاراً في الأطفال (Brenner, 2003) ، إذ أن نسبة الإصابة به حوالي 50 % لدى الأطفال الأصغر من 10 سنوات من إجمالي حالات الإصابة بالربو (Edstien , 2004).

تشير الدراسات الوبائية الى زيادة ظهور الربو عند الأطفال الذكور أكثر منها عند الاناث بنسبة 2:3 ، في حين تظهر الإصابة عند الإناث البالغات بمعدل يفوق ما عند الذكور بنسبة 1:2 (Teer , 2001b) ، في حين أشار (McFadden ,2005) إلى أن نسبة الإصابة هذه تتساوى بين الذكور والإناث عند سن الثلاثين.

أجريت العديد من الدراسات حول العرق (Race) وعلاقته بالربو، إذ وجد أن الأمريكيين من أصل أفريقي (African American) كانت نسبة إصابتهم بالربو أكثر من العرق الأبيض بنحو 3 إلى 7 مرات (Weitzman *et al.*, 1992) ويعزى ذلك إلى الظروف الإجتماعية والإقتصادية المتدنية للأفراد من أصل أفريقي في البلدان الصناعية (Keeley *et al.*,1997).

فضلاً عما تقدم تؤكد دراسات عديدة إن أمراض الحساسية ومنها الربو ترتبط إرتباطاً وثيقاً بنمط حياة الشخص (Huovinen *et al.*,2001) إذ لوحظ أن لنوع المهنة تأثيراً كلياً أو جزئياً في الربو فعلى سبيل المثال إن المزارعين وعمال التغذية والخبازين يكونو عرضة لكمية كبيرة من أبواغ الفطريات مما يعرضهم للإصابة بالربو (Mark *et al.*,2001) .

4-1 الإمراضيـــــة Pathogenesis

إن النظرية الشائعة في الوقت الحاضر فيما يتعلق بامراضية الربو هي أن منشأ هذه الحالة المرضية ناتج من الإلتهاب المستمر تحت الحاد في الممرات الهوائية (Davie et al.,1997) .تعد الخلايا البدينة أحد أبرز الخلايا التي تلعب دوراً مهماً في إلتهابات الممرات الهوائية إذ تنتج العديد من الوسائط منها الهستامين وإنزيم التربتيز والبروستوكلاندين فضلاً عن الليكوتيرينات (Broide, 2001) التي تلعب دوراً في حث تقلص العضلات الملساء لفترات طويلة واحداث الوذمة (Eodema) في الطبقة المخاطية مؤدية إلى تضييق الممرات الهوائية (Bronchoconstriction) فضلاً عن حث وتجمع الخلايا الالتهابية التي تمثل أبرز مظاهر الربو والتي يبرز دورها من خلال إسهامها في الملامح المرضية الفسلجية للمرض مثل زيادة إنتاج المخاط وإعاقة حركة الأهداب في المسالك الهوائية (Meltzer , 2000) .

أشارت الدراسات إلى زيادة عدد الخلايا البدينة في رئة المصابين بالربو، إذ وجد ترابط قوي بين فرط التحسس القصبي وعدد الخلايا البدينة عند المصابين بالربو من الأطفال والبالغين (O'Sullivan,1999) .

تشير الدلائل إلى كون الحمضة هي الخلية المؤثرة في الربو إذ تشترك وسائطها في تضييق المسالك الهوائية وزيادة إفراز المخاط وتقلص العضلات الملساء مع حدوث الوذمة الوعائية (Venarske & Deshazo,2003) .

تحتوي خلايا الحمضة على حبيبات ذات وسائط بروتينية ، لها مدى واسع من الفعالية الحيوية ولها القدرة على تحطيم طلائية الممرات الهوائية (Venge *et al.*, 1998; Kita *et al.*,1998) والتي تنسلخ إلى فراغ تلك الممرات فضلاً عن تسببها في فقدانها كحواجز وفقدانها

لفعاليتها الإفرازية وإن مثل هذا التحطيم يؤدي إلى حث انتاج حركيات خلوية من بينها عوامل جذب كيمياوي مما يؤدي إلى تفاقم الالتهاب (Adamko *et al*., 2005 ; Teran, 2000) .

تــــؤدي الخلايا التائيـــة متمثلة بالنمطـــين الرئيسيــن CD_4^+ – T - Cells و – T - Cells CD_8^+ هي الأخرى دوراً في الإستجابة الإلتهابية (Janeway *et al*., 2005;Imboden & Seaman ,2001) إذ توجد بأعداد كبيرة في الممرات الهوائية لمرضى الربو وتنتج العديد من الوسائط التي تعمل على تنشيط المناعة التي تتوسطها الخلية(وكذلك الإستجابة المناعية الخلطية وإنتاج الضد IgE (Kay *et al*., 1997) .

تعد الخلية CD_4^+ – T - Cells الخلية المؤثرة الرئيسة التي تشترك في الاحداث الإلتهابية عند مرضى الربو والتي تنتج كمية كبيرة من الانترفيرون كاما (Interferon – γ = INF – γ) وعامل تنخر الورم نوع بيتا (Tumor necrosis – β = TNF –β) والانترلوكين الثاني (IL-2) والذي يعمل على حث وتنشيط خلايا البلعمة (Renauld,2001) .

على الرغم من أن البحث لا يزال مستمراً في آلية التفاعلات المتواسطة في الاستجابة المناعية المولدة لأمراض الارجية العاجلة ودور الخلايا المشاركة في تلك التفاعلات ، الا أن أغلب الدراسات تؤكد دور الخلايا التائية المساعدة (Th) (T - helper cells) وعلى الأخص الصنف (Th – 2 subset) فأن الدور الذي تلعبه هذه الخلية في الاستجابة الالتهابية لمرضى الربو الارجي تم تأكيده عن طريق عزل هذه الخلايا بأعداد متزايدة من سائل الغسل القصبي السنخي (Broncho aleveolar lavage fluid = BALF) والخزع المأخوذة من القصيبات (Bronchial biopsy) (Robinson *et al*.,1992) .

و أوضحت الدراسات دور الخلايا (Th – 2) في تحفيز وتمايز الخلايا الحمضة المشاركة في الالتهابات الحساسية (Romangnani, 2000) . إن إنتاج الحركيات الخلوية هو بمثابة المحرك الرئيس للفعاليات الالتهابية لمرض الربو . تنتج هذه الحركيات وتطرح من قبل العديد من الخلايا الالتهابية آنفة الذكر وكذلك الحال من قبل الخلايا الطلائية والخلايا الليفية (Fibroblasts) والخلايا البطانية ومن العضلات الملساء للمسالك الهوائية (Air way smooth muscle cells) (de Blic *et al*., *2004*) .

1 - 5 التأتـــب Atopy

هو ميل أو قابلية العائلة للتطور بما هو معروف بحالة الحساسية الكلاسيكية وتتضمن الربو وألتهاب الأنف والأكزما والذي يزيد من مخاطر تطور أمراض الحساسية ، في الوقت الحالي يمكن تعريفه على إنه وجود مستويات عالية من الغلوبيولين المناعي E (IgE) النوعي والكلي للمستأرج ويظهر إختبارات موجبة للمستأرج لثقب الجلد بصورة عامة. وقد أظهرت الدراسات إن التأتب يزداد بمقدار 7% التي بالدرجة الأولى تعتمد على كون المريض عضواً في عائلة ذات معاناة مستمرة من التأتب ، يترافق التأتب مع حالات الأكزما (تأتب الجلد) والحساسية وإلتهاب الأنف والربو (Swartz and Bergstrom *et al.*, 2009)

يتمثل التأتب بأعراض ذات بعد وراثي معقد كتلك التي ترافق على سبيل المثال الربو والتهاب الأنف الارجي والتهاب الجلد التأتبي. ووجد أن بعض الوظائف الالتهابية والمناعية تختلف عند الأشخاص التأتبيين مقارنة بغير التأتبيين (Gershwin, 2003) .

تشير دراسات عديدة إلى وجود علاقة بين إصابة الأبوين بالربو من جهة وحدوث التأتب بالربو عند الأطفال من جهة أخرى وعندما يترافق التأتب مع فرط الإستجابة القصبية (Bronchial hyperresponsiveness) عند المريض نفسه فأن ذلك يزيد من إحتمال التعبير عن التحسس القصبي غير الطبيعي على شكل ربو سريري في سن مبكرة (Barnes, 1998) . وتشير الدلائل الحديثة إلى إن الربو يمكن أن يورث عند الأطفال وقد جاءت الشواهد الأكثر وضوحاً في الدراسات التي أجريت على التوائم إذ وجد فيها إن 14.7 % من التوائم أحادية الزيجة (Monozygotic) و 8.7% من التوائم ثنائية الزيجة (Dizygotic) هم متطابقين في إصابتهم بالربو.

إن العوامل الوراثية تلعب دوراً مهماً في الإصابات الحساسية عموماً والربو خصوصاً، وقد إعتمدت أغلب الدراسات حول تأثير العامل الوراثي في أمراض الارجية .

تفيد عدة دراسات إن إحتمالية الإصابة بالربو تزداد مع وجود أنماط وراثية (Genotypes) معينـــة. على سبيل المثال أن المورثة المرشحة (Candidate gene) للإرتباط مع أعراض الربو تقع على الذراع الطويل للكروموسوم الخامس للمنطقة (5q31-33) التي تحتوي على مجاميع المورث (Cluster of gene) المشفرة لمجموعة من الحركيات الخلوية التي تشمل IL-4 و IL-5 و IL-9 و IL-10 ; (Moffatt & Cookson , 1998

Marsh *et al.*, 1994) . أظهرت دراسة حديثة أن هناك مورثاً يقع على الذراع القصير للكروموسوم رقم عشرين (20q) له صلة وثيقة للإصابة بمرض الربو (Martin, 2004).

1 - 6 العوامل القادحـــــــة للربو Trigger Factors of Asthma

يمكن أن تكون العوامل القادحة للربو ذات طبيعة محسسة أو غير محسسة وعلى الرغم من أن الأشياء التي تقدح في الأزمة الربوية تختلف من شخص لاخر وتتغير تبعاً للوقت (American Academy of Allergy , 2000) . إلا إن هناك بعض العوامل القادحة الشائعة والتي تتضمن :-

1-6-1 المستأرجات Allergens

المستأرجات هي مستضدات لها القدرة على حث الإستجابة المناعية التي يتوسطها الضد IgE وغالباً ماتكون عبارة عن بروتينات أو بروتينات سكرية (Glycoproteins) ، أحياناً تتكون من سكريات متعددة (Polysaccharides) أو مواد ذات أوزان جزيئية واطئة تتراوح أوزانها الجزيئية بين (5000-60000) دالتون (Galli & Lantz, 1999).

تعتمد فعالية جزيئة المستأرج على محدداتها المستضدية (Epitopes) وهيئتها الكيميائية فضلاً عن الكمية التي يتعرض لها الجسم من هذه المستأرجات وطريقة دخولها اليه (Nelde *et al.*, 2001) . بينت الدراسات أن التعرض إلى مستوى عالي من المستأرجات خلال المراحل المبكرة من حياة الطفل يزيد من مخاطر التحسس وتطورها إلى الأمراض الارجية كالربو (Leung, 2004).

تبقى المستأرجات المحمولة في الهواء والمستنشقة (Respirable) هي السبب الأكثر شيوعاً في إحداث وإثارة أعراض ارجية الجهاز التنفسي وخاصة تلك التي تكون أوزانها الجزيئية أقل من 60000 دالتون وذلك لقدرتها على الوصول إلى جزيئات الضد IgE المرتبطة على سطوح الخلايا المتحسسة ، إذ يصعب على الجزيئات ذات الوزن الجزيئي الكبير الوصول والارتباط بهذه المستلمات (Nelde *et al.*, 2001).

هناك عدد غير محدد من المستأرجات المستنشقة المرتبطة بأمراض الارجية ولكن من أهم أصناف تلك المستأرجات التي تسبب ظهور أعراض الربو هي حلم غبار المنازل والأعفان وحبوب الطلع وفضلات الحيوانات (Boulay & Boulet, 2002).

تعد حلم غبار المنزل أحد أكثر المصادر شيوعاً للمستأرجات الواسعة الانتشار وسبب رئيس في أمراض الربو والموجود داخل بيئة المنزل والتي تنمو على القشرة المتساقطة من جلد الإنسان وغالباً ما توجد على الوسائد والفرش (Arlain, 2000) . وتكون على هيأة دقائق صغيرة يتراوح قطرها بين 10 – 40 مايكروميتر وتحمل بوساطة دقائق الغبار وتكون مسؤولة عن ما يزيد عن 85 % من حالات الربو بالمقارنة مع مصادر الارجيات الاخرى داخل المنزل وتظهر أكثر شيوعاً بين الشباب الذين يعانون من الربو (Boulay & Boulet, 2002) غالباً ما تركز الدراسات على الأنواع *D. forinae* و *Dermatophagoides pteronyssinus* كونهما الأكثر إنتشاراً (Pichler *et al.*, 1997). إلا إن الدراسات المحلية لم تبرهن على وجود تلك الأنواع في البيئة العراقية (Al-Dulami, 1996) . على الرغم من إشارة كل من Dakhlalla(2004) و Al-Ta'ee (2003) إلى إن 89،7% و 20،4% على التوالي من مرضى الربو العراقيين يظهرون نتائج موجبة لفحص إختبار الجلد (Skin Test) لمستأجرات حلم غبار المنزل. و إن هناك أنواعاً أخرى من الحلم يمكن أن تكون منتشرة في البيئة العراقية مثل *(Glycphagus destructor)* والذي يعود إلى عائلة Glycyphagidae إذ تم عزلها من البيئة ، ووجد له علاقة بالارجية (Abul-Hab & Al-Shakir, 1998) . وقد أشارت Dakhlalla (2004) إلى إن 52% و 53% على التوالي من مرضى الربو العراقيين قيد الدراسة يظهرون نتائج موجبة لفحص الجلد لذلك المستأرج .

تحرر النباتات كميات هائلة من حبوب الطلع في البيئة وتعد أحد أكثر المسببات الشائعة لأمراض الارجية المتمثلة بالتهاب الأنف الارجي وإلتهاب ملتحمة العين وقد تؤدي هذه المستأرجات إلى سلسلة من الأعراض وزيادة في مستوى الخطورة للإصابة بالربو (Norman *et al.*, 2001; Mari, 2001) . وإن النسبة الأكبر من هذه المستأرجات المسببة للارجية هي حبوب طلع أعشاب الثيل الأمريكي (Bermuda grass) وعشبة نبات التبغ الشائع (Common ragweed) وأعشاب المراعي (Lamb's Quarters) وأعشاب قدم الموز (Cocksfoot grass) وعشب عرق السوس (Sweet vernal) وتعد حبوب طلع أشجار الزيتون (Olive pollens) وأشجار البتولا (Birch) مصدراً رئيساً لأحداث الارجية في دول البحر الأبيض المتوسط (Rodrigues *et al.*,2001) .

وقد أشار Al-Niami(1990) إلى أن التحسس لمستأجرات الثيل الأمريكي هو الأكثر شيوعاً عند مرضى الربو من العراقيين . و أكدت دراسة Dakhlalla(2004) على أن التحسس لمستأرجات أشجار البتولا هي الأكثر تكراراً عند مرضى الربو الارجي وبنسبة 46،9%، وقد

سجلت دراسات مختلفة إن حوالي 5%-50% من الأشخاص المصابين بالربو يكونون متحسسين لمستأرجات الفطريات (Gumowsk, 1997).

1-6-2 المهيجات Irritants

هناك العديد من المواد التي نهيج الممرات الهوائية وتتضمن الروائح القوية (Strong odors) والعطور (Perfumes) والأبخرة (Vapours) والمنظفات المنزلية (Household cleaners) والمستحضرات التجميلية (Paints) ومحاليل الطلاء (Varnishes) ومواد كيميائية (Chemical) وغبار الطباشير (Air Pollutants) ودخان التبغ (Tobacco Smoke) وتغييرات الحالة الجوية (Changing Weather Conditions) مثل الهواء البارد (American Academy of Allergy, 2000).

1-6-3 التمارين Exercises

يظهر على الأقل 80% من الأشخاص المصابين بالربو أعراضاً متهيجة بواسطة التمارين العنيفة . هناك البعض من مرضى الربو تكون لديهم الأعراض المحثة بالتمارين هي العلامات الوحيدة للربو لديهم كما إنها يمكن أن تشير إلى كونهم خاضعين للعلاج (Anderson *et al.*, 2000).

إن التعرض إلى مهيجات في العمل (Exposure to irritants on the job) يمكن أن يتسبب بالكثير من حالات الربو أو أنها تسير نحو الأسوأ من جراء التعرض إلى العديد من المهيجات أثناء العمل والتي تتضمن التعرض إلى الأبخرة والغبار ، والغازات (Gasses) والدخان (Fumes) في موقع العمل . وإن أولئك المرضى يمكن أن تتحسن لديهم الحالة بمجرد الإبتعاد عن مواقع العمل.

1 - 6 -4 العواطف والقلق Emotional & Anxiety

يمكن للعواطف والقلق والشد العصبي الشديدة أن يؤدي إلى إثارة الربو عند بعض الأشخاص ويمكن أن يفسر تأثيرها في جانب منه إلى قدرتها على إضعاف دفاعات الجسم (Anderson *et al.*, 2000).

1 - 7 التدخين Smoking

ظاهرة خطرة ترافقت مع تطور أمراض الأوعية القلبية والدموية وأمراض الانسداد الرئوي الحاد (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) وأمراض السرطان المختلفة ولهذا السبب أثار قلق الناس بشكل كبير ، إذ أجمعت الآراء على إن التدخين يقصر الحياة من 7 – 10 سنوات . يعد التبغ بصورة رئيسة من مكونات السجائر الذي يحتوي على الكثير من النواتج السامة منها النيكوتين (Hilton Matthew *et al.*,2009)

تعود تسمية النيكوتين إلى جين نيكوت (Jean Nicot) سفير فرنسا في البرتغال والذي يعد أول من بشر بالتدخين سنة 1560 مدعياً أنه من العلاجات المؤنسة والشافية . إن دخان التبغ عبارة عن مجموعة من الغازات المؤذية وعدد من الجزيئات التي يمكن استنشاقها، إذ يتكون دخان التبغ من جزأين الأول هو سيل الدخان الرئيس(Main stream smoke) هو الدخان الذي يُستنشق ويُزفر من قبل المدخن أما الجزء الثاني فهو سيل الدخان الجانبي (side stream smoke) هو الدخان المتحرر مباشرة من النهاية المحترقة للسيجارة، وكلا الجزأين ذات تركيب معقد إذ يحتويان على أكثر من 4000 مركب كيميائي 40 منها على الأقل هي مواد مسرطنة للإنسان مثل (nickel, benzene, 2-naphthyl amine, 4-aminobiphenyl) والمركبات الهيدروكاربونية الاروماتية الحلقية (N-nitros amines) وبعضها مهيج مثل الامونيا وآحادي اوكسيد النتروجين وثنائي اوكسيد الكبريت ومختلف الالديهايدات والأخر سام للجهاز القلبي الوعائي مثل آحادي اوكسيد الكاربون والنيكوتين وبعض المركبات الهيدروكاربونية الاروماتية الحلقية (Gurin *et al.*, 1992). إن الاختلاف بين الدخان الجانبي عن الرئيس كبير فكلا النوعين يحتويان على المكونات نفسها، لكن هناك اختلاف في نسب هذه المكونات فمثلاً الدخان الجانبي يحتوي نيكوتين أكثر بمرتين من الدخان الرئيس وقد وجد بأن كمية 4-amino biphenyl أحد مكونات التبغ لها علاقة بسرطان المثانة وإن هذه المادة كميتها أكثر بـ(31) مرة و Benzol[a] pyrene أكثر بثلاث مرات (Marconi *et al.*, 1995) .

إن مقدار النيكوتين، تلك المادة عالية السمية التي يمتصها الإنسان من سيجارة واحدة، يقدر بـ(1-3) ملغم(Benowite, 1994). ولما يلحقه التدخين من ضرر في صحة الفرد فلا غرابة أن نجده يشغل الأوساط الطبية والعلمية المختلفة في أكثر البلدان المتقدمة مع إيضاح الحقائق لمواطنيهم عن أضرار التدخين فقد ذكر Peto وجماعته (1994) بأن التدخين يكون سبباً لموت 50% من المدخنين. أما (Jack *et al.*, 1997) فقد توصلوا إلى إن التدخين سبباً

رئيساً في إصابة الفم والحنجرة بالسرطان. إن حجم السيجارة لم يكن مؤثراً بقدر ما يؤثر نوعية وحامضية التبغ وان لطريقة التدخين تأثيراً كبيراً في مدى التعرض لسمية التبغ إذ أن الاستنشاق الكامل للدخان وبقاء السيجارة في فم المدخن لحين انتهائها يزيد من عملية امتصاص النيكوتين (Herling & Kozlowski, 1988) و أن الاستمرار على نوع واحد من التبغ يكون أفضل من التنوع فيه (Jack *et al.* 1997). تعود سمية دخان التبغ إلى النيكوتين والكادميوم (Cadimum) والبنزوبايرين (benzopyrene) والمؤكسدات مثل NO2 , NO ونترات البيروكسي (Peroxy nitrite) والساميات النتريتية (nitro samines) التي تبدأ الضرر التأكسدي أو تعززه وتوسعه. وتؤدي الجذور الحرة إلى اضطراب الأنظمة البايولوجية بتفاعلها مع مجموعة متنوعة من جزيئاتها. وتعد اللبيدات إحدى الأهداف المحتملة للهجوم التأكسدي للجذور، و إن للرواسب الحامضية الدهنية المتعددة غير المشبعة في البروتينات الدهنية تركيباً كيمياوياً يجعلها أهدافاً مفتوحة لأكسدة الجذور الحرة (أو تحويل اللبيد إلى بيروكسيد اللبيد) (Zhang *et al.*, 2002). وقد بينت منظمة الصحة العالمية (WHO,2005) المكونات الكيميائية للتبغ الأسيتون (Acetone) والامونيـــــا (Ammonia) والزرنيخ (Arsenic) والبنزين (Benzene) وBenzo[a] pyrene والبيوتان(Butan) والكادميوم (Cadimium) والفورمالدهايد (Formaldehyde) والكلايكول (glycol) والرصاص (Lead) والفينول (Phenol) والتولوين (Toluene).

يعد التبغ هو المسبب الرابع للأمراض عالمياً وإن نصف سكان العالم هم اليوم مدخنون, وبالتالي فان حوالي (3000) شخص يقتل يوميا بسبب التدخين حارماً بذلك العوائل من معيلهم والأمم من القوى العاملة. يكون مستهلكي التبغ أقل إنتاجية وذلك بسبب تكرار انتكاساتهم المرضية، فإن تقرير عام 1994 لمنظمة الصحة العالمية قدر أن استخدام التبغ يسبب خسارة سنوية بمقدار200 مليون دولار وأن ثلث هذه الخسائر تحدث في الدول النامية، إن خلاصة هذه التقارير تبين الخسائر العالمية الهائلة وكذلك توضح تأثير استهلاك التبغ صحياً ومادياً واجتماعياً (WHO, 2005). أما عن التأثيرات التي يحدثها التدخين في غير المدخنين فقد قام الباحث Ginzel (1990) بقياس مستوى الكوتينين (Cotinine) (هي ناتج ايضي للنيكوتين) فلاحظ إن هذه المادة موجودة في (50-75)% من غير المدخنين مما يدل على إن النيكوتين تم امتصاصه خلال التعرض لدخان التبغ.

8-1 التدخين والجهاز المناعي Smoking and Immune System

يتضمن التعديل المناعي الجهازي (Systemic immune modulation) المرتبط بالتدخين كلا ذراعي المناعة الخلطية والخلوية (Spori & Kozak, 1998).

ينتج عن تدخين التبغ تغييرات مناعية جوهرية تضر بمناعة المضيف وتزيد من احتمالية الإصابة بالأمراض (Sopori & Kozak, 1998) ، مما يجعل تدخين التبغ من عوامل الخطورة ذات الأهمية لأصابت الجهاز التنفسي المعدية والخبيثة وكذا الحال لأخماج الأعضاء الأخرى غير الرئة (Prescott *et al.*,1998).

إن التدخين يغير دورة الأمراض مثل الأنفلونزا (Wewers *et al.*,1998) فضلاً عن ظهور حالات الحساسية .وتترافق كل هذه الأمراض بتغيرات في أنواع خلايا T اللمفاوية ويكون للتغيرات في وظائف خلايا T اللمفاوية الجهازية وخلايا T اللمفاوية الموضعية تأثير في نشوء الالتهاب الشعبي المزمن الذي يشخص غالباً على أنه أحد عواقب تدخين التبوغ .يمكن لتدخين التبغ أن يزيد من خلايا T اللمفاوية الحاملة للواسم CD8+ في مجاري الهواء (Lams *et al.*,1998). وفي ظروف معينة يزيد تدخين التبغ النسبة المئوية لخلايا الدم المحيطية اللمفاوية T الحاملة للواسم CD4+ لكنه يحط من استجابة الخلايا اللمفاوية المحيطية.

9-1 بروتينات الطور الحاد Acute Phase Protein

العناصر الأساسية للأنسان هي 20 حامض أميني والتي تؤخذ من مصادر نباتية وحيوانية مختلفة . من هذه ال 20 حامض أميني 9 منها فقط تكون أساسية لأن هيكلها الكاربوني لا يحلل بواسطة إنزيمات الإنسان ، البقية تعد حوامض أمينية غير أساسية يمكن تحليلها لمركباتها الأساسية مع تحويل مجاميع الأمين إلى مركبات الكاربون المتشكلة بنسب معتدلة من أيض الكلوكوز (حوامض أمينية كلايكوجينية) (glucogenic amino acids) ودهون (حوامض أمينية كيتونية) (ketogenic amino acids). إن البروتين هو المركب البنائي للخلايا ، والبروتينات الفعالة إحيائيا تتضمن الأنزيمات ، الأمينوغلوبيولينات ، الهرمونات ، ناقلات الأعصاب ، ناقلات المغذيات ، مركبات الخزن والمستقبلات على أغشية الخلايا ، فبروتينات الطور الحاد المتفاعلة (مثل الفيريتين ، البيرألبومين)(ferritin, prealbumin) تفرز بواسطة المعادن المرتبطة بالكبد مثل الحديد ومستدعيات الزنك ويمكن إعتبارها نظام سريري بدائي واستجابات كيميائية حياتية تتبع الصدمة أو الإصابة . فالحمى هي السمة السريرية

المميزة لبروتينات الطور الحاد وهي عادة مترافقة مع عدم انتظام دقات القلب .فالبروتينات المستحثة بواسطة الاستجابة المناعية الغريزية تدعى بروتينات الطور الحاد (Paulina *et al.*, 2008). في الوقت الحاضر يعد البروتين الفعال (C – Reactive Protein(CRP)) الطريقة الشائعة والواسعة الاستخدام للقياس المباشر لبروتينات الطور الحاد .

1-9-1 البروتين الفعال C-Reactive Protein C-

1-1-9-1 الدور الحيوي لبروتين C- الفعال

Biological Role of CRP

عندما يرتبط بروتين C- الفعال أو يتكدس مع الربائط الجزيئية الكبيرة (macromolecular ligand) ، فأن البروتين الفعال C- البشري سيميز بواسطة جزيئة (qC_1) وبصورة فاعلة ينشط المسلك التقليدي للمتمم (Mortensen, 2001). جاذباً(C_3) ، جزيئة الالتصاق الكبيرة لنظام المتمم. والغشاء الطرفي يهاجم المعقد (C_5 C_9),(Mold *et al.*,1999) وإن بروتين C- الفعال ، ربما يجهز مواضع ربط ثانوية وبذلك ينظم تضخيم المسلك البديل للمتمم وأنزيمات تحويل (C_5) (Pepys and Balts, 1983) . و يعمل بروتين C- الفعال المنشط على تعديل تنشيط الصفيحة (Modulation of platelet activation) من خلال ارتباطه بالعامل المنشط للصفيحة (PAF) (Platelet Activation Factor) ، الوسيط البدء إلتهابي الفعال (Proinflammatory mediator) (Prandhan *et al.*,2001) . كذلك يستطيع البروتين المتكدس الإرتباط مع البروتين الدهني القليل الكثافة (Low density lipoprotein) والأقل كثافة (Very low density lipoprotein (Lp)) (Pepys, 1998; Mortensen, 2001).

أما التأثيرات الثانوية للبروتين الفعال C- التي تلي ربط – الربائط فتشابه بعض خواص المفتاح للأضداد ، موحية أن البروتين ربما يساهم تحت مختلف الظروف في دفاع المضيف عند الخمج. وله أثر في بدأ عمليات الطهاية (Opsonization) والبلعمة (Phagocytosis) والحل (Lysis) للخلية الغازية (invader cell) كاستجابة للتفاعل الالتهابي. ولعل الأثر الرئيس له هو تصفية الحطام الخلوي من مواضع الالتهاب الفعالة (Pepys and Hirsch field, 2003) .

يقوم بروتين C- الفعال بتحفيز إنتاج عامل النسيج (Tissue factor) بواسطة الخلايا البلعمية أحادية النواة (mononuclear phagocytes) مما يجعل له تأثيرات على حدوث التجلط (coagulation) (Dibra *et al.*, 2003) .

ومن الوظائف الأخرى ، أن البروتين الفعال C- يستطيع المشاركة وبصورة فاعلة في تكوين الافـــة (lesion formation) ، من خلال تنشيط الكريات البيض (Leukocyte activation) والخلل الوظيفي البطاني (Endothelial dysfunction) (Wang *et al.*,2003) .

وفي الخلايا الطلائية، يعمل البروتين على زيادة تعبير الجزيئات الـلاصقة الخلوية (Cell adhesion molecules) ، ينظم وسائط الجذب الكيمياوي , زيادة تحرير (Endothelin-1 (ET-1)) وكبح تصنيع أوكسيد النتريت (NO) ، زيادة الالتصاق الخلوي البطاني بالخلايا الاحادية، وأنه يسهل انتحار الخلايا البطانية ويثبط التكوين الوعائي (Angiogensis) (Verma *et al.*,2002; Devaraj *et al.*,2003) . بينما وجد أنه يحفز تنشيط (Endothelial $NF_K - B$) . ويزيد التعبير والفاعلية (PAI-1) (Plasminogen Activator Inhibiter-1) في الخلايا الطلائية للأبهر البشري (Human Aorata Edothelial Cells (HAECs)) وهذه له أثر أساسي في المتلازمة الايضية (Metabolic syndrome) والخثار العصيدي (Atherothrombosis) (Devaraj *et al.*,2003). وله دور في زيادة تنظيم (Angiotensin TypeI Receptors (ATI-R)) المتوسط لأحداث التصلب العصيدي (Atherosclerotic events) في العضلة الوعائية الملساء سواء داخل الجسم (invivo) أو خارجه (invirto) وهذه الخصائص تدعم الاعتقاد أن البروتين عامل سابق للتصلب العصيدي (Proatherosclerotic Factor) فضلاً عن كونه معلم خطورة قوي. ومؤخراً أثبت أن البروتين الفعال C- يثبط بقائية وتمايز الخلية السلفية البطانية (Endothelial Progenitor Cell) المشتقة من نخاع العظم، مفتاح العملية في تكوين الأوعية الحديثة بعد الولادة (Wang *et al.*, 2003) .

1-10 الكلوبيولينات المناعية (الأضداد)

Immunoglobulin's (Antibodies)

تنتج الكلوبيولينات المناعية من قبل الخلايا البانية (B- cell) اللمفاوية بعد تحولها (عند تعرضها إلى ممنعات Immunogens) إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد (Plasma cells)(Hyde,2000). توجد الكلوبيولينات المناعية في مصل الدم والسوائل النسيجية، وتعد من عناصر المناعة الخلطية المهمة (Humoral immunity) (Roitt, 1998). هناك خمسة أصناف (classes) من الكلوبيولينات المناعية وهي (IgE, IgD, IgA, IgM, IgG) ولهذه الأصناف من الكلوبيولينات المناعية خصائص بايولوجية مختلفة (Cruse & Lewis,2000).

هناك العديد من الطرق التي يمكن استخدامها في تحديد مستويات الكلوبيولينات المناعية (Igs) كالترسيب المناعي (Immuno precipitation)، والتألق المناعي (Immuno fluorescence)، والادمصاص المناعي المرتبط بالانظيم (ELISA)، والمقايسه الشعاعية المناعية (immuneassay Radial) (RIA)، وطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد(Single radial immune diffusion) (SRID) (Mancini *et al.*, 1965) (Goldsby *et al.*, 2000).

إن ما تمتلكه الكلوبيولينات المناعية من أثر كبير في الاستجابة المناعية للمضيف يبرر أهمية التحري عن مستوياتها والتي ينعكس من خلالها مدى تلك الاستجابة ضد الخمج بالأحياء الدقيقة (Peakman & Vergani, 1997).

1-10-1 الكلوبيولين المناعي (IgA)

يمثل IgA حوالي (5-15)% من مجموع الكلوبيولينات المناعية في مصل دم الإنسان ويتواجد بشكلين الأول أحادي الجزيئة (Monomer) والآخر ثنائي الجزيئة (Dimers) الذي يقترن مع البروتين المسمى المكون الإفرازي (Secretory Component) (Cruse and Lewis, 2000).

إن للكلوبين المناعي IgA دوراً دفاعياً رئيساً في المناعة ضد الأخماج الموقعية وخاصة في القناة التنفسية والقناة المعوية المعدية، يعزى دوره هذا إلى قابليته على منع الأحياء المجهرية الغازية من الإرتباط بالسطوح الطلائية وإختراقها، (Benjamini *et al.*, 2000).

وقد لوحظ أن الأشخاص الذين يعانون من نقص IgA (IgA deficiency) يزداد لديهم تكرار الأخماج الجرثومية في مناطق الطبقة المخاطية (Mucosa Layer) (Peakman and Vergani, 1997).

أشارت الدراسات الأخرى إلى إن هناك علاقة متبادلة بين مستويات الضد IgA ومستويات الضد IgE وقد فسرت على إنها علاقة عكسية ، إذ تتناقص معدلات تراكيز أضداد IgA عند مرضى الارجية مقارنة بالأصحاء (Pilette *et al.*, 2004). إن نسبة الأضداد IgA تكون منخفضة في مراحل الطفولة في الوقت الذي يتزايد فيه تخليف الأضداد IgE لدى الأطفال المصابين بأمراض الارجية (Grundbacher & Massie, 1985).

1-10-2 الكلوبيولين المناعي (IgM)

يشكل IgM حوالي (5 – 10)% من مجموع الكلوبيولينات المناعية في مصل دم الإنسان والذي يتواجد بهيئة جزيئة خماسية (Pentamer) (Cruse and Lewis, 2000) ، يبلغ وزنها الجزيئي (900000) دالتون. ويوجد بهيئته المفردة كمستقبل على سطوح الخلايا اللمفاوية البائية (Benjamini *et al.*,2000).

يعد هذا الكلوبيولين المناعي الصنف الأساسي في الإستجابة المناعية الأولية ولا سيما ضد الأخماج الجرثومية (Roitt *et al.*, 1998) ، ويعد من أكثر الكلوبيولينات المناعية فعالية في تنشيط المسلك التقليدي لنظام المتمم الذي يؤدي إلى إنتاج وترسيب C_3b على سطح الخلايا المستهدفة معززاً بذلك عملية البلعمة (Hyde, 2000).

وقد أشارت الدراسات السريرية إلى أن مستويات هذا الضد لاتختلف معنوياً بين الأشخاص المصابين بالربو والأصحاء (Revy *et al.*,2000) وقد أشار (Hussein, 2005) بعدم وجود تغييرات في مستويات الضد IgM بين مرضى الربو قبل وبعد سنة واحدة من العلاج المناعي بمستأرجات حلم الغبار المنزلي.

3-10-1 الكلوبيولين المناعي (IgG)

يعد IgG أكثر الكلوبيولينات المناعية تركيزاً في مصل الدم ، إذ يشكل حوالي (75)%من المجموع الكلي لها، ويبلغ وزنه الجزيئي (150000) دالتون . يمثل IgG الضد الأساسي في الاستجابة المناعية الثانوية ويلعب دروراً مهماً في القضاء على الجراثيم ومعادلة سمومها (Toxin neutralization) . ينتقل هذا الكلوبيولين المناعي من الأم إلى جنينها عبر المشيمة (Levinson and Jawetz, 2000) .

إستخدم IgG لمعادلة تأثير البروتين M لبكتريا Str. pyogenes ، إذ تزداد فعالية عملية البلعمة مع إرتفاع مستوى IgG في مصل المرضى المصابين بهذه البكتريا (Basma et al.,1999). إن الأشخاص المصابين بالربو ينتجون أضداداً من صتف IgG وتحديداً تحت الصنف الأول والرابع (IgG1 , IgG4) وإن تحت هذا الصنف IgG4 أكثر تركيزاً لدى المرضى المتحسسين مقارنة بالأصحاء (Peakman & Vergani, 1997)

ويعد تحت الصنف IgG4 الأهم في الأمراض التأتبية خصوصاً مرض الربو ، و يزداد تركيزه بشكل أوضح بعد المعالجة المناعية إذ تلعب تلك الأضداد دوراً مهماً. بوصفها أضداداً غالقة (Blocking anti-bodies) (Hong *et al*., 1994) . و لوحظ أن تحت الصنفين (IgG4 , IgG1) النوعية لمستأرجات حبوب الطلع تتغير مع تغير نسبة الأضداد IgE في موسم حبوب الطلع (Nordvall *et al*., 1986) ، كذلك وجد حدوث تغيير بنسب الأضداد IgG النوعية لمستأرجات حلم غبار المنزل مع التغييرات الموسمية (Nahm *et al*., 1998).

11-1 مكونات المتمم Complement Components

يعد نظام المتمم من الأنظمة الدفاعية المهمة والمتميزة في تكملة وظائف وفعاليات الجهاز المناعي وهو من العوامل الخلطية التي تلعب دوراً في السيطرة على التفاعلات الالتهابية وتنظيم الاستجابة المناعية (Beeson et al., 1998). ويعدّ الكبد المصدر الرئيس لتصنيع بروتينات المتمم فضلاً عن كمية معنوية من هذه البروتينات تنتج من قبل الخلايا وحيدة النواة وخلايا البلعمة والخلايا الظهارية للقناة المعوية والقناة البولية التناسلية (Cruse & Lewis, 2000). يتكون نظام المتمم من أكثر من ثلاثين بروتيناً بعضها حراً والآخر مرتبط بالأغشية وتوجد في مصل الدم والسوائل النسيجية بهيئة غير منشطة إنزيمياً (Zymogens) (Benjamini et al., 2000).

أن C3 و C4 من أكثر مكونات المتمم أهمية ويُعد C3 من أكثر بروتينات المتمم تركيزاً في مصل الدم ويشكل 70% من بروتينات المتمم وأن نقص هذا البروتين يتصاحب مع الإصابات الجرثومية المتكررة (Frank, 1995). أما بخصوص C4 فتكمن أهميته بعده جزءاً من الطريق التقليدي (Classical pathway) ويصاحب نقص هذا البروتين عددٌ من الاضطرابات المناعية الذاتية (Auto immune disorders) (Ad'hiah, 1990).

تشير الدلائل المتعلقة بدور هذا النظام وأجزائه في الأمراض الأرجية إلى ارتفاع مستويات الجزء C4 برفقة الأعراض المصاحبة للربو والتهاب الأنف الأرجي (Regal, 1997). وقد أشار(Castellote *et al.*, 1984) إلى وجود ارتفاعاً في مستويات C3 و C4 عند الأطفال المصابين بالربو مقارنة مع الأطفال الأصحاء. وفي دراسة أجراها (Al-Tae'e, 2003) أثبت وجود ارتفاعاً معنوياً في مستوى C3 في مرضى الربو مقارنة بأفراد السيطرة في الوقت الذي لم يلاحظ اختلافاً معنوياً في مستويات الجزء C4.

12-1 أثر الخلايا الحمضة ووسائطها في الربو

Role of Eosinophils and Eosinophil Mediators in Asthma

يصاحب نشاط هذه الخلايا مدى واسع من الأحداث الالتهابية المرافقة للربو القصبي (Bronchial asthma) والتهاب الأنف الأرجي والتهاب الجلد التأتبي (Atopic dermatitis) فضلاً عن أمراض المناعة الذاتية (Wong et al., 2004). وهناك دراسات عديدة تشير إلى كونها هي الخلية المؤثرة الرئيسة في الربو (Mastumoto & Saito, 2001 ; Nahm *et al.*, 2000).

تتسم خلايا الحمضة الناضجة باحتوائها أصناف من الحبيبات المتخصصة مثل الحبيبات الأولية والثانوية، والتي يظهر تأثيرها من خلال إفراز بروتينات عالية السمية فالحبيبات الأولية تحوي على لايزوفوسفولايبيز (Lysophospholipase) والمتعلق بارتشاح هذه الخلايا. أما الثانوية منها فتحوي على البروتين القاعدي الرئيس Major basic protein (MBP) والبروتين الحمضي الآيوني (Eosinophil cationic protein (ECP)) وإنزيم البيروكسديز الحمضي Eosinophil peroxidase (EPO) والسم العصبي المشتق من الخلايا الحمضة (Eosinophil derived neurotoxin (EPX/EDN)) ; Weller, 1997) (Lafi, 2004 ; Webb *et al.*, 2001).

ومن بين الوسائط الأساسية الأخرى المشتقة من غشاء الحمضة والتي لها مدى واسع من الفعالية الحيوية ذات الصلة الوثيقة بالربو هي الليكوترين 4 (LTc4) والذي يلعب دوراً في تقلص العضلات الملساء وإفراز المخاط (Nakamari *et al.*, 2004) وكذلك الانترلوكينات IL-4 و IL-5 ويمتلك الأخير تأثيراً نوعياً في إنتاج وتمايز الخلايا الأولية إلى خلايا الحمضة وتنشيطها وحث فرط استجابة المسلك الهوائي. بينما ينظم IL-4 فعالية الخلايا التائية المساعدة النمط (Th-2) والتي بدورها تحرر طيف واسع من الحركيات اللمفية (Lymphokines) القادرة على تنشيط خلايا الحمضة وخلايا العدلة (Wong *et al.*, 2004 ; Weller, 1997) فضلاً عن عامل تنشيط الصفيحات الدموية (Platelets activating factor=PAF) الذي له خصائص جذب كيمياوي لخلايا الحمضة رغم أن الخلايا العدلة تستجيب له أيضاً (Wardlaw, 2001 ; Flood-Page *et al.*, 2003).

أن الزيادة في مستويات الخلايا الحمضة داخل الممرات الهوائية تمثل العلامة المرضية المميزة لحالات الربو الشديدة العصية على العلاج. لقد تم التركيز في العقدين الأخيرين على دور الخلايا الحمضة في الأمراضية الفسلجية للأرجية عموماً ومرض الربو خصوصاً بالرغم من حقيقة فعالية تلك الخلايا في كل من الأرجية والربو. ولكن يبقى الدور الحقيقي الذي تلعبه هذه الخلايا غير واضح بشكل جلي (Adamko *et al.*, 2002)، هناك العديد من الآليات الافتراضية والتي تعمل من خلالها الخلايا الحمضة على أحداث التلف النسيجي وواحدة من هذه الآليات هي تحوير الأهداف البيولوجية في مرضى الربو (Modification of biological targets in asthma) (Mitra *et al.*, 2000).

13-1 الخـــلايا اللمفاوية Lymphocytes

أصبح من المعروف في علم المناعة ان هناك نمطين رئيسين للخلايا التائية يمكن تمييزهما من خلال معلمات سطحية يطلق عليها (CD-Marker) Cluster of differentiation وهما: CD4+ T-cells و CD8+ T-cells (Imboden and Seaman, 2001 and Janeway *et al.*, 2005). تعد الخلية التائية CD4+ T-cell الخلية الرئيسة التي تشترك في التهابات الحساسية (Anderson and Morrison, 1998) إذ سجلت دراسات سابقة وجود أعداد كثيرة من الخلايا التائية +CD4 في الممرات الهوائية لأشخاص ماتوا بسبب أزمة ربو شديدة. و أوضحت دراسات أخرى وجود زيادة في أعداد الخلايا التائية +CD4 والبائية CD23+ B-cell عند الأشخاص المصابين بالربو التأتبي (Robinson et al.,

(1992، وأشار Borgonovo وآخرون (1997) إلى أن الخلايا التائية +CD4 النوعية للمستأرج تهاجر إلى الرئة بعد ساعة فقط من التعرض لذلك المستأرج.

من ناحية أخرى أثبتت نتائج دراسة قام بها (Walker *et al.*,1991) وجود زيادة في نسبة (CD8+ T-cell\CD4+ T-cell) عند مرضى الربو غير الارجي؛ مما يعني إمكانية اعتماد نسبة الخلايا التائية +CD4 إلى الخلايا التائية +CD8 بوصفها قيمة فاصلة للتمييز بين الأشخاص المصابين بالربو الارجي وغير الارجي، وهذا ما توصلت إليه أيضاً دراسة (Al-Ta'ie ,2002) المجراة على مرضى الربو الارجي وغير الارجي من العراقيين.

على الرغم من إن البحث لا يزال متواصلاً في آلية التفاعلات المتواسطة في الاستجابة المناعية المولدة لأمراض الارجية الآنية ودور الخلايا المشاركة في تلك التفاعلات. إن الخلايا Th2 لها القدرة على تمييز المستأرجات الداخلة إلى الجسم عن طريق مستقبلات الخلايا التائية((T-Cell Receptors (TCR)؛ وذلك بعد التهامها وتقديمها من الخلايا المقدمة للمستضد(Antigen Presenting Cells (APCs) (Janeway *et al.*, 2005). فضلاً عمَّا تقدم فقد أوضحت الدراسات دور الخلايا Th2 في تحفيز وتمايز الخلايا الحمضة المشاركة في الالتهابات الارجية (Mosmann and Coffman, 1989; Romagnani, 1995 and Romagnani, 2000). وما يجدر ذكره أن الدور الرئيس الذي تلعبه خلايا Th2 في الاستجابة المناعية والالتهابات المصاحبة لمرض الربو الارجي تم تأكيده عن طريق عزل هذه الخلايا بأعداد متزايدة من سائل الغسل القصبي السنخي ((Broncho aleveolar lavage (BALF) fluid والخزعة المأخوذة من القصيبات (Bronchial biopsy) (Robinson *et al.*, 1992).

14-1 الخـــلايا البدينة و القعدة Mast Cells and Basophiles

تعد الخلايا البدينة أحد أبرز الخلايا التي تلعب دوراً مهماً في التهابات الممرات الهوائية النوعية على IgE، إذ يتم تحفيزها عن طريق ارتباط الأضداد (Rossi and Olivieri, 1997) التي تسبب تقلص(Mediators) سطوح تلك الخلايا بالمستضدات، ثم تتحرر منها الوسائط الممرات الهوائية وتحث على تكاثر خلايا العضلات الملساء في تلك الممرات، وتجمع الخلايا الالتهابية التي تمثل أبرز مظاهر الربو، وبهذا تعدُّ الخلية البدينة الخلية (Sillaber *et al.*, 1999).

المفتاح في التفاعلات الحساسية الحادة (Galli,1993) ومن ثم الطور المتأخر للاستجابة للحساسية الذي ينسب الية التهاب الحساسية المزمن وذالك لما تسببه تلك الحركيات من توليد الليفات ومن ثم اعادة تصميم النسيج

يزداد عدد الخلايا البدينة في رئة المصابين بالربو اذ وجد ترابط قوي بين فرط التحسس القصبي وعدد الخلايا البدينة عند المصابين بالربو من الأطفال والبالغين (Ferguson *et al.*, 1992). وقد أظهرت الدراسات التي اعتمدت فحص خزعة القصيبات الهوائية الداخلية (Endobronchial biopsies) إن إزالة تحبب تلك الخلايا عند المصابين بالربو يكون أكبر قياساً بالأشخاص غير المصابين بالربو (Pesci *et al.*, 1993). كما أشار الباحث (O'sullivan, 1999) إلى إمكانية الاعتماد على وجود و تقييس الوسائط النوعية للخلايا البدينة في بول المصابين بالربو بعد التعرض للمستأرج بوصفه مؤشراً لتنشيط الخلايا البدينة في كلا الاستجابتين المبكرة والمتأخرة.

تعد الخلايا القعدة أحد أنواع الخلايا حبيبية السايتوبلازم التي تلعب دوراً في تفاعلات الارجية (Galli, 2000) إذ تملك تلك الخلايا صفات تشبه إلى حد ما صفات الخلايا البدينة في الأنسجة، وأهم هذه الصفات هي حمل الخلايا القعدة لمستقبلات الأضداد IgE (Kinet, 1989; Galli et al., 1984 and Galli and Lichtenstein, 1988)، اشتراك الخلايا القعدة في الطور المتأخر من الاستجابة الارجية (Macfarlane et al., 2000)، وأيضا دعم تصنيع الأضداد (E) عن طريق تحرير IL-4 و IL-13 (Terr, 2001a). وقد كشفت عدة دراسات عن وجود عدد من الخلايا القعدة في سائل الغسل القصبي السنخي أو في نموذج الخزعة للأشخاص المصابين بالربو حتى عَدَّ الباحثون إن وجود الخلايا القعدة في الأنسجة الرئوية يمكن أن يكون أحد المظاهر المميزة للربو (Macfarlane *et al.*, 2000) .

15-1 البلعمة Phagocytosis

تعد عملية البلعمة Phagocytosis الخط الدفاعي الخلوي الأول ضد الجراثيم وتتضمن هذه العملية مجموعتين أساسيتين هما الخلايا البلعمية متعددة أشكال النوى (Polymorph nuclear cell) والخلايا البلعمية وحيدة النواة (Monocyte) في الدم وخلايا البلعوم الكبير(Macrophage) في الأنسجة. أن الخلايا وحيدة النواة تدور في مجرى الدم (1-3) أيام تقريباً قبل أن تهاجر إلى الأنسجة، وتستمر ببقائها في الأنسجة لمدة (4-12) أسبوعاً تقريباً (Roncolo *et al.*,2001; McLeod & Dowel,2000)، وقد تعزى الإصابة المتكررة

بالجراثيم إلى خلل وراثي في القابلية البلعمية في بلعمة تلك الجراثيم (Beard *et al.*, 1981) ولكي تحدث عملية البلعمة لابد أن يكون هناك تماس بين هذه الجزيئات وسطح الخلية البلعمية ليتم بلعمتها وهضمها وقتلها.

تعد الوظيفة الأولى لهذه الخلايا هي الدفاع عن الثوي عن طريق البلعمة وقتل الجراثيم المجتاحة وذلك من خلال البلعمة تشتق هذه الخلايا من نخاع العظم .تحتاج الخلايا العدلة إلى جزيئات (L-selectin) و(P-selectin) لتبدأ عملية الالتصاق استجابة للجذب الكيمياوي فتهاجر عبر جدران الأوعية الدموية ، بعد ذلك تدخل الرئة باستخدام الرابط (β 2) وبعد دخولها تصبح منشطة لمدة (1-2) يوم وأخيراً يحدث موت الخلية المبرمج (Apoptosis) (Wilmott & Hershey, 2000). تمارس هذه الخلية وظيفتها في التمييز والهضم وتحطيم الجراثيم أما وظيفة القتل داخل هذه الخلايا فتبدأ عادة بانبثاق الأوكسجين أو آلية أخرى بديلة تتضمن إفراز البروتينات الحبيبية إلى الفجوة البلعمية (Wilmott & Hershey, 2000).

توجد الخلايا العدلة عادة في جهاز الدوران في حالات الرئة السليمة وقد تكون ملتصقة بالنسيج الشبكي البطاني الرئوي وعند تأثير عوامل الجذب الكيميائي من قبل خلايا البلعم الكبير أو نواتج أيض حامض الاركدونك (Arachidonic acid) تبدأ هذه الخلايا التحرك خلال الأوعية إلى النسيج البيني ومن ثم إلى الفسح الهوائية الحوصلية وهذه العملية ضرورية لعملية قتل الجراثيم (Hondal & Schmeling, 1981). تنتج هذه الخلايا جذور الأوكسجين السامة للبكتريا إلا إن المؤكسدات (Oxidents) المتحررة تصيب الخلايا البطانية كما إن أنزيم الأيلاستيز ذو خصائص محطمة بينما يكون تحرير أنظيم حال الكولاجين (Collagenase) وأنظيم حال البروتين (Proteinase) مؤذياً عادة للمكونات الخلوية للنسيج الحشوي للرئة وان الوظيفة التحطيمية من قبل هذه المواد ربما تؤدي إلى تنشيط خلايا البلعم الكبير إذ وجد إن خلايا البلعم الكبير التي تساعد على حركة الخلايا العدلة وان تحرير أنظيم الايلاستيز (Elastase) منها يجعلها تزيل هذا الانظيم من الأنسجة أما بالهضم المباشر أو بإنتاج (macroglobuline α-2-) (Murphy& Florman, 1983). وجد إن انخفاض فعالية أنزيم حال البروتين للخلايا العدلة خلال المرحلة الحادة من المرض يعطي مؤشراً إلى النقص الوظيفي للخلايا البلعمية كذلك عملية البلعمة والجذب الكيمياوي (Klessem & Tekolf, 1980).

إلا إن هنالك دراسات تبين خطر النيكوتين الذي يغير من الدفاع الرئوي للمضيف ،خاصة الاستجابة المناعية للخلايا البلعمية السنخية والذي يُعد عامل خطراً في الدفاع الرئوي

ضد الخمج، ففي دراسة للباحثين (Matsunag et al.,2001) تم توضيح ميكانيكية تأثير النيكوتين في كبح الفعالية المضادة للمايكروبات وتغير في مُستقبِل النيكوتين (Nicotinic-acetly choline receptor) الذي يسبب تغير في وظيفة الخلايا البلعمية بتأثير النيكوتين. أن الدراسات التي أجريت على الحيوانات أظهرت بأن معالجة الجرذان بالأجسام المضادة ضد الخلايا الأحادية – البلعمية (Anti-monocyte-macrophage antibodies) قياساً إلى الأجسام المضادة ضد الخلايا العدلة (anti-neutrophil antibodies) ، يمنع تأثير دخان السجائر في تحليل أيلاستين الرئة (lung elastin) وانتفاخها (emphysemia) أظهرت هذه الدراسات بأن الخلايا اللمفية والبلعمية ربما تلعب دوراً مهماً في الأمراضية لمرض الانسداد الرئوي المزمن (Ofulue & Ko,1999).

1- 16 الأخمـــاج التنفسية Respiratory Infections

هناك العديد من الدراسات التي تشير إلى أن الأخماج البكتيرية(Bacterial infection) تحث على حصول وتفاقم الحالة السريرية للربو إلا أن آلية تأثيرها يكتنفها بعض الغموض (Isaacs & Joshi, 2002).

ومما تجدر الإشارة إليه أن البكتريا سواء كانت مرضية أم متعايشة في القنوات التنفسية لها القدرة على تحرير العديد من الوسائط ومنها الهستامين مؤدية إلى فرط التحسس في الممرات الهوائية العليا والسفلى والتي تمهد لحصول نوبات ربو (Asthma attack) (Vishniakova,1990). وقد لوحظ أن لبعض البكتريا القدرة على إطلاق الهستامين من الخلايا البدينة وخلايا القعدة وهذا بدورهُ يؤدي إلى فهم آلية الأمراضية للربو داخلي المنشأ (Holt & Bjorkeston, 1997). كما تنعكس أهمية هذه الأحياء من خلال الدور الذي تلعبه كمصدر للمستأرجات (Source of allergens) وأن الأخماج البكتيرية تشارك في تحوير الاستجابة لدى مرضى الربو وتلعب دوراً مهماً في حدوث الأزيز مما قد يزيد من سوء الحالة المرضية لديهم (Kraft, 2000).

ومن الجدير بالذكر أن معظم البكتريا ذات العلاقة بإصابات الجهاز التنفسي ومنها الربو قد تمتلك العديد من العوامل الأمراضية التي يكون البعض منها ضمن التركيب الخلوي في حين يفرز البعض الآخر إلى الخارج كالإنزيمات والذيفانات وتسهم هذه العوامل في جعل البكتريا المرضية قادرة على تجاوز الخطوط الدفاعية لجسم المضيف. وتعد الذيفانات الخارجية والداخلية

(Exotoxins & Endotoxins) من العوامل الخمجية (Infectious agents) المسببة للحساسية (Michel *et al*., 1995 ; Smid *et al*., 1992).

- **البكتريا المحبة للدم *Haemophilus Influenzae***

توجد هذه البكتريا في الأغشية المخاطية للقناة التنفسية العليا للأشخاص الأصحاء (Brooks *et al*., 2001) مع قدرتها على التضاعف والاختراق داخل أنسجة المضيف وأحداث استجابة التهابية وأنها لا تنتج أي من السموم الخارجية، وتمتلك بعض أنواعها المحفظة عديد السكرايد (Poly saccharide) المثبطة لعملية البلعمة (Myrvik & Weiser, 1988).

أشار (Murray *et al*., 1999) إلى وجود بكتريا (*H. Influenzae*) في قشع المرضى الذين لديهم مشاكل صحية مختلفة وعدها كعوامل خطورة للإصابة، ومنها المرضى المصابين بالانسداد الرئوي المزمن (Chronic obstructive pulmonary disease) (COPD)، والسرطان، ومدمني الكحول وذوي الكبت المناعي.

أن هذه البكتريا المتعايشة (Commensal) طبيعياً والتي تعد مسبباً ثانوياً لالتهابات الجهاز التنفسي (Bannister et al., 2000) ومسبباً أيضاً لمعظم الأخماج الموضعية (Myrvik & Weiser, 1988) والأخماج الشديدة لدى البالغين. فقد تميزت بكتريا (*H.Influenzae*) كمسبب مرضي للرئة لاسيما في مرض ذات الرئة القصبي بعد الإصابات الفايروسية والمرضى ذوي الأخماج الرئوية المزمنة كما تسبب التهاب القصبات المزمن وتوسع القصبات (Kumar *et al*.,1997).

وتحتاج هذه البكتريا في نموها إلى عاملي (V,X) والتي تحصل عليها من إضافة الدم إلى غراء الوسط الزراعي (Stites *et al*., 1982). يوفر وسط غراء الجوكليت كلا العاملين وبذلك يمكن إستخدامه في العزل الأولي لهذه البكتريا من النماذج السريرية ، و أنها تتطلب (10-5%) ثاني أوكسيد الكاربون . وتتميز هذه البكتريا بظاهرة التابع (Satellitism) إذ تنمو حول مستعمرات بكتريا المكورات العنقودية الذهبية (Forbes *et al*., 1998).

- ***Moraxella Catarrhalis***

توجد هذه البكتريا بصورة طبيعية في القناة التنفسية العليا وبنسبة (1-5%) للأشخاص الأصحاء (Babay , 2000)، لكنها قد تتصرف كممرض انتهازي مسببة التهابات مهمة للقناة التنفسية (Kdy *et al.*, 1998)، فعدت بذلك ثالث ممرض شائع بعد (*S. Pneumoniae* و *H. Influenzae*). حيث أشار (Babay, 2000) إلى أن أخماج الجهاز التنفسي الحاصلة بسبب هذه البكتريا تكون قليلة الحدوث في المضيف الطبيعي، وإن أغلب الإصابات تحصل لدى المرضى ممن لديهم عوامل خطورة كمرض الانسداد الرئوي الحاد من كبار السن ومرضى السرطان والمتعاطين للكورتيزون والمصابين بداء السكر والمصابين بالأمراض القلبية الرئوية ومرضى الكبت المناعي (Hoang, 1998).

- **الزوائف الزنجارية** ***Pseudomonas aeruginosa***

تعد بكتريا (*P. aeruginosa*) من أهم المسببات المرضية الشائعة وذلك لتعدد الأخماج التي تحدثها وتسببها في العديد من حالات الوفيات(Murray *et al.* , 1999). تحتل هذه البكتريا المرتبة الثالثة بين عوامل الإصابة لالتهابات القناة التنفسية المكتسبة في المستشفيات (Lode *et al.*, 1995). تمتلك الزوائف الزنجارية العديد من عوامل الضراوة (Virulence factor) المهمة لأحداث الإصابة منها الأهلاب (Pili) التي لها دور في التصاقها بسطوح الخلايا الطلائية المبطنة للجهاز التنفسي(Baron *et al.*,1994). و تنتج العديد من الأنزيمات والسموم الخارج خلوية منها (Lipase)،(Elastase)، (Alkaline protease)، (Lecithinase)، (Cytotoxin) و(Hemolysin) إذ تقوم بتحطيم أنسجة المضيف ونشر الخمج، وهناك (Exotoxin A) الذي يثبط تصنيع البروتين وبذلك تتغير آلية الدفاع وإيقاف حركة الأهداب على سطوح المبطنة للقناة التنفسية (Deretic *et al.*,1994).

تعد هذه البكتريا من الممرضات الانتهازية، إذ تسبب أخماج خطيرة لاسيما لمرضى الكبت المناعي كما في المرضى ممن لديهم نقص في عدلات الدم (Neutropenia) من الخاضعين للعلاج الكيماوي (Brooks *et al.*,2001).

- **المكورات الرئوية** ***Streptococcus pneumonia***

توجد هذه البكتريا ضمن النبيت الطبيعي (Normal flora) للقناة التنفسية العليا وبنسبة (15)% في الأطفال و (5)% في البالغين (Baron et al., 1994) لهذه البكتريا القدرة على الاختراق والتضاعف داخل الأنسجة ، ويعد احتواؤها على المحفظة (Capsule) عامل الضراوة الرئيس الذي يحميها من البلعمة (Chakraborty, 1996). تمتاز بكتريا (*Strept. Pneumonia*) بإنتاجها لأنزيم (Protease) وأنزيم (Neuraminidase) فضلاً عن (Pneumolysin) و (H^2S) و بتراكيز مختلفة، وهذا يؤدي إلى تثبيط حركة الأهداب للخلايا الطلائية لنسيج الرئة وتثبيط فعالية الخلايا العدلة ومكونات المصل (Gillespie & Balakrishnan, 2000).

تعد المكورات الرئوية المسبب الرئيس لالتهابات القناة التنفسية السفلى ، فهي تشكل نسبة (30 – 50%) من التهاب ذات الرئة المكتسب في المجتمع (Al-Aqeeli *et al.*, 2002)، ومنها ما يتطلب الرقود في المستشفيات وبنسبة (50%) من كل الحالات (Marrie, 1999)، وتكون مترافقة مع نسبة عالية من الوفيات لا سيما بين كبار السن (Volk *et al.*, 1999)، وتعد من المسببات المرضية الأولية لمرض ذات الرئة الفصي والقصبي لمرضى الكبت المناعي (Jette *et al.*, 2001).

- **المكورات المسبحية القيحية** ***Streptococcus pyogenes***

المكورات المسبحية القيحية مكورات موجبة لصبغة كرام تظهر بشكل سلاسل طويلة او قصيرة عند فحصها تحت المجهر ، الحرارة المثلى لنموها (37) مئوي إلا أنها تستطيع النمو بين(22-42) م°، وتكون لاهوائية اختيارية ، سالبة في فحص أنزيم الكاتاليز ، تظهر مستعمراتها بشكل صغير ولماع نصف شفافة قليلة التحدب واهم ما يميزها أنها تحلل الدم تحلل كامل من نوع (Beta-haemolysis) (Bison,1995).

تفيد البيانات الإحصائية أن حوالي (5-10)% من حالات إصابات اللوزتين تسببها بكتريا (*S.pyogenes*) و إنها المسبب الأكثر شيوعا لالتهابات البلعوم الحاد والمزمن (Hayes &Williamson , 2001)

تمتلك بكتريا (*S.pyogenes*) العديد من العوامل التي تمكنها من أحداث الإصابة والتغلب على دفاعات المضيف منها عوامل التصاق خاصة (specific adherence factors) كالمعقد الالتصاقي حامض الليبوتيكوتيك (lipoteichoic Acid) ، بروتين (M) الذي يعيق عملية البلعمة من قبل الخلايا البلعمية ، وإنتاج مواد خارج خلوية تشمل العديد من الإنزيمات والسموم من أهمها (Erythrogenic toxin) (Stevens *et al.* ,1992).

تنتج الأنزيمات المحللة للبروتينات (Proteolytic enzyme) وقد اكتشف حديثا نوعان من الأنزيمات المحللة للكلوبيولينات المناعية وهما أنزيمي البروتينيز سستين للمكورات الرئوية (Streptococcal Cysteine proteinase) وإنزيم البروتينيز سستين التقليدي (Classical Cysteine proteinase) تنتجها بكتريا *S.pyogenes* (Von pawel-Rammingen & Bjorck,2003).

تكون بكتريا *S. pyogenes* مسئولة عن ما لايقل عن (1%) من حالات ذات الرئة ولوحظ في القرنين الأخيرين انتشار الإصابات التي تسببها هذه البكتريا ففي دراسة أجريت في كندا على (2079) مريض يعانون من إصابات بكتريا المكورات المسبحية القيحية وجد إن حوالي (222) إصابة أي 11% لديهم إصابات بذات الرئة تسببها هذه البكتريا (Muller *et al.*, 2003).

- **المكورات العنقودية *Staphylococcus***

تتميز خلايا هذه البكتريا بشكلها الكروي المنتظم إذ يتراوح قطرها بين (0،5-1،5) مايكروميتر ،وتكون موجبة لكل من صبغة كرام ولفحص أنزيم الكاتاليز وغير متحركة وغير مكونة للسبورات ، وتنمو بظروف هوائية ولا هوائية اختيارية (Brooks *et al.*, ,2001). يضم هذا الجنس حوالي (30) نوعاً ، بعض الأنواع التابعة لجنس المكورات العنقودية تتواجد طبيعيا على الجلد ، القنوات التنفسية والقناة الهضمية مثل البكتريا البشروية البيضاء (*Staphylococcus epidermidis*) بينما تتواجد بكتريا المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aurous* في الأنف بنسبة (40-50)% من الأشخاص الأصحاء , Lowy) 1998).

تمتلك بكتريا المكورات العنقودية الذهبية العديد من عوامل الضرواة التي تسهم في إحداث المرض, اذ تحتوي على متعدد السكريد الخارجي(Exopoly Saccharide) الذي يمنع

التهام هذه البكتريا من قبل خلايا كريات الدم البيض عديدة النوى (PMN) ويساعد البكتريا بالالتصاق بالسطوح الخارجية للمضيف (Tenoverf & Archer,1994) . وتحتوي بكتريا المكورات العنقودية الذهبية على بروتين A حيث يشكل حوالي 7% من جدران الخلية ويكون لهذا البروتين القدرة على الارتباط بمنطقة (FC) لجزئية الكلوبيولين (Schlievert, 1993).

يؤدي حامض التايكويك (Teichoic acid) وطبقة الببتيدوكلايكان (Peptidoglycan) الموجودان ضمن تركيب جدار الخلية العديد من الوظائف البايولوجية اذ يعملان على تثبيط عملية الجذب الكيمائي (Chemotaxis) للخلايا الالتهامية (Bone , 1994).

وقد أوضح (Peschel *et al.*, 2000).أن التغيرات التركيبية لحامض (Teichoic acid) في غلاف الخلية لها تأثير مهم على درجة الاستجابة لمضادات (Vancomycin).

و تنتج هذه البكتريا العديد من الإنزيمات ذات التأثير على المواد خارج خلوية منها أنزيم (Catalase) ، وأنزيم (Coagulase) ، وأنزيم (proteinase) ، وأنزيم (β - Lactamase) وإنزيم (Staphylokinase) (Brooks et al., 2001).

إن المكورات العنقودية نادرا ما تسبب اخماج الجهاز التنفسي السفلي كعامل أولي لكنها توجد بشكل خمج ثانوي عادة في المرضى المضعفين بأمراض الرئة المزمنة وتحت ظروف معينة كوجود خلل في قوى الدفاع المناعية أو الإصابة بكائنات مرضية أخرى كالفيروسات (Macfarlane , 1982).

الفصل الثاني

Chapter Two

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

الفصل الثاني

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

2- 1 مجاميع المرضى والسيطرة Patients and Control Groups

شملت الدراسة (85) مريضاً مصاباً بالربو (فكان عدد الذكور 49 وعدد الاناث 36) وتراوحت أعمارهم بين (5 – 75) سنة ، وشملت أيضاً (85) مدخناً (64 مدخناً من الذكور و21 مدخنة من الإناث) تراوحت أعمارهم بين (17 – 78) سنة . وقد شخصت الإصابة بالربو من قبل الطبيب الاخصائي في المركز الإستشاري في بعقوبة وذلك بالاعتماد على الأعراض السريرية (Clinical Symptoms) ، فضلاً عن المعلومات الخاصة بتاريخ المرض والتاريخ العائلي للإصابة بأمراض الحساسية ،فضلاً عن أخماج الجهاز التنفسي السفلي وفق استمارة بحثية أعدت لهذا الغرض في ملحق رقم (1). إستمرت الدراسة من 2008/1/1 لغاية 2009/1/1 وتضمنت محورين الأول منها إجراء إختبارات مناعية أما المحور الثاني فتضمن تشخيص البكتريا المعزولة من مجاميع الدراسة مع اجراء فحص الحساسية للمضادات الحيوية.

2- 2 المـــواد

2-2-1 الأجهزة والمستلزمات المختبرية Equipments and Instruments

اسم الشركة ومنشأها Company and Nation	الأجهزة والأدوات Equipments and Instruments	
Express (England)	Autoclave	الموصـــدة
Gallen Kamp (England)	Centrifuge	جهاز طرد مركزي
China	WBCs chamber	شريحة عد خلايا الدم البيض
Metter (Switzerland)	Balance	ميزان حساس
Oxford (USA)	Pasture Pipetts	ماصات باستور

Olympus (Japan)	Microscope	مجهر ضوئي مركب
Gallen Kamp (England)	Incubator	حاضـــنة
Turkye	Pipetts tip (1-10*M*, 1ml)	رؤوس ماصات
Memmert (Germany)	Electric Oven	فرن كهربائي
Brand (W-Germany)	Micropipettes	ماصات دقيقة
American Can Company (USA)	Shaker	هزاز أطباق مناعية
Grenier (Germany)	Appendrof Tubes	انابيب أبندروف
Toshiba (Japan)	Refrigerator	ثلاجـــة
Gallan Kamp (England)	Water Distillator	جهاز تقطير
China	Capillary Tube	أنابيب شعرية
Orient Research (USA)	pH Meter	جهاز لقياس ال pH
USA	Hb Meter	جهاز لقياس Hb
Assistant (Germany)	Stop Watch	ساعـــة توقيت
Gallan Kamp (England)	Candle Jar	اسطوانات النمو الـلاهوائي
(Behring) Germany	Forceps	ملقط
China	Flasks	دوارق
China	Glass Slides	شرائح زجاجية
Epson (Japan)	Printer	طابعة
Grenier	Plastic test tube	أنابيب بلاستيكية
Hamilton Company	Syringes	سرنجات
Citotest (China)	Container Cup	أكواب لجمع العينات
Boehring / Germany	Immune Viewer (Magnifying lens)	عدسة تكبير

2-2-2 الملونات والمحاليل Stains and Solutions

المحاليل والملونات Stains and Solution	اسم الشركة ومنشأها Company and Nation
محاليل ملون غرام Gram Stain Solution	معهد المصول واللقاحات (بغداد)
محاليل ملون كمزا Giemsa Stain Solution	كواشف الهلال (جدة – السعودية) Crescent Diagnotics (Jeddah-K.S.A)
محاليل ملون ليشمان Leishman's stain solution	معهد المصول واللقاحات (بغداد)
محلول E.S.R. E.S.R. Solution	معهد المصول واللقاحات (العراق)
محلول W.B.C. W.B.C. Solution	معهد المصول واللقاحات (العراق)

2-2-3 الأوساط الزرعية Culture Media

الأوساط الزرعية Culture Media	اسم الشركة ومنشأها Company and Nation
وسط أساس أكار الدم Blood Agar Base	Oxoid (England)
وسط أكار جوكليت Chochlat Agar	Oxoid (England)
وسط أكار المانيتول الملحي Mannitol Salt Agar	Oxoid (England)
وسط أكار ماكونكي MacConkey Agar	Oxoid (England)
وسط أكار مولر هنتون Muller – Hintone Agar	Oxoid (England)
وسط المرق المغذي Nutrient Broth	Oxoid (England)

Oxoid (England)	وسط ثلاثي السكر والحديد TSI
Oxoid (England)	وسط أكار سيمون ستريت Simmon Citrate Agar
Oxoid (England)	وسط أساس اليوريات Urea Agar Base
Oxoid (England)	وسط الببتون Pepton Medium
Mast Diagnostic(England)	وسط نقيع المخ – القلب السائل Brain – Heart infusion broth
Oxoid (England)	وسط فوكس-بروسكاور (MR-VP) Methyl red voges proskaur media
Oxoid (England)	وسط المثيل الأزرق (EMB) Eiosin Methylene blue

4-2-2 الأقراص التشخيصية والتفريقية Differential and Diagnostic Discs

اسم الشركة ومنشأها Company and Nation	التركيز Concentration	الرمز Symbol	اسم القرص Discs
Oxoid (England)	0.01 IU	Ba	Bacitracin differential disc
Oxoid (England)	0.04 IU	Op	Optochin differential disc

5-2-2 عُدد القياس Kits

اسم الشركة ومنشأها Company and Nation	عدد القياس (Kits)
Bio Kit (Spain)	CRP C-Reactive Protein Kit
Bia maghreb (Tunisia)	Single Radial immune diffusion Kit for IgA,IgG,IgM,C3,C4

6-2-2 أقراص المضادات الحيويـــة Antibiotics Discs

اسم الشركة ومنشأها Company and Nation	تركيز المضاد في القرص Concentration	الرمز Symbol	اسم المضادات الحيوية Antibiotics Discs
Bioanalyse (Turkey)	10 mg	S	Streptomycin
Al-Raze (Iraq)	20 amoxicillin + 10 cluvanicacid	Au	Augmentin
Bioanalyse (Turkey)	30 mg	VA	Vancomycin
Bioanalyse (Turkey)	10 mg	Am	Ampicillin
Bioanalyse (Turkey)	5 mg	CIP	Ciprofloxacin
Bioanalyse (Turkey)	30 mg	TE	Tetracyclin
Bioanalyse (Turkey)	10 mg	GN	Gentamycin
Bioanalyse (Turkey)	5 mg	TMP	Trimethoprim
Bioanalyse (Turkey)	15 mg	E	Erythromycin
Bioanalyse (Turkey)	30 mg	SDI	Nalidixic acid

2-2-7 أقطار مناطق التثبيط القياسية المذكورة في (NCCLS,1997)

قوة التثبيط			
حساسية S≥	مقاومة R≤	الرمز Symbol	اسم المضادات الحيوية Antibiotics Discs
15	11	S	Streptomycin
18	13	Au	Augmentin
12	9	VA	Vancomycin
14	11	Am	Ampicillin
21	15	CIP	Ciprofloxacin
19	14	TE	Tetracyclin
15	12	GN	Gentamycin
16	10	TMP	Trimethoprim
18	13	E	Erythromycin
19	13	SDI	Nalidixic acid

2-3 طرائق العمل

2-3-1 جمــع النماذج Specimen Collection

تضمنت نماذج الدم وريدي (Venous Blood) ونماذج القشــع (Sputum).

2-3-1-1 نماذج الدم Blood Samples

سحب 5 مل دم وريدي من كل فرد من افراد الاصحاء ومرضى الربو والمدخنين، وضع 2.5 مل منها في انبوب معقم حاوي على الهيبارين . إذ استخدم هذا الدم لاجراء فحص البلعمة (phagocytosis) ، فضلاً عن فحص سرعة ترسيب الدم (E.S.R) ونسبة هيموغلوبين الدم (Hb) وعدد كريات الدم البيضاء الكلية (W.B.C. Total) وعــدد كريــات

الدم التفريقـــي (W.B.C. Differential) ، وترك الدم المتبقي (2،5مل) لمدة 30 دقيقة في أنابيب تخلوا من المواد المانعــة للتخثر بحيث تُكون الخثرة ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي ونبذت بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 5 دقائق للحصول على المصل . وزِع المصل في انابيب ابندروف (Appendroff tubes) وحفظت بدرجة انجماد - 20م ° (Deep Freeze)ل حين إجراء الفحوصات المناعية التي تضمنتها الدراسة.

2-1-3-2 نماذج القشع (Sputum Samples)

اعتمدت نماذج القشع الصباحي إذ جمعت في عبوات معقمة وزرعت مباشرة في أوساط زرعيـــة أعدت لغرض العزل والتشخيص.

2-4 الفحوصات المناعية Immunological Tests

2-4-1 فحــص البروتين الفعال C- C- Reactive Protein Latex Test

تم تعيين البروتين الفعال C- بالطريقة النوعية وشبه الكمية في المصل المعتمدة على تلازن حبيبات الـلاتيكس على الشريحة الزجاجية. إن الكاشف في هذا الاختبار هو عبارة عن حبيبات الـلاتيكس مغطاة بالكلوبين المناعي (IgG) النوعية ضد البروتين الفعال C- البشري وعند مزج هذا الكاشف مع عينة المصل الحاوي على البروتين الفعال C- بمستوي أكبر من (6ملغ) فأنها ستتلزن وتفسر النتيجة على أنها موجبة لاتحاد الضد وتكوين المعقد المناعي.

خطوات العمل Procedure

- التحديد النوعي للبروتين الفعال C- (Qualitative determination)

تتضمن طريقة العمل على الشريحة الزجاجية وبحسب المخطط الآتي :-

المحاليل	النموذج	السيطرة السالب	السيطرة الموجب
محلول الـلاتكس	50µl	50µl	50µl

تمزج وتنشر جيداً على الدائرة المحــددة على الشريحة ويتم تدويرها وتراقب لمدة دقيقتين لملاحظة ظهور أي تلزن.

- التقدير شبه الكمي Semi-quantitative determination

يمكن تمثيل العمل بالمخطط أدناه:-

Section	1	2	3	4	5	6
محلول الملح الفسلجي	--	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl
المصـل	50µl	50µl				
تمزج وتنقل 50µl			50µl	50µl	50µl	50µl
التخفيف	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
mg/L	6	12	24	48	96	192

50µl

أجريت عملية تخفيف النموذج في حفر الطبق المناعي ومزجت جيداً ثم أخذ (50) مايكروليتر من النموذج المخفف ووضعت على سلايــد وأضيف إليها(50) مايكروليتر من كاشف الـلاتكس.

القيم الطبيعية Normal Value	mg/L0،47

2-4-2 التقدير الكمي لمستوى الكلوبينات المناعية وبروتينات نظام المتمم في المصل Quantitative Estimation of Serum Immunoglobulins and Complements

جرى تقدير مستوى الكلوبينات المناعية (IgG, IgM, IgA) فضلاً عن مكوني المتمم (C3,C4) بطريقة الإنتشار المناعي الشعاعي المفرد (Single Radial Immunodiffusion) (Mancini *et al.*,1965)، والتي تعتمد على تكوين حلقة الترسيب المناعي (Immun precipitin ring) في هلام الآكاروز (Agaros gel) الحاوي على الأضداد النوعية (Monospecific antiserum).

- خطوات العمل **Procedure**

اتبعت خطوات العمل الموصى بها من قبل الشركة المصنعة للعدة (Kit) تم خلالها إضافة حجوم متساوية (5) مايكروليتر من نماذج مصل المرضى ومجموعة السيطرة في الحفر المهيئة في الأطباق. حضنت الأطباق بدرجة حرارة الغرفة (25 م °) لمدة (48) ساعـة لكل من (C3, C4, IgA, IgG) ولمدة (72) ساعـة بالنسبة لأطباق (IgM) وبانتهاء مدة الحضـن قيست أقطار حلقات الترسيب باستخدام عدسـة ال (Viewer) المزودة بمسطرة مدرجة وبالمليمتر ، ثم قورنت النتيجة مع الجدول المرفق بالعدة والمجهز من قبل الشركة المصنـعة ، ويعبر عن القيمـة بـ (ملغم / د.لتر).

القيمـــة الطبيعية Normal Value	
IgG	mg/dl 1190
IgM	mg/dl 130
IgA	mg/dl 220
C3	mg/dl 138
C4	mg/dl 28

2-4-3 العد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيض

2-4-3-1 التعداد الكلي لخلايا الدم البيض W.B.C. Total Count

يسحب الدم بواسطة ماصة دقيقة (شعرية) الى العلامة(0،2 ملم) وأضيف إليه (0،4 ملم) من محلول(W.B.C.) ثم ترك المحلول لمدة 3 دقائق لضمان إنحلال كريات الدم الحمر ثم وضعت قطرة من المحلول على حافة شريحة العد الخاصة بخلايا الدم (Neubauer Chamber) وتركت القطرة تنساب تحت غطاء الشريحة وفحصت تحت المجهر باستخدام قوة التكبير (x10) ، ثم حساب العدد الكلي لخلايا الدم البيض وفق المعادلة الآتية (Garvey *et al.*,1966):-

$$\text{التعداد الكلي لخلايا الدم البيض (خلية / ملم}^3) = \frac{\text{عدد الخلايا المحسوبـــة}}{\text{عدد المربعات التي حسبت فيها الخلايا}} \times \text{التخفيف } 20$$

القيم الطبيعية Normal Value

الإناث 4000- 9000 الذكور 5000- 11000

2-4-3-1-1 محلول (W.P.C.)

هو محلول حمضي يعمل على تمزيق كريات الدم الحمراء وتحويل الهيموغلوبين الى هيماتين ويعمل النسق الصبغي على صبغ كريات الدم البيضاء لتسهيل التعرف عليها ويتكون من :-

1- 1 ml glacial acetic acid

2- 1 ml ageous 1% gentian violat محلول

ويكمل الحجم الى 100 مل ماء مقطر

2-4-3-2 التعداد التفريقي لخلايا الدم البيض W.B.C. Differential Count

حضرت مسحة من الدم على شريحة زجاجية وتركت لتجف، صبغت الشريحة بصبغة كمزا ثم غسلت بالماء الجاري وتركت لتجف في درجة حرارة الغرفة ، ثم فحصت الشريحة بالمجهر الضوئي المركب باستعمال قوة التكبير (x100) إذ عدت (100) خلية دم بيضاء بصورة عشوائية ثم حسبت النسبة المئوية لأنواعها (Goldsby *et al.*,2000).

Normal Value القيمـــة الطبيعية	
Monocyte	***% 7 – 3***
Lymphocyte	***% 40 – 20***
Neutrophiles	***% 65 – 45***
Eiosenophiles	***% 4 – 1***
Basophiles	***% 1 – 0***

4-4-2 فعالية البلعمة Phagocytosis

تم حساب فعالية البلعمة لخلايا متعددة أشكال النوى Polymorphonuclear leukocyte (PMNs) حسب طريقة (Furth *et al.*, 1985) ، وقد استخدمت المكورات العنقودية الذهبية (*Staph aureas*) لقياس فعالية الخلايا على الإلتهام .

خطوات العمل Procedure

1- مزج (1) مل من الدم مع حجم مساوي من عالق البكتريا بتركيز $1 * 10^6$ خلية بكتيرية / مل في أربعة أنابيب اختبار.
2- وضعت الانابيب في الحاضنة لمدة ساعة وأخرجت الأنابيب كل 15 دقيقة (ولمدة ساعــة واحدة) .
3- بعد انتهاء مدة الحضن أخذت قطرة من كل انبوبة ووضعت على الشريحة الزجاجية وعملت منها مسحة (Smear) ، ثم تركت المسحة لتجف في درجة حرارة المختبر.
4- ثبتت المسحات بإضافة 3-5 قطرات من الكحول المثيلي المطلق (99%) لكل منها.
5- صبغت المسحات باضافة قطرات من صبغة كمزا لمدة(1 – 3)دقيقة ، خففت الصبغة على الشريحة وتركت لمدة (5 - 10) دقائق ثم غسلت الشريحة بالماء.
6- تم حساب عدد الخلايا الملتهمة بالمجهر الضوئي وعلى العدسة الزيتية ثم حساب معامل البلعمــة وفق المعادلة الآتية (Mackie & Maccartuey, 1995):-

$$\text{معامل البلعمة} = \frac{\text{عدد الخلايا الملتهمة}}{\text{العدد الكلي للخلايا البلعمية}} \times 100$$

1-4-4-2 محلول عالق البكتريا

تم حساب العدد التقريبي لبكتريا (*Staph aureas*) بأتباع سلسلة التخافيف بتركيز $1 * 10^6$ خلية بكتيرية \ ملم حيث حضرة عالق البكترية وذالك بنقل جزء من مزروع (*Staph aureas*) على اوساط صلبة الى انبوبة اختبار حاوية على Nutrient Broth 10 مل للبكتريا وبعد مدة حضانة 18 ساعة بدرجة حرارة 37 م° عملت تخافيف تضاعفية للمزروع وحددت الكثافة الضوئية للمزروع باستعمال جهاز المطياف الضوئي على طول موجي مقدارة 240 نانوميتر

عدد البكتريا في 1 مل = عدد المستعمرات في 1 \ تخفيف

2-4-5 معدل ترسيب كريات الدم الحمر

Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)

تم وضع(1،6)ملم من الدم مع (0،4)ملم من محلول ESR ثلاثي سترات الصوديوم ($Na_3Ca_6H_2O_7.2H_2O$) في ماصة مدرجة ثبتت بصورة عمودية بواسطة حامل مدرج ثم قرأت النتيجة بعد ساعــة كاملة (John & Lewis *et al.*, 1995).

القيم الطبيعية Normal Value

الإناث mm/hr 30 – 20 الذكور mm/hr 20 – 15

2-5 : عزل وتشخيص البكتريا

طرائق التعقيم Sterilization Methods

تم استعمال عدد من الأوساط الزرعية والمحاليل والكواشف وبحسب ما تتطلبه هذه الدراسة. وقد استعملت المؤصدة (Autoclave) لتعقيم الأوساط الزرعية وغيرها من المحاليل بدرجة حرارة (121)س° وضغط 15 باون/انج2 ولمدة (15) دقيقة في حين عقمت المواد الأخرى التي تتأثر بدرجات الحرارة العالية للتعقيم مثل محاليل السكريات بالترشيح (Filtration) بمرشحات دقيقة (Millipore filters) واتبعت طريقة التعقيم الجاف للزجاجيات المستخدمة كافة بإستعمال الفرن الكهربائي وبدرجة حرارة (180)س° ولمدة ساعتين.

العزل والتشخيص

بعد جمع نماذج القشع في قناني بلاستيكية خاصة معقمة، نقلت العينات إلى المختبر مباشرة وزرعت بوساطة التخطيط على أطباق غراء الدم وغراء الجوكليت وغراء ماكونكي. حفظت أطباق غراء الدم وغراء الماكونكي بظروف هوائية وبدرجة حرارة 37 م° لمدة 24-48 ساعة. بينما حضنت أطباق غراء الجوكليت في مرطبات الشمع (Candle Jar) لتوفير (5-

10)% (CO_2) وضعت في المرطاب قطنة مبللة بالماء ثم حضنت بحرارة 37 م° لمدة 24-48 ساعة.

تم التشخيص الأولي للبكتريا اعتماداً على شكل المستعمرات وحجمها ولونها ونوع التحلل الذي أحدثتهُ على أطباق غراء الدم، إذ نقلت مستعمرة واحدة من كل شكل من أشكال المستعمرات النامية وخططت على وسط غراء الجوكليت لغرض تنقيتها، وأستمرت عملية إعادة الزرع على هذا الوسط إلى أن تم الحصول على زرع نقي إذ تم التأكد من نقاوته بعمل مسحة للزرع النامي على شريحة زجاجية وتصبيغها بصبغة كرام (Gram stain) وفحصها بالمجهر الضوئي بإستعمال العدسة الزيتية.

2-5-1 : تحضير الكواشف والمحاليل Solution & Regents Prepare

2-5-1-1 الكواشـــــف Regents

حضرت الكواشف الآتية بحسب ما ورد في (Cruickshank et al., 1975)

- **كاشف أنزيم الكتاليز (Catalase reagent)**

حضر وفق ما جاء في (Atlas *et al.*, 1995) وكما يلي:

حضر 3%من بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) بإضافة حجم واحد من تركيز 30%من (H_2O_2) الى 9 أحجام من الماء المقطر المعقم. وأستعمل لتحديد قدرة البكتريا على انتاج هذا الأنظيم.

- **كاشف فحص الاوكسديز Oxidase test reagent**

حضر وفق ما ورد في (Baron *et al.*, 1994) وذلك باذابة 1 غرام من رباعي المثيل – برافين – ثنائي هيدروكلورايد (N,N,N,N-Tetramethy-p- hydrochloride phenylene Diamine) في 100 مل من الماء المقطر.

- **كاشف المثيل الأحمـــر Methyl Red Regent**

أذيب 0.1 غم من أحمر المثيل في 300 مل كحول أثيلي بتركيز 95% ثم أكمل الحجم إلى 500 مل بإضافـــة 200 مل من الماء المقطر.

- **كاشف فوكس بروسكاور Voges – Proskauer** ويتكون من محلولين:-

A. كاشف ألفا – نفثول

أذيب 5 غم من مادة ألفا نفثول في 90 مل كحول أثيلي بتركيز 99 % ثم أكمل الحجم بالكحول الى 100 مل.

B. كاشف هيدروكسيد البوتاسيوم

أذيب 9 غم من هيدروكسيد البوتاسيوم في 90 مل ماء مقطر ثم أكمل الحجم إلى 100 مل.

- **كاشف كوفاكس Kovac's Regent**

أذيب 5 غم من (para-dimethyle amino benzaldehyde) في 75 مل كحول ليزو أميلي باستخدام حمام مائي ثم أكمل الحجم إلى 100 مل بحامض HCL المركز ببطء ليصبح لون الكاشف أحمر شاحباً في قنينة معقمة في الثلاجة وإستخدامه في إختبار الاندول.

2-1-5-2 المحاليل Solution

حضرت هذه المحاليل على وفق ما ورد في Baron et al., 1994.

- **محلول العكورة القياسي لماكفرلاند**

McFarland Turbidity Standard solution

حضر هذا المحلول وفق ما جاء في (Baron *et al*., 1994) وكالآتي:

- **محلول (أ) كلوريد الباريوم (1،175%):**

حضر باذابة (1،175)غرام من كلوريد الباريوم المائي ($BaCl_2.2H_2O$) في كمية من الماء المقطر وأكمل الحجم إلى 100 مل.

- **محلول (ب) حامض الكبريتيك المركز (1%):**

حضر بإذابة 1 مل من حامض الكبريتيك المركز (H2SO4) الى 99 مل من الماء المقطر.

- مزج 0.5 مل من حامض الكبريتيك المركز من المحلول (ب) مع 9.5 مل من المحلول (أ) في انبوبة اختبار ذات غطاء محكم لمنع التبخر، حفظت في الظلام لحين الاستعمال، مزجت محتويات الانبوبة قبل الاستعمال، استخدم المحلول لمعايرة عدد الخلايا البكتيرية في فحص الحساسية للمضادات الحيوية.

- **محاليل السكريات Sugar Solutions**

حضرت بإضافة 1 غرام لكل من السكريات التالية Glucose ، Sucrose ، Lactose و Maltose معقمة بالترشيح في قناني إلى 95 مل من(Nutrient broth) المعقم كلاً على حدة وعقمت بالترشيح ثم أضيف 5 مل من 0،5% من (Phenol red reagent) ، ضبط الأس الهيدروجيني إلى(4،7)، ثم وزعت في أنابيب الاختبار بمقدار 5 مل لكل انبوبة اختبار.

- **محلول أملاح الصفراء 10% Bile Salts Solution**

أذيب 10 غرام من مسحوق (Sodium deoxycholate) في كمية من الماء المقطر وأكمل الحجم إلى 100 مل.

- **المحلول الملحي الفسيولوجي Normal Saline**

حضر المحلول الملحي الفسيولوجي لاستخدامه في إجراء التخافيف المطلوبة وذلك باذابة 0،85 غم من ملح كلوريد الصوديوم NaCL في 90 مل ماء مقطر وأكمل الحجم الى 100 مل ثم عقم بالموحدة وحفظ بحرارة 4 م° للتأكد من عدم تلوثها .

2-5-2: الأوساط الزرعية المستخدمة في الدراسة

تم تحضير الأوساط الزرعية الصلبة والسائلة كل بحسب تعليمات الشركة المصنعة. إذ تم تعقيم الأوساط المحضرة بالمؤصدة (Autoclave) بعد ضبط الأس الهيدروجيني الى 7 وحضنت بدرجة حرارة 37 ºم لمدة 24 ساعة للتاكد من عدم تلوثها وتشمل ما يأتي :-

1- وسط غراء الدم (Blood agar medium)

تم تحضير وسط غراء الدم فصيلة AB الى الوسط الاساس (Blood Agar Blace) والمعقم بواسطة الموصدة والمبرد الى درجة 45 م° حيث استخدمة كوسط لتنمية البكتريا الممرضة والتحري عن قابلية البكتريا على تحلل الدم ونوع التحلل (Baron and Finegold,1990)

2-وسط غراء الجكليت (Chocolata Agar Medium)

تم تحضيرة باضافة نسبة (5%) من دم الانسان الى الوسط الاساس (Blood Agar bace) المعقم بجهاز الموصدة والمبرد الى 80 م° لتكسير كريات الدم الحمر وتحول الوسط الى اللون البني , أستعمل الوسط لتنشيط نمو البكتريا (Baron and Finegold, 1990)

2-5-3 : حفظ وإدامة العزلات

حفظت العزلات البكتيرية ذات المتطلبات الغذائية البسيطة على أكار نقيع القلب والدماغ والمحضر بشكل مائل (Slant)، حضنت بدرجة حرارة 37 مئوية لمدة 24 ساعة، بعدها حفظت بدرجة حرارة 4 مئوية، ويتم تجديدها كل 14-21 يوم، أما البكتريا ذات المتطلبات الغذائية المعقدة فقد تم حفظها على الوسط المائل لغراء الجوكليت واستمرت عملية إدامة العزلات بشكل دوري كل (3) يوم لغرض المحافظة على بقائها نشطة طيلة مدة الدراسة.

ولغرض حفظ العزلات البكتيرية لمدة طويلة، حضر وسط مرق نقيع القلب والدماغ Brain Heart Infusion Broth والمضاف إليه 20% كليسرول كوسط إدامة للحفظ لمدة طويلة (Ausubel *et al*., 1987) . وزع في قناني صغيرة ثم عقم بالموصدة وترك ليبرد بدرجة حرارة الغرفة. لقح الوسط بالمستعمرات النقية من البكتريا المراد حفظها، وحفظت القناني بدرجة حرارة (- 20 ºم) لحين الاستعمال.

2-5-4 : خلايا كريات الدم الحمر للإنسان Human Erythrocytes

استخدم الدم البشري صنف +AB وذلك لخلوه من الأضداد Antibodies إذ تم الحصول عليه من عبوات بلاستيكية معقمة بحجم 500 مل ثم نبذت باستخدام أنابيب نبذ مركزي بلاستيكية معقمة للتخلص من البلازما والحصول على راسب كريات الدم الحمر ثم تم غسلها بالمحلول الملحي الفسلجي واستخدم 5 % من الراسب لتحضير أوساط الدم الزرعية للكشف عن قابلية العزلات لانتاج الهيمولايسين (Senion & Hughes, 1987).

2-5-5 : تشخيص البكتريا المعزولة

2-5-5-1 : التشخيص البكتريولوجي

شخصت البكتريا اعتماداً على الطرائق المذكورة سابقاً من قبل كل من (Brooks *et al*., 2001; Baron *et al*., 1994 ; Cruickshank *et al*., 1975) وقد اعتمدت الصفات المظهرية للمستعمرات وأختبارات الكيمياء الحيوية في التشخيص.

لوحظت الصفات الزرعية المظهرية للعزلات البكتيرية، إذ شخصت المستعمرات اعتماداً على صفاتها الشكلية والمتضمنة حجم ولون وحافات وارتفاع المستعمرات ونوع التحلل الذي تحدثه على أطباق غراء الدم وغراء الماكونكي وكذلك نموها أو عدمه على وسط غراء الماكونكي والذي يمكننا من التفريق بين البكتريا السالبة المخمرة للأكتوز عن غير المخمرة، ثم معرفة صفات الخلايا تحت المجهر بعد تصبيغها بصبغة غرام (Gram stain) وفحصها بالمجهر الضوئي تحت العدسة الزيتية.

2-5-5-2 : التشخيص الكيمياوي الحيوي للعزلات

- **اختبار أنزيم الأوكسديز Oxidase test**

نقل جزء من المستعمرة النامية على وسط غراء الجوكليت لمدة 48 ساعة وبدرجة (37) س° بوساطة عيدان خشبية، وتنشر على ورقة ترشيح مبللة مسبقاً بكاشف أنزيم الأوكسديز. (1% من رباعي المثيل – بارافيلين – ثنائي هيدروكلوريد). أن تحول لون المستعمرات إلى اللون البنفسجي الغامق خلال 2-10 ثانية دليل على إيجابية الاختبار.

- **أختبار أنزيم الكاتليز Catalase test**

نقلت بضع مستعمرات نامية على وسط الغراء المغذي إلى شريحة زجاجية وأضيفت 1-2 قطرة من محلول بيروكسيد الهايدروجين (3%) وعُد الفحص موجباً عند ظهور فقاعات غازية.

- **إختبار النمو على وسط المانتول الملحي**

Growth on Mannitol Salt Agar

استعمل وسط غراء المانتول الملحي (Mannitol salt agar) للتأكد من أن العزلة تعود لبكتريا المكورات العنقودية (*Staphylococcus aureus*) من خلال قدرتها على النمو بوجود التركيز الملحي العالي (7،5%)، كذلك استعمل لتمييز البكتريا العنقودية الذهبية (*S. aureus*) عن العنقودية البَشْرَويَّة (*S. epidermidis*) من خلال قدرة الأولى على تخمر وسط المانتول الملحي مسببة تغيير لون الوسط من الأحمر إلى الأصفر بينما الثانية ليس لها القدرة.

- **أختبار المخثرة** **Coagulase Test**

استعمل هذا الفحص لتمييز عزلات بكتريا المكورات العنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*) المنتجة لهذا الأنزيم عن تلك غير المنتجة له. ويمكن إجراء هذا الاختبار بطريقتين:

أ - طريقة الشريحة **Slide Coagulase Method**

وضعت على أحد طرفي شريحة زجاجية نظيفة قطرة من محلول الملح الفسيولوجي المعقم ووضعت على الطرف الآخر قطرة من بلازما الإنسان. وأخذ 1-2 مستعمرة من الزرع المنمى على وسط الغراء المغذي بدرجة (37) م° لمدة 24 ساعة وأضيفت الى قطرة المحلول الملحي، كذلك أضيفت 1-2 مستعمرة إلى قطرة البلازما وعمل مستحلب لكلتا الحالتين. تعد النتيجة موجبة عند ملاحظة تكون الخثرة خلال (5-10) ثانية مع البلازما بينما بقى المستحلب متجانس وخالي من التكتلات مع المحلول الملحي.

ب - طريقة الانبوب **Tube Coagulase Method**

أجريت هذه الطريقة في حالة كون طريقة الشريحة سالبة النتيجة. وأجري الاختبار بمزج 1 مل من بلازما الإنسان (المخففة 10 مرات بمحلول الملح الفسيولوجي المعقم) في انبوبة اختبار صغيرة مع (0،1) مل من الزرع السائل للعزلة المختبرة المنماة على وسط مرق نقيع القلب والدماغ بدرجة 37 م° لمدة (18-24) ساعة. بعد ذلك رج الانبوب جيداً وحضن بدرجة (37)م°

وفحص بعد مرور ساعة واحدة، ثلاث ساعات، ست ساعات للتحري عن تكون الخثرة وذلك بإمالة الأنبوب بوضع أفقي وملاحظة تكون مادة شبيهة بالهلام. أن عدم تكون الخثرة بعد ست ساعات دليل على سلبية التفاعل.

- أختبار الحساسية للاوبتوكين Optochin Sensitivity Test

إستعمل هذا الاختبار لتمييز المكورات الرئوية (*Streptococcus pneumoniae*) عن المسبحيات الأخرى المسببة لتحلل الدم من نوع ألفا (α-haemolysis) . أجري الاختبار بحسب طريقة (Baron & Finegold ,1990) بأخذ جزء من الزرع النقي للبكتريا على وسط غراء الماكونكي بعمر 24 ساعة وبدرجة (37) س°، بوساطة عروة الناقل (Loop) وخطط على وسط غراء الدم بشكل متجانس ثم وضع قرص الاوبتوكين (Bio analyse) Optochin بقطر 6 ملم في منتصف منطقة التخطيط وحضنت الأطباق بدرجة (37) س° لمدة 24 ساعة. قيس قطر منطقة التثبيط وعدت البكتريا حساسة للاوبتوكين إذا كان قطر منطقة التثبيط ≤ 14 ملم.

- أختبار الذوبان بأملاح الصفراء Bile Solubility Test

استعمل هذا الاختبار أيضاً لتمييز المكورات الرئوية (*Strepto. pneumoniae*) عن بقية المكورات المسببة لتحلل الدم من نوع ألفا. وحضر بحسب طريقة (Baron & Finegold 1990, وكالآتي: أضيفت قطرة من (10%) صوديوم دي أوكسي كوليت مباشرة فوق مستعمرة معزولة نامية على وسط غراء الدم بعمر (24) ساعة وبدرجة (37) م°، حضن الطبق بدرجة حرارة (37) م° لمدة ربع ساعة (لحين جفاف القطرة) ثم فحص الطبق بملاحظة اختفاء المستعمرة التي وضعت عليها قطرة الملح دليل على الذوبان باملاح الصفراء.

- فحص الحساسية للباستراسين Bacitracin test

استعملت لإجراء هذا الفحص طريقة اقراص الباستراسين (Bio analyse bacitracin discs for differentiation of group-A and other group) والتي تفرق المجموعة (A) عن المجاميع الأخرى من البكتريا (*Streptococci spp*). ، إذ نشر (0،1) مليليتر من مزروع بكتيري بعمر 18 ساعة ثم تركت الأطباق في الحاضنة لمدة ربع ساعة بعدها وضعت

أقراص (Bacitracin) في وسط الطبق المزروع وحضنت بدرجة (37) م° لمدة (24) ساعة وقرأت النتائج على أساس قطر منطقة منع النمو فإذا كانت أقل من (12) ملم تعد السلالة من مجاميع أخرى عدا مجموعة (A) وإذا كانت منطقة التثبيط أكثر من(12) ملم فتعد البكتريا من مجموعة A (Ruoff, 1995).

- أختبار احتياج البكتريا لعوامل النمو X و V :

استعمل هذا الاختبار لتشخيص بكتريا (*Haemophilus influenzae*) ، إذ خطط على سطح الأغار المغذي بالبكتريا المراد اختبارها بصورة كاملة ثم وضعت الأقراص (VX Factor و X Factor و V Factor) وعلى مسافات متباعدة ، حضنت الأطباق بدرجة حرارة (37) م° ولمدة 24 ساعة بوجود (5-10) % CO2 ، بعدها تمت قراءة النتائج، إذ إن وجود النمو حول القرص VX واختفاءه حول كل من القرص V و X كل على حدة دليل على أن البكتريا هي (*H. influenzae*).

- أختبار تخمر السكريات Sugar Fermentation Test

استعمل هذا الاختبار في تشخيص البكتريا التي لها القدرة على تخمير السكريات ، إذ استعملت محاليل السكريات المحضرة مسبقاً وهي(Lactose,Maltose,Sucrose,Glucose) وضع كل محلول في انبوبة زجاجية معقمة ، ثم لقحت الأنابيب بالبكتريا وحضنت بدرجة حرارة (37) م° لمدة (24) ساعة. لوحظ التخمر الحاصل في الأنابيب من خلال تغير لون الكاشف (Phenol red) في الوسط الحامضي من اللون الأحمر الى اللون الأصفر، وهذا دليل على قدرة البكتريا على تخمير هذه السكريات، وعند عدم حصول تغير في اللون يعد ذلك دليل على سلبية التفاعل، وقد استعمل هذا الاختبار لتشخيص بكتريا (*Moraxella catarrhalis*)، إذ تعطي البكتريا نتائج سالبة لهذه السكريات (Brooks *et al*., 2001).

- أختبار الحركة Motility Test

استخدم هذا الاختبار لمعرفة قدرة البكتريا على الحركة، فقد لقح غراء نصف الصلب (Semisolid agar) بالبكتريا بطريقة الطعن وحضنت بدرجة حرارة (37) م° لمدة يوم إلى يومين فالبكتريا المتحركة سوف تنتشر خارج خط التلقيح، أما غير المتحركة فسوف تنمو فقط على طول خط التلقيح (Baron & Finegold, 1990).

- اختبار الاندول Indol Test

لقح وسط ماء الببتون بالبكتريا المراد إجراء الاختبار لها وحضنت بحرارة 37م° ولمدة 24 ساعة ثم أضيف إليها قطرات من كاشف كوفاكس ، إن ظهور حلقة حمراء في أعلى الوسط مباشرة يدل على إيجابية الإختبار .

- اختبار المثيل الأحمر Methyl Red Test

لقح الوسط الزرعي بالمزروع البكتيري وحضن بحرارة 37م° لمدة 24-48 ساعة ثم أضيفت خمس قطرات من كاشف المثيل الأحمر ، إن ظهور اللون الأحمر في الانبوبة بعد 15 دقيقة يدل على إيجابية الاختبار.

- اختبار الفوكس بروسكاور Voges-Proskaur Test

تم تلقيح الوسط الزرعي بالعزلات البكتيرية وحضن بحرارة (37) م° لمدة 24-48 ساعة ، إن ظهور اللون الأحمر والقرمزي بعد إضافة كاشف KOH و α-Nephthol إلى الزرع البكتيري يدل على إيجابية الاختبار.

- اختبار استهلاك السترات Citrate Utilization Test

لقح وسط السترات السائل بالمنزوع البكتيري وحضن بدرجة حرارة 37م° ولمدة 24-48 ساعة ، إن تغير اللون من الأخضر إلى الأزرق دلالة على إيجابية الاختبار .

- اختبار النمو على وسط اغار ازرق المثيلين والايوسين Eusin Methylene Blue

استخدم هذا الوسط لتشخيص البكتريا *E.Coli* إذ لقح الوسط بدرجة حرارة 37م° ولمدة 24 ساعة ، إذ تميز هذا النوع البكتيري بكون المستعمرة محاطة بطبقة حمراء ذات بريق أخضر معدني.

- اختبار اليوريز Urease Test

لقح وسط اكار اليوريا بالمزروع البكتيري وحضن بدرجة حرارة 37س° ولمدة 24 ساعة ، إذ يكون الاختبار موجب بتحول لون الوسط من الأصفر إلى اللون الأحمر الوردي بوجود كاشف أحمر الفينول .

- اختبار انتاج البايوسيانين Pyocyanin Production

أجري هذا الاختبار لمعرفة قابلية بكتريا *Ps. aeruginosa* على انتاج صبغة البايوسيانين ، إذ زرعت البكتريا على وسط الاكار المغذي وحضنت بدرجة حرارة 37س° لمدة 24 ساعة بعدها تم ملاحظة ظهور اللون الأخضر المزرق مما يدل على ايجابية الاختبار.

6-5-2 : أختبار الحساسية لمضادات الحيوية Antibiotics Sensitivity Test

تم إجراء فحص الحساسية للمضادات الحيوية المثبتة في الفقرة (2-1-6) والمجهزة بشكل أقراص وبحسب الطريقة الموصوفة في (NCCLS, 1988) وكالآتي: استعمل وسط (Muller Hinton Agar) والمحضر بحسب تعليمات الشركة المنتجة وذلك بتعقيم الوسط وتبريده الى درجة حرارة (50) س°، ثم صبه في أطباق بتري معقمة بواقع 20 مل لكل طبق وبعد تصلب الأطباق والتأكد من عدم تلوثها، لقح الوسط الزرعي وبوساطة قطيلة (Sterile swab) من العالق البكتيري المحضر على نفس درجة ثابت العكرة القياسي (0،5)، وتترك الأطباق لمدة (10-20) دقيقة لاتمام امتصاص المزروع، توضع الأقراص الحاوية على المضادات الحيوية على سطح الوسط الزرعي بوساطة ملقط معقم مع الضغط الخفيف على سطح القرص لتثبيته على سطح الوسط الزرعي ، وضعت الأقراص بواقع (5) و (6) أقراص لكل طبق.

حضنت الأطباق بظروف هوائية بدرجة (37) س° لمدة (18-20) ساعة بعدها تقرأ النتائج وتحدد منطقة التثبيط (التي هي عبارة عن منطقة شفافة محيطة بقرص المضاد الحيوي محسوباً معها قطر قرص المضاد الحيوي نفسه) بوساطة مسطرة مدرجة ، وتعد البكتريا حساسة (Sensitive) أو مقاومة (Resistant) بالاعتماد على المواصفـــــات الواردة في (Nationa Committee for Clinical Laboratory Standards) (NCCLS, 1988).

6-2 التحليل الاحصائي Statistical Analysis

حللت النتائج إحصائياً باستخدام البرنامج الاحصائي SPSS(Ver, 7.0) ، إذ يسهل استدعاء المعلومات والنتائج ومراجعتها واجراء المقارنات المطلوبة وكذلك تم استخدام إختبار التباين باتجاه واحد (ANOVA one way test) وعن وجود الاختلافات المعنوية أو عالية المعنوية أجريت المقارنات الفردية بوساطة مقياس أقل فرق معنوي (Least Significant Difference) على مستوى معنوية (P<0.01) (Daniel , 1995).

الفصل الثالث

Chapter Three

النتائج والمناقشة Results and Discussions

الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

Results and Discussion

1-3 النتائج والمناقشة

أجريت الدراسة الحالية على 85 مصاباً بالربو مقارنة مع 50 من الأصحاء ظاهرياً (غير مصابين بالربو وغير مدخنين) وامتدت لتشمل 85 شخصاً من المدخنين، بهدف القاء الضوء على تأثيرات الربو والتدخين معا والمقارنة بينهما. حيث أظهرت الدراسة عدم وجود أي فروق معنوية بين الجنسين الذكور والإناث .كما استنبط التحليل الإحصائي مجموعة ثالثة من داخل هاتين المجموعتين وهم أشخاص مدخنون ومصابون بالربو في الوقت نفسه وعددهم 30 شخصاً. أما الجانب الآخر فقد تضمن دراسة بكتريولوجية على مرضى الربو والمدخنين فكان العدد الكلي لمجاميع الدراسة 220 شخص كما موضح في الجدول (3-1) أدناه .

جدول (3-1) يوضح الجنس والعدد والنسبة المئوية لمجاميع الدراسة

مجاميع الدراسة	العدد الكلي	الاناث		الذكور	
		No.	%	No.	%
الربو ---- العمر (5-75)سنة	85	36	%0،42	49	%0،85
التدخين ---- العمر (17-78)سنة	85	21	%0،25	64	%0،75
السيطرة ---- العمر (13-65)سنة	50	18	%0،36	32	%0،64

2-3 مستوى البروتين الفعال C- CRP Level

أظهرت نتائج الاختبارات الإحصائية إن أعلى مستوى وصل إليه هذا البروتين خلال مجموعة مرضى الربو (288،0 ± 4،0) ملغ\التر, الجدول (3 - 2) ثم تأخذ هذه القيمة بالنزول باتجاه مجموعة المدخنين (27،0 ± 2،0) ملغ\التر بعلاقة معنوية خطية سالبة (261،0) تتجه من المدخنين بإتجاه مرضى الربو ، (الشكل A-1-3) ، أما مجموعة الأصحاء فقد بلغ مستوى هذا البروتين فيها (7،033 ± 0،45092) ملغ\التربينما حصلت مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) على معدل (6،0 ± 2،0) ملغ\التر. ظهر إرتفاع مستويات ال CRP لدى مرضى الآرجية ومنهم مرضى الربو وإن هذه النتائج جاءت متفقة مع (Wilson *et al.*, 2000)، كونه ينطوي على أحداث التهابية حادة كما أكد (Shahal ,2003) على إرتفاع مستويات البروتين الفعال – C لدى مرضى الربو وكذلك جاءت متفقة مع ما أورده (Yamaguch *et al* ., 2000).

إن قياس مستوى البروتين الفعال C- يمثل كشفاً بسيطاً عن المرض العضوي ويساعد في متابعة الحالة السريرية وكذا الاستجابة للعلاج (Amoss, 1977) . إن هذا البروتين يوجد بتراكيز واطئة جداً في مصل الأشخاص الأصحاء (Hurliman , *et al.*, 1966) غير إن معدل تخليقه وإفرازه يزداد خلال ساعات من حدوث ضرر الأنسجة الحاد وحدوث الالتهابات في الجسم (Kusher and Ferldman , 1970) .غير إن مستوى هذا البروتين لم يرتفع كثيراً عند مجموعة المدخنين بالنسبة للأصحاء ، لان التدخين يمكن عـده حالة مزمنة وليست حالة التهابية ومؤقتة .

جدول (3 - 2) مستوي CRP في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي CRP في مصل الدم (ملغم / لتر) (mg/l)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	27,0 ± 2,0	25,0	29,0	1,15470
الربو	85	288,0 ± 4,0	284,0	292,0	2,30940
المدخنون والربو	30	6,0 ± 2,0	4,0	8,0	1,15470
الاصحاء	50	7,033 ± 0,45092	263,0	528,0	0,26034
المتوسط العام		124,54258 ± 82,0083	4,0	528,0	35,95235

أما مجموعة الربو فقد لوحظ وجود علاقة طردية تربطه مع ESR عند ($P < 0.05$) بمعامل ارتباط قدره (0,701) (ملحق رقم 4)، إن هذه النتيجة جاءت متفقة مع (Van Beurden *et al.*, 2003) الذي أكد حصول زيادة معنوية مترافقة لكل من ال CRP وال ESR عند مرضى الربو . كذلك أكد (S.Esposito *et al.*, 2001;Barendregt *et al.*, 1998) تنشيط وارتفاع ESR وال CRP كمؤشرات التهابية متزامنة في حالة تعرض الجسم لامراض التهابية مثل الربو .

شكل (3-1- A) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات CRP عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-261.0		
S	21.0		
S	19.96667		
S	282.0		
S	280.9667		
NS	-1.03333		

NS No Significant

S Significant

3 - 3 مستوى الكلوبيولينات المناعية وبروتينات نظام المتمم

Immunoglobulin's (IgS) and Complements Level

من اجل تسليط الضوء على العلاقة بين البروتينات المناعية والالتهابات المصاحبة لمرضى الربو وكذلك المدخنين ولغرض معرفة مستويات تلك الأضداد المناعية وبروتينات نظام المتمم C3 , C4 استعملت طريقة الانتشار المناعي المفرد Single Radial Immuno

Diffusion (S.R.I.D) بأعتبارها واحدة من طرائق التحري عن آليات الدفاع المناعية الخلطية للمضيف .

3 - 3 - 1 مستوى الكلوبيولين المناعي: Immunoglobulin G Level

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي إن أقل مستوى للضد IgG يظهر في مجموعة المدخنين بمعدل (1217,35 ± 2,0) ملغ\د.لتر مقارنة بمرضى الربو الذين بلغ معدل مستواه (1252,8 ± 2,0) ملغ\د.لتر وكان انخفاضه في مجموعة المدخنين ذا قيمة معنوية بالنسبة لمرضى الربو بلغت (35,45-) شكل (3- 2 -A) عند مستوى احتمالية (0.01 > P) ، ثم أخذت قيمة هذا الضد بالارتفاع عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) إذ بلغ معدل مستواه (1541,88 ± 1,0)ملغ\د.لتر ، أما مجموعة الاصحاء فقد بلغ معدل مستواه (1949,86 ± 0,950) ملغ\د.لتر (جدول 3 - 3).

إن هذه النتائج المتوصل إليها تتفق مع ما توصل إليه (Shahal , 2003) في تسجيل مستويات منخفضة من الضد IgG لمرضى الربو مقارنة بالأصحاء كما يظهر بالمقابل مستويات منخفضة من هذا الضد في مصل المدخنين مقارنة بالأصحاء لأنه يتأثر بالتبوغ المستخدمة في التدخين وبحسب ما ذكرته دراسات أخرى (Mcmillan *et al.*, 1997; Mili Bridges *et al.*, 1991) ويمكن إكمال العلاقات الإحصائية التي تربط مجاميع الدراسة من خلال الشكل (3 - 2 -A).

شكل (3 - 2- A) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات IgG عند مجاميع الدراسة

السيطرة	المدخنون والربو	الربو	المدخنون

-35,45 S

-324,530 S

-73,251 S

-28,908 S

-69,706667 S

40,798667 S

NS No Significant

S Significant

جدول (3 - 3) مستوي IgG في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي IgG في مصل الدم (ملغم / د.لتر)(mg/dl)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	2,0 ± 1217,35	1215,35	1219,35	1,1547
الربو	85	2,0 ± 1252,8	1250,8	1254,8	1,1547
المدخنون والربو	30	1,0 ± 1541,88	1540,88	1542,88	0,57735
الاصحاء	50	0,95044 ± 1949,8667	1948,9	1950,8	0,54874
المتوسط العام		306,64302 ± 1490,4742	1215,35	1950,8	88,52021

3-3-2 مستوى الكلوبيولين المناعي: Immunoglobulin M Level

كما موضح في الجدول (3- 4) يظهر أن أقل قيمة في مستوى ال IgM عند المدخنين إذ بلغ معدل مستواه (2،0 ± 122،88) ملغ\د.لتر ثم أخذت هذه القيمة بالارتفاع عند مرضى الربو وبلغت (2،0 ± 128،96) ملغ\د.لتر وكان هذا الارتفاع ذو صلة معنوية بمرضى الربو بلغت قيمته 6،08- عند (P < 0.01) الشكل (3-3- A) وتتزايد قيمة هذا الضد في مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) بلغ معدل مستواه (2،0 ± 139،97) ملغ\د.لتر ، أما مجموعة السيطرة (الأصحاء) فقد بلغ معدل مستواه (1،0 ± 143،15) ملغ\د.لتر.

إلا أن ما توصل إليه Shahal 2003 يختلف عن النتائج الحالية إذ ذكر أنه لا يوجد فروق معنوية بين مرضى الربو والسيطرة وكذلك الدراسات السريرية التي اختلفت مع هذه النتائج إذ أظهرت عدم وجود فروق معنوية بين الربو والأصحاء (Al-Nimie, 1990) .

أما الجانب الآخر المتعلق بالمدخنين فقد ظهرت دراسة تتفق مع ما توصلت إليه الدراسة الحالية من نتائج إحصائية تتمثل في انخفاض مستوى هذا الضد في أمصال المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين (Aral *et al.*,2006) ولكنها تختلف عما جاء به (Goud *et al.*, 1993) في زيادة تصنيع IgM متعدد النسيلة Poly Clonal IgM عند المدخنين.

جدول (3 - 4) مستوي IgM في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي IgM في مصل الدم (ملغم / د.لتر)(mg/dl)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	2،0 ± 122،88	120،88	124،88	1،1547
الربو	85	2،0 ± 128،96	126،96	130،96	1،1547
المدخنون والربو	30	2،0 ± 139،97	137،97	141،97	1،1547
الاصحاء	50	1،0 ± 143،15	142،15	144،15	0،57735
المتوسط العام		8،6888 ± 133،74	120،88	144،15	2،50829

شكل (3 – 3 - A) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات IgM عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-6،08		
S	-17،09		
S	-20،27		
S	-11،01		
S	-14،19		
NS	-3،18		

NS No Significant

S Significant

3-3-3 مستوى الكلوبيولين المناعي Immunoglobulin A Level :

سجل التحليل الإحصائي للنتائج المستحصلة لهذا الضد أعلى مستوى له كان عند مرضى الربو (384،81 ± 2،0) ملغ\د.لتر ثم أخذت هذه القيمة بالانخفاض المعنوي عند (0.01 > P) عند مقارنتها بالمدخنين بعلاقة عكسية تتجه من المدخنين إلى مرضى الربو (29،5533) الشكل (A-4-3) إذ بلغ معدل مستواه عند المدخنيـن (355،256 ± 4،9451) ملغ\د.لتر

وتأخذ هذه القيمة بالانخفاض بدلالة معنوية عند مقارنتها بمجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) (34،41) إذ بلغ معدل مستواه عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) (350،4 ± 5،0) ملغ\د.لتر ، أما مجموعة الاصحاء فقد بلغ معدل مستواه الأقل بين المجاميع المذكورة (336،35 ± 3،0) ملغ\د.لتر كما هو موضح في الجدول (3-5) والشكل (A-4-3) .

فالجانب المتعلق بمرضى الربو جاءت النتائج الحالية متفقة مع ماجاء به (Lauren *et al.*, 2004) الذي أكد ارتفاع إفراز ال IgA بتحفيز من الهستامينات أثناء الإصابة بالربو ولكنها جاءت غير متفقة مع بعض الدراسات الأخرى منها (Chan *et al.*, 1995) الذي أكد على عدم وجود فروق معنوية بين مرضى الربو وبين الأصحاء ، وتختلف كذلك عما سجله كل من AL-Ta'ie (2002) و AL-Taee (2003) من انخفاض في مستويات هذا الضد لدى مرضى الربو العراقيين فقد فسر ذلك على أساس حدوث خلل مورثة في موقع محدد من مورثات معقد التطابق النسيجي ، ويؤدي إلى قصور في عملية تمايز الخلايا البائية المسئولة عن إنتاج أضداد IgA .

أما الجانب الآخر المتعلق بالمدخنين فقد جاءت النتائج الحالية مختلفة عما سجله (Roertson *et al.*, 1984) الذي بين بان التدخين يخفض من مستوى IgA في المصل .

جدول(3-5) مستوي IgA في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و(المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي IgA في مصل الدم (ملغم / د.لتر)(mg/dl)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	355،256671 ± 4،9451	350،33	360،22	2،85506
الربو	85	384،81 ± 2،0	382،81	386،81	1،1547
المدخنون والربو	30	350،4 ± 5،0	345،4	355،4	2،88675
الاصحاء	50	336،35 ± 3،0	333،35	339،35	1،73205
المتوسط العام		356،70417 ± 18،74012	333،35	386،81	5،40981

شكل (A-4-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات IgA عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-29،5533		
NS	4،85667		
S	18،90667		
S	34،41		
S	48،46		
S	14،05		

NS No Significant

S Significant

3 - 3 - 4 مستوى بروتين المتمم C3 ، C4 في مصل الدم:-

أظهرت مجاميع المرضى أن أعلى نسبة لجزء المتمم C3 كانت بين مجاميع مرضى الربو إذ بلغ معدل مستواه (173،57 ± 2،0) ملغ\د.لتر الجدول(3-6) ثم تأخذ هذه القيمة بالانخفاض بعلاقة خطية غير معنوية ايجابية (4،61) باتجاه مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) الشكل(3-5- A) حيث بلغ معدل مستواه عند المجموعة الأخيرة

(168،69 ± 2،0) ملغ\د.لتر وتأخذ هذه القيمة بالانخفاض أكثر باتجاه المدخنين ليبلغ معدل مستواه عندهم (150،23 ± 2،0) ملغ\د.لتر، أما مجموعة الاصحاء فحصلت على اقل قيمة للمعدل بين المجاميع المذكورة إذ بلغت (138،1±2،0) ملغ\د.لتر .

إن النتائج المستحصلة من مرضى الربو جاءت متفقة مع (Castellote et al ; 1984) و AL-Taee (2003) الذين أشاروا إلى إن مستوى C3 يكون مرتفعا عند مجموعة المرضى مقارنة بالسيطرة ولكنه جاء مختلفا مع ما سجله Cunnion وآخرون (2001) و Terr (2001a) من انخفاض في مستوى جزء المتمم الثالث C3 لدى مرضى الربو مقارنة

بالأصحاء ، كما انه يختلف عما سجله AL-Ta'ie (2002) من عدم وجود فروق معنوية بين مرضى الربو والأصحاء.

أما الجانب الآخر المتعلق بالمدخنين فقد جاءت نتائج المرضى متوافقة مع ما توصل إليه (Museari *et al.*,1988) إذ وجد مستويات مرتفعة لجزء المتمم C3 عن مجموعة المدخنين والمصابين بتصلب الشرايين .

وأظهرت التحاليل الإحصائية عند مرضى الربو علاقة ايجابية بين ال C3 وال Lymphocyte عند (P ‹ 0.01) مقدارها (0،876) (الملحق 4) إذ أظهرت الدراسات خارج الجسم (In Vitro) إن (IL-4) يمنع تنشيط وحث تخليق الأكسيد النتريكي (Nitric Oxide) ونقصان انتاجه يكون معوق للقصبات الهوائية حيث ان (IL-4) يزيد انتاج الخلايا الطلائية الرئوية من جزء المتمم الثالث C3 ، حيث C3 ينشق وينتج C3a التي بدورها تسبب تقلص العضلات الملساء الرئوية (Rajeev *et al.*, 2002).

جدول (3-6) مستوي C3 في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و(المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي C3 في مصل الدم(ملغم / د.لتر)(mg/dl)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	2،0 ± 150،23	148،23	152،23	1،1547
الربو	85	2،0 ± 173،57	171،57	175،57	1،1547
المدخنون والربو	30	2،0 ± 168،96	166،96	170،96	1،1547
الاصحاء	50	2،0 ± 138،1	136،1	140،1	1،1547
المتوسط العام		15،03878 ± 157،715	136،1	175،57	4،34123

أما بالنسبة الى بروتين C4 فيوضح الجدول (3-7) حدوث ارتفاع معنوي في مستوى البروتين C4 عند مرضى الربو (60،90 ± 2،0) ملغ\د.لترعن مجموعة الاصحاء الذين بلغ المعدل لديهم (49،45 ± 1،0) ملغ\د.لتر ثم أخذت هذه القيمة تنخفض عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) على الرغم من أن هذا الانخفاض غير معنوي (0،54) ، الشكل (3-6-A) إذ بلغ معدل مستواه عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في نفس الوقت) (60،30 ± 2،0) ملغ\د.لتر ، أما مجموعة المدخنين فقد بدا معدل هذا الجزء C4 مرتفعا (50،50 ± 2،0) ملغ\د.لتر بالنسبة لمجموعة الاصحاء رغم أن هذا الارتفاع غير معنوي (1،05) عند (P‹ 0.01) .

أما المجموعة الأولى المتمثلة بمرضى الربو فقد جاءت النتائج غير متفقة مع ما سجله AL-Ta'ie (2002)و AL-Taee (2003) إذ أشاروا إلى عدم وجود تغيير في مستويات C4 عند مرضى الربو على الرغم من أنها لم تستبعد وجود المعقدات المناعية في القصبات الهوائية.

أما مجموعة المدخنين فقد جاءت النتائج متفقة مع بعض الدراسات (Al-Awad,2007) من ارتفاع مستوى الجزء C4 في أمصال المدخنين عن مجموعة السيطرة وان هذا الارتفاع لم يكن ذات دلالة معنوية، إذ أوضح (Kew *et al.*,, 1985) بأن عامل التدخين لايسبب تنشيط لجزء المتمم C1 ولا يستنفذ فعالية جزء المتمم C4 في المصل ، ولكن دخان السكائر يسبب ارتفاعا في جزء المتمم C3 عن طريق تنشيط المسلك البديل للمتمم. كما يبين بأن تنشيط المتمم ربما يساهم إلى حد ما في توسيع نطاق جذب خلايا الدم البيض الرئوية الملاحظ لدى المدخنين داخل الجسم الحي.

شكل (A-5-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات C3 عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-23،34		
S		-18،73	
S			12،13
NS	4،61		
S			35،47
S			30،86

NS No Significant

S Significant

جدول (3-7) مستوي C4 في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و(المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي C4 في مصل الدم (ملغم / د.لتر) (mg/dl)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	2،0 ± 50،5	48،5	52،5	1،1547
الربو	85	2،0 ± 60،9	58،9	62،9	1،1547
المدخنون والربو	30	2،0 ± 60،36	58،36	62،36	1،1547
الاصحاء	50	1،0 ± 49،45	48،45	50،45	0،57735
المتوسط العام		5،78932 ± 55،3025	48،45	62،9	1،67123

4-3 مستوى كريات الدم البيض White Blood Cells Level

يوضح الجدول (3-8) معدل مستويات كريات الدم البيض في دماء مرضى الربو ومجموعة المدخنين ومجموعة الاصحاء فضلاً عن مجموعة المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه حيث بلغ أعلى مستوى له عند مجموعة المدخنين (8700 ± 10) خلية\سم^3 ثم تأخذ هذه القيمة بالنزول عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في نفس الوقت و بعلاقة خطية ايجابية قوية (1000،0) عند ($P < 0.01$) الشكل (A-7-3) إذ بلغ معدل هذه الكريات عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) (7700±528،2991) خلية\سم^3 ، أما عن معدل كريات الدم البيض عند مجموعة مرضى الربو فقد بلغ (7250±50) خلية\سم^3 فيكون مرتفعا بالنسبة لمجموعة الأصحاء (7225 ± 50) خلية\سم^3 على الرغم من انه ارتفاع غير معنوي إلا إنها تتفق مع العديد من الدراسات منها (Haun, 2003) إذ أشار إلى أن أعداد كريات الدم البيضاء تزداد وخصوصا أثناء الإصابات البكتيرية الحادة كما أشار إلى أن ارتفاع مستويات كل من (Eosinophilis, Mast cell, Neutrophilis, Macrophage) يكون مرتبطاً مع أمراض الجهاز التنفسي في

شكل (A-6-3) اختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات C4 عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-10،4		
S		-9،86	
NS			1،05
NS		0،54	
S			11،45
S			10،91

NS No Significant

S Significant

حين أشار الباحث (Hagey, 2002) إلى إن كريات الدم البيض ترتفع أعدادها عند حصول الإخماج البكتيرية (Bacterial Infection) ، النزف (Bleeding) ، السرطان (Cancer) والملاريا (Malaria) .

بينما أظهرت التحاليل الإحصائية في مجموعة الربو علاقة عكسية بين WBC وال CRP عند (P ‹ 0.01) بمعامل ارتباط مقداره (0,773) (الملحق 4).

جدول (3-8) مستوي WBC في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي WBC في مصل الدم (أعداد كريات الدم البيض / سم3)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	10 ± 8700	5000	11600	5,773
الربو	85	50 ± 7250	4000	15600	28,868
المدخنون والربو	30	528.2991± 7700	7090	8010	305,01466
الاصحاء	50	5 ± 7225	4600	10200	2,88675
المتوسط العام		663,572 ± 7718,75	5172,5	11352,50	191,557

5-3 التعداد التفريقي لخلايا الدم البيض

White Blood Cells Differential Count

1-5-3 الخلايا الحمضة Eosinophilis

تم حساب النسبة المئوية لخلايا الدم البيض الحمضة لدورها المتميز في تفاعلات التهاب الآرجية من خلال تجمعها في أماكن الالتهاب وتحريرها العديد من الوسائط القادرة لبدء وإدامة العملية الالتهابية (Wong *et al.*,2004; Weller, 1997; Rubira *et al.*,1997) .

يبين الجدول (3-9) إن أعلى معدل لنسبة هذه الخلايا وصلت له عند مرضى الربو (12%±**0,01**) مقارنة بالأصحاء الذين بلغ معدل هذه الخلايا عندهم (4,033% ± 0,003) ، وعند الانتقال لمعدل هذه الخلايا عند المجاميع المدروسة الأخرى نلاحظ تساوي معدل الخلايا الحمضة عند مجموعة المدخنين و مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) في علاقة خطية غير معنوية عند (P ‹ 0.01) الشكل (3-8-A)إذ بلغ معدل الخلايا في المجموعتين الأخيرتين (2,7 %± **0,002**) الجدول (3-9) يتضح من التحليل الإحصائي إن معدل نسبة

الخلايا الحمضة لدى مرضى الربو أعلى من مثيلاتها في بقية المجاميع المدروسة عند قيم معنوية جدا (P‹0.01) وهذا يتفق مع ما أشار إليه باحثون آخرون (Di-Lorenzo *et al.*,1997) وتنسجم مع دراسات (AL-Ta'ie , 2002; AL-Khafaji, 2002) .

شكل (A-7-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات WBC عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	1450,0		
S	1000,0		
S	1475,0		
NS	-450,0		
NS	25,0		
NS	475,0		

NS No Significant

S Significant

أظهرت النتائج الإحصائية في مجموعة المدخنين علاقة طردية بين ال Eosinophilis وبين ال Neutrophilis عند (P ‹ 0.01) بمعامل ارتباط وقدره(0،917) حيث أكد (Gina Wa' *et al.*, 2006; Penard *et al.*, 2004; Mallia *et al* .,2007) حصول ارتفاع مترافق في عدد

الخلايا العدلة والحمضة سوية عند المدخنين (الملحق 3). وأظهرت النتائج أيضاً في هذه المجموعة علاقة عكسية بين ال Eosinophilis وبين C3 عند (P ‹ 0.05) بمعامل ارتباط قدره(0،749) (الملحق3) وجاءت هذه النتيجة تتفق مع (Peter *et al.*, 1998)

أما في مجموعة الربو أظهرت النتائج علاقة طردية بين الحمضة وبين اللمفية عند (P ‹ 0.05) بمعامل ارتباط وقدره(0،711) كما أكدت بعض الدراسات هذه العلاقة (Mallia' *et al.*, 2007) (الملحق 4).

جدول (3-9) مستوي الخلايا الحمضة في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و(المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي Eosinophilis في مصل الدم (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	0,002 ± 2,7	1	5	0,0011547
الربو	85	0,01 ± 12	8	14	0,0057735
المدخنون والربو	30	0,002 ± 2,7	2,5	2,9	0,0011547
الاصحاء	50	0,003 ± 4,033	1	6	0,0017638
المتوسط العام		0,040715 ± 5,3583	3,1	6,9	0,011753

شكل (A-8-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات الخلايا الحمضة عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-0,093		
NS	0,00		
NS	-0,013333		
S	0,093		
S	0,079667		
S	-1,33333		

NS No Significant

S Significant

2-5-3 الخلايا العدلة Neutrophilis

الجدول (3-10) يوضح إن أعلى معدل للنسبة المئوية للخلايا العدلة عند مجموعة المدخنين (77%±2) ثم تأخذ هذه النسبة بالنزول عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في نفس الوقت) بعلاقة خطية معنوية موجبة (0،18) الشكل (A-9-3) إذ بلغ معدل هذه الخلايا عند المجموعة الأخيرة (59% ± 2) ، كما يلاحظ ارتفاع معدل نسبة هذه الخلايا لمرضى الربو (54% ± 2) بالنسبة لمجموعة السيطرة (52% ± 2) على الرغم من إن هذا الارتفاع غير معنوي (0,02) .

تشكل الخلايا العدلة قوة هجوم الخط الأمامي لحماية المضيف ضد الكائنات الدخيلة إذ تعمل كفارزات لإنزيمات اللايسوسوم Lysosomal و Oxygen Metabolites ، إذ أوضحت الدراسات أن وظيفة الخلايا العدلة الكيميائية Chemo tactics المرتبطة بانخفاض الاوكسجين تزداد معنوياً بين المدخنين مقارنة بغير المدخنين ، أي إن هناك معامل إرتباط معنوي يزداد لل Neutrophilis في المدخنين . حيث أن زيادة وظائف Neutrophilis يترافق مع الامراض الشريانية المزمنة (Esam & Ebraheim , 1993) .

كما أثبتت دراسات أخرى إن للخايا العدلة دوراً رئيساً في الالتهابات الحادة حيث هجرة Leukocytes مرتبط بتشكيل النفاذية الوعائية للوذمة Edema ، الأدلة التي تُظهر تنشيط الخلايا العدلة أثناء الالتهابات الحادة أحياناً (Angelo & Giancarlo, 2001).

جدول (3-10) مستوي الخلايا العدلة في مصل الدم لمجاميع المدخنين و (الربو و المدخنين) والربو ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوى الخلايا العدلة في مصل الدم (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	2 ± 77	72	84	1،547
الربو	85	2 ± 54	42	58	1،547
المدخنون والربو	30	2 ± 59	57	61	1،547
الاصحاء	50	2 ± 52	52	72	1،547
المتوسط العام		10،44 ± 60،5	55،7	68،7	3،0139

شكل (A-9-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات الخلايا العدلة عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	0،23		
S	0،18		
S	0،25		
NS	0،05		
NS	0،02		
S	0،07		

NS No Significant

S Significant

3-5-3 الخلايا اللمفية Lymphocytes

الجدول (3-11) يوضح إن أدنى معدل لنسبة هذه الخلايا بلغ عند مجموعة المدخنين (18% ± 1) ثم تأخذ هذه القيمة بالصعود عند مجموعة مرضى الربو (27% ± 2) بعلاقة معنوية سالبة(0،09-) الشكل (A-10-3) ، وتأخذ هذه القيمة بالصعود أكثر عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) إذ يبلغ معدل نسبة هذه الخلايا (33% ± 2) ، أما مجموعة الاصحاء فقد بلغ المعدل (30% ± 2).

جدول (3-11) مستوي الخلايا اللمفية في مصل الدم لمجاميع المدخنين و (الربو و المدخنين) والربو ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي Lymphocytes في مصل الدم (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	18 ± 1	13	23	0،57735
الربو	85	27 ± 2	23	41	1،11547
المدخنون والربو	30	33 ± 2	31	35	1،11547
الاصحاء	50	30 ± 2	16	41	1،11547
المتوسط العام		27 ± 6،060603	20،7	35	1،7495

3-5-4 الخلايا الوحيدة Monocyte

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي للمجاميع المدروسة إن اقل معدل لنسبة هذه الخلايا عند مجموعة المدخنين (3% ± 0،1) الجدول (3-12) ، ثم أخذت هذه القيمة بالصعود باتجاه مرضى الربو (5،7 %±0،1) بعلاقة خطية معنوية سالبة (0،027-) الشكل (3-11-A) ، أما عن مجموعة المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه فكان المعدل (3،7 %± 0،2) منخفضا بالنسبة لمجموعة السيطرة (5 %± 0،2).

جاءت هذه النتائج متفقة مع (Fietta *et al.*,2000) الذي أكد على ارتفاع اعداد هذه الخلايا عند الاصابة بالاخماج البكتيرية فهي تساهم في عملية البلعمة في الدم المحيطي إذ تهاجر الى مواقع الاصابة وتتحول الى خلايا بلعمية كبيرة ، كما اتفق مع هذه النتيجة (Peter *et al.*, 1998) الذي أكد على زيادة اعداد هذه الخلايا في حالات الاصابة بالربو.وان الخلايا الوحيدة تحفز انتاج (IgA) (Erin *et al.*, 2002) .

شكل (A-10-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات الخلايا اللمفية عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-0،09		
S		-0،15	
S			-0،12
S		-0،06	
NS			-0،03
NS			-0،03

NS No Significant

S Significant

5-5-3 الخلايا القعدة Basophilis

لم تظهر نتائج التحليل الاحصائي وجود أي فروق ذات دلالة معنوية بين مجاميع الدراسة بالنسبة لعدد خلايا Basophilis (ملحق 5).

جدول (3-12) مستوى الخلايا الوحيدة في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي Monocytes في مصل الدم (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	0،1 ± 3	2،9	6	-0،057735
الربو	85	0،1 ± 5،7	3	7	0،057735
المدخنون والربو	30	0،2 ± 3،7	3،5	3،9	0،11547
الاصحاء	50	0،2 ± 5	3	8	0،11547
المتوسط العام		1،1148 ± 4،35	3،1	6،2	0،32181

شكل (A-11-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات الخلايا الوحيدة عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-0،027		
S	-0،007		
S	-0،02		
S	0،02		
S	0،007		
S	-0،013		

NS No Significant

S Significant

6-3 البلعمة

1-6-3 معامل البلعمة بعد 15 دقيقة

يتبين من خلال النتائج المتعلقة باختبار فعالية البلعمة إن أعلى معدل بلغ عند مجموعة مرضى الربو (74 % ± 2) الجدول (3-13) بعلاقة معنوية سالبة باتجاه مجموعة الأصحاء (-0،34) عند (P‹0.01) الشكل(A-12-3) إذ بلغ معدله عند مجموعة الأصحاء (40 % ± 2) ، ثم أخذت قيمته عند مجموعة مرضى الربو بالنزول باتجاه المدخنين (71 % ± 2) رغم انه

انخفاض غير معنوي ، أما (مجموعة المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) فقد بلغ (58 %± 2),.

جدول (3-13) مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 15 دقيقة لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 15 دقيقة (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	71 ± 2	41	94	1،1547
الربو	85	74 ± 2	41	90	1،1547
المدخنون والربو	30	58 ± 2	56	60	1،1547
الاصحاء	50	40 ± 2	7	43	1،1547
المتوسط العام		14،104 ± 60،75	36،2	71،7	4،0716

3-6-2 معامل البلعمة بعد 30 دقيقة

أوضحت نتائج مجاميع الدراسة لقياس فعالية البلعمة بعد مرور نصف ساعة من إضافة بكتريا *(Staph. aureus)* للدم إن أعلى معدل ظهر خلال مجموعة مرضى الربو (90%±2) الجدول (3-14) ثم تأخذ هذه القيمة بالنزول باتجاه المدخنين بمعدل (86 %± 2) ، إذ يوضح الشكل (3-13-A) وجود علاقة معنوية سلبية تتجه من المدخنين باتجاه مرضى الربو عند (P‹0.01) مقدارها (004) ، أما مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) فكان المعدل (71%±1،0) مرتفعاً بالنسبة للأصحاء الذين بلغ معدلهم (49% ± 2) .

شكل (A-12-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستوى معامل البلعمة بعد مرور 15 دقيقة عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
NS	-0،03		
S	0،13		
S	-0،31		
S	0،16		
S	-0،34		
S	0،18		

NS No Significant

S Significant

جدول (3-14) مستوى البلعمة في مصل الدم بعد مرور 30 دقيقة لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 30 دقيقة (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	86 ± 2	55	98	1،1547
الربو	85	90 ± 2	60	99	1،1547
المدخنون والربو	30	71 ± 1	70	72	0،57735
الاصحاء	50	49 ± 2	47	51	1،1547
المتوسط العام		74 ± 16،863	58	80	4،8680

3-6-3 معامل البلعمة بعد 45 دقيقة

يوضح الجدول(3-15) إن معدل فعالية البلعمة بعد مرور 45 دقيقة من إضافة بكتريا *(Staph aureus)* إلى الدم بالنسبه لمجموعة مرضى الربو كان (54% ± 2) في حين أعلى معدل كان من نصيب مجموعة السيطرة بمعدل (60% ± 2) ثم تأخذ هذة القيمة (في مرضى الربو) بالنزول باتجاه المدخنين (40% ± 10) على الرغم من انه انخفاض غير معنوي يظهر في الشكل(3-14-A) بشكل علاقة خطية معنوية سلبية تتجه من المدخنين باتجاه مرضى الربو (-0،14)عند (P‹0.01) وحصلت مجموعة المدخنين ومرضى الربو في الوقت نفسه على معدل (15% ± 1).

شكل (A-13-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستوى معامل البلعمة بعد مرور 30 دقيقة عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	-0،04		
S	0،15		
S	0،37		
S	0،19		
S	0،41		
S	0،22		

NS No Significant

S Signifigant

جدول (3-15) مستوى البلعمة في مصل الدم بعد مرور 45 دقيقة لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 45 دقيقة (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	10 ± 40	30	87	5،7735
الربو	85	2 ± 54	40	75	1،1547
المدخنون والربو	30	1 ± 15	14	16	0،57735
السيطرة	50	2 ± 60	58	62	1،1547
المتوسط العام		18،636 ± 42،25	35،5	60	5،3797

3-6-4 معامل البلعمة بعد 60 دقيقة

يوضح الجدول (3-16) إن مجموعة مرضى الربو حصلت على معدل (38%±1) بعد مرور ساعة كاملة من إضافة بكتريا (*Staph. aureus*) إلى الدم وان أعلى معدل بين مجاميع الدراسة كان عند مجموعة السيطرة بمعدل (41%±2) , وكانت هذه القيمة (لمرضى الربو)منخفضة انخفاض معنوي سالب بالنسبة لمجموعة الأصحاء (0،03-)عند (P ‹ 0.01) الشكل (3-15-A) بينما اقل معدل ظهر عند مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) فكان معدل فعالية البلعمة (0،2 ± 7،2%) ، ثم تأخذ هذه القيمة بالنزول من مرضى الربو باتجاه المدخنين إذ بلغ معدلهم عند المدخنين (1 ± 31%).

شكل (3-14- A)إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستوى معامل البلعمة بعد مرور 45 دقيقة عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
	-0،14 NS		
		0،25 S	
			-0،2 S
		0،39 S	
	-0،06 NS		
			-0،45 S

NS No Significant

S Significant

يتضح من النتائج المستخلصة من مجاميع الدراسة من قياس فعالية البلعمة على أربعة أوقات إن أعلى المعدلات ظهرت بعد مرور نصف ساعة من إجراء الفحص ، أما اقل المعدلات فظهرت بعد مرور ساعة كاملة من إجراء الفحص .

ترافق عملية البلعمة زيادة في عدد كريات الدم البيض التفريقي وبالاخص الخلايا العدلة والوحيدة حيث تمثلان الخلايا الرئيسة التي تقوم بعملية البلعمة الخلوية لذا فانها اولى الخلايا التي تصبح فعالة في الاستجابة المناعية (Sibille & Roynolds, 1990).

عندما تغزو (*Staph. aurous*) الخلية المضيفة فانها تظهر للمضيف الدفاعات المناعية إذ تمتلك عدة ميكانيكات التي بواسطتها تتجنب أو تتحسس لمؤثرات المضيف النوعية والتي تتضمن خلايا المتخصصة البلعمية مثل ((Poly Morph Nuclear (PMN) متمثلة بالخلايا العدلة، فال (*Staph. aurous*) تستطيع انتاج بروتيـــن خارجـــي يدعى (Chemo taxis Inhibitory Protein) التي ترتبط إلى المستقبلات المتعددة المفرعة في (PMN) الخلايا العدلةوبتلك الوسيلة تأخذ الخلايا العدلة المتجددة مواقعها الطبيعية على (*Staph*) الهاجمة وفي الوقت نفسه إن بكتريا ال (*Staph*) تستطيع أن تتحسس عملية البلعمة بواسطة البلعمة الخاصة بها عن طرق بروتين السطح الذي يرتبط إلى بروتين الأجسام المضادة وبهذه الوسيلة تمنع أداء وظيفتها ، و إن تعبير المحفظة في بعض سلالات (*Staph. aurous*) تستطيع أن تثبط عملية البلعمـــة، وفي بعض الحـــالات ترتبـــط (*Staph. aurous*) إلى الفايبرنوجين وتستطيع أن تُنتج في أجمة البكتريا وتستطيع تكوين كمية كبيرة كفاية من أجل أن يعوق فعالية البلعمة من (PMN) الخلايا العدلة (Jon Kenneth , 2007) .

جدول (3-16) مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 60 دقيقة لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي البلعمة في مصل الدم بعد مرور 60 دقيقة (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	1 ± 31	18	61	0،57735
الربو	85	1 ± 38	17	50	0،57735
المدخنون والربو	30	0،2 ± 7،2	7،0	7.4	0،11547
الاصحاء	50	2 ± 41	40	42	0،57735
المتوسط العام		0،1387 ± 29،3	20،5	40،1	4،0054

شكل (A-15-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستوى معامل البلعمة بعد مرور 60 دقيقة عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	0،07		
S		0،238	
S			-0،1
S		0،308	
S			-0،03
S			-0،338

NS No Significant

S Significant

7-3 نسبة الهيموغلوبين (Hemoglobin) Hb

أظهرت مجاميع المرضى أن أعلى معدل لنسبة الهيموغلوبين عند مجموعة المدخنين (15،1 ± 0،6) ملغ\لتر ثم تأخذ هذه القيمة بالنزول عند مجموعة مرضى الربو بعلاقة خطية معنوية ايجابية (1،5) عند (P ‹ 0.01) الشكل (A-16-3) إذ بلغ المعدل لمرضى الربو (13،6±0،6)ملغ\لتر ، أما عن نسبة الهيموغلوبين عند مجموعة (المدخنين والمصابين في الوقت نفسه) فقد بلغت (12،47 ± 0،47) ملغ\لتر وكانت علاقة غير معنوية سلبية بالنسبة

لمجمـوعة السيطــرة (0،93) الشكل (A-16-3) ، أما عن مجموعة الاصحاء فقد ظهرت بنسبة (13،4 ± 0،4) ملغ\لتر الجدول (17-3) .

أظهرت مصادر عديدة أن هناك صلة بين التدخيـــن وزيادة كتلة الخلايا الحمراء (RBC Mass) وان هذا التفاعل بين التدخين وكتلة ال(Red Blood Cell (RBC) لازال مجهولاً (Charlotte Jones *et al.*, 2005).

و أثبت (Hee-Seon *et al.*, 2004) خلال دراساته بتسجيل مستويات عالية من ال Hb خلال بعض الحالات مثل تدخين السجائر وتناول المشروبات الكحولية . أما فيما يخص جانب الربو فلم ترد في الأدبيات العلمية ما يتناول هذا الجانب من علاقة Hb مع مرضى الربو .

جدول (3-17) مستوي Hb في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي Hb في مصل الدم (mg/l)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	15،1 ± 0،6	10	17،3	0،34641
الربو	85	13،6 ± 0،6	9	16	0،34641
المدخنون والربو	30	12،47 ± 0،47	12	12،94	0،27135
الاصحاء	50	13،4 ± 0،4	9	14،6	0،23094
المتوسط العام		13،6425 ± 1،08212	10	15،2	0،31238

شكل (A-16-3)إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات Hb عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
S	1،5		
S	2،63		
S	1،7		
NS	1،13		
NS	0،2		
NS	-0،93		

NS No Significant

S Significant

3-8 معدل ترسب كريات الدم الحمر ESR

يوضح الجدول(3-18) أن أعلى معدل وصل إليه معدل ترسيب كريات الدم الحمر ESR عند مجموعة المدخنين (37،5 ± 2،5)ملم\ساعة ثم تأخذ هذه القيمة بالنزول باتجاه مرضى الربو بعلاقة معنوية ايجابية (6،13333) عند (P ‹ 0.01) الشكل (A-17-3) إذ بلغ المعدل عند مرضى الربو (31،3666 ± 1،23423) ملم\ساعة، أما مجموعة (المدخنين والمصابين بالربو في الوقت نفسه) فكان المعدل فيهم (7،25 ± 0،75) ملم\ساعة وفي مجموعة الاصحاء (5،6 ± 1،44222) ملم\ساعة.

أثبتت بعض الدراسات ارتفاع ال ESR و CRP و WBC Count و Eosinophilis عنـد مرضـى الربـو أو ما يسمى (Churg - Struss Syndrome (CSS)) (Guilpain and Viallard , 2002). هذا وانسجمت نتائج الدراسة مع ما أكدته منظـمة الصحـة العالمية (World Health Organization (WHO),1997) ارتفاع قيمة ال ESR عند المدخنين.

ويمكن متابعة علاقات معامل الارتباط الذي يربط ESR مع بقية المعاملات من خلال ملحق (2 ، 3 ، 4)عند مجاميع الدراسة .

جدول (3-18) مستوى ESR في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي ESR في مصل الدم (mm/hr)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	2،5 ± 37،5	18	81	1،44338
الربو	85	1،23423 ± 31،36667	1	75	0،71259
المدخنون والربو	30	0،75 ± 7،25	6،5	8	0،43301
الاصحاء	50	1،4422 ± 5،6	1	21	0،83267
المتوسط العام		14،87751 ± 20،42917	6،6	46،2	4،29477

شكل (A-17-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات ESR عند مجاميع الدراسة

المدخنون	الربو	المدخنون والربو	السيطرة
	6،13333 S		
		30،25 S	
			31،90 S
		24،11667 S	
			25،76 S
	1،65 NS		

NS No Significant

S Significant

3-9 عزل وتشخيص الأنواع البكتيرية عند مرضى الربو والمدخنين والأصحاء

Isolation & Identification of Bacteria in Asthmatic & Smokers & Healthy Individual.

3-9-1 الأنواع البكتيرية المعزولة من الأصحاء

تم جمع 50 عينة من القشع (Sputum) لأشخاص أصحاء وبعد إجراء الفحوصات التشخيصية المعتمدة , تم تشخيص 50 عزلة تعود إلى أجناس مختلفة من البكتريا ، 15 عزلة

منها (30%) تعود لبكتريا العقدية المخضرة (*Streptococcus viridanse*) ، و11 عزلة (22%) تعود للبكتريا العنقودية البشرية *(Staphylococcus epidermidis)* وبالمثل 11 عزلة (22%) تعود لبكتريا *(Staphylococcus albus)* و6 عزلات (12%) تعود لبكتريا العنقودية الذهبية *(Staphylococcus aureus)* 4 عزلات (8%) تعود للبكتريا العقدية الرئوية *(Streptococcus pneumoniae)* و3 عزلات (6%) تعود للبكتريا المستدمية النزلية (*Heamophilis influenza*).

إن وجود هذه البكتريا يعد أمرا طبيعياً في المسالك التنفسية العليا ، وجاءت هذه النتائج متفقة مع نتائج عدد من الدراسات السابقة التي أشارت إلى وجود تلك الأنواع البكتيرية كمتعايشات في الأجزاء العليا من الجهاز التنفسي (Al-Taee,2003 ; Sosa *et al* .,1998).

و على الرغم من الخصائص المرضية لبكتريا المكورات الرئوية إلا أنها عزلت من الأشخاص الأصحاء ، وهناك العديد من الدراسات التي تشير إلى إمكانية عزل هذا النوع من البكتريا من الأصحاء (Brooks *et al* .,1998; Plouffe *et al* .,1996).

3-9-2 الأنواع البكتيرية المعزولة من مرضى الربو والمدخنين

جمعت 85 عينة قشع لمرضى الربو وممن لم يتلقوا علاجاً يؤثر على نتائج الإختبارات ، إضافة إلى 85 عينة قشع من المدخنين وقد تبين من نتائج زرع هاتين الفئتين وإجراء الإختبارات التشخيصية لها ، تشخيص 85 عزلة لمرضى الربو تضمنت الأجناس التالية، (44 عزلة) تعود للمكورات المسبحية *(Streptococci)* منها 28 عزلة (32،9%) تعود إلى *(Streptococcus pneumoniae)* و16 عزلة (18،9%) تعود إلى *(Streptococcus pyogenes)* فضلاً عن 6 عزلات (7،1%) تعود إلى بكتريا *(Streptococcus viridanse)* أما المكورات العنقودية *(Staphylococci)* فقد تم تشخيص 11 عزلة منها (12،9%) تعود إلى *(Staphylococcus aureus)* و7 عزلات (8،2%)تعود إلى *(Staphylococcus albus)* ، هذا وقد تم تشخيص 5 عزلات (5،9%) تعود لبكتريا *(Moraxella cattarrhalis)* ونفس النسبة 5 عزلات أيضاً(5،9%) تعود لبكتريا *(Proteus mirabilis)* فضلاً عن أربع عزلات (4،9%) تعود لبكتريا *(Pseudomonas aeruginosa)* و3 عزلات

(3،5%) تعود لبكتريا (*Heamophilis influenza*) وأظهرت نتائج التحليل الإحصائي وجود فروق معنوية ($P < 0.01$) في نسب البكتريا المعزولة من مرضى الربو مقارنة بالأصحاء ففي الوقت الذي شكلت فيه بكتريا (*Streptococcus viridanse*) البكتريا الأكثر تكراراً لدى الأصحاء كذلك بكتريا (*Streptococcus pneumoniae*) هي الأكثر شيوعاً لدى مرضى الربو والتي لم يتم عزلها من مجموعة الأصحاء سوى 4 عزلات . أما بكتريا (*Moraxella cattarrhalis*) فعلى الرغم من إشارة بعض الدراسات إلى كونها غير مرضية (Caltain , 1990) فقد أوضح الباحثون (Cazzola *et al.*,1991) أن هذه البكتريا تسبب أخماج الجهاز التنفسي وتلعب دوراً كامناً في تحفيز العديد من الوسائط التي تؤدي إلى تحطيم الخلايا المبطنة للقصبات الهوائية مؤدية إلى فرط التحسس في المسالك التنفسية العليا والسفلى . مما يؤكد ذلك عزل هذه البكتريا من الأصحاء بنسب قليلة مقارنة بالمرضى .

جاءت نتائج هذه الدراسة متفقة مع دراسات محلية (Al-Dulaimi, 2005, Khalifa *et al.*, 1993) على الرغم من وجود اختلافات في النسب المئوية للأنواع البكتيرية المعزولة وقد تعود هذه الاختلافات مجتمعة إلى الأحداث الالتهابية وما يرافق ذلك من إفرازات مخاطية وتحطيم العديد من الخلايا في المسالك الهوائية لدى مرضى الربو والتي تعقب الاستجابة الالتهابية من جراء تعرضهم للمستأرجات المستنشقة (Inhalant Allergens) مما يغير بشكل كبير البيئة الدقيقة للأحياء المجهرية .

إن الاصابات البكتيرية تلعب دورا مهما في حصول الازيز خصوصا لدى مرضى الربو ، ولقد اوضح (Clarck et al., 1979) بان الاصابات البكتيرية مسؤولة عن (10،8%) من تهيج نوبات الربو ، في حين الباحث De Blie et al., (1982) او ضح ان (12،1%) من تهيج نوبات الربو يعود الى الاصابات البكتيرية.

ومن الجدير بالذكر ان اغلب العزلات البكتيرية التي تم عزلها اثناء الدراسة توجد طبيعيا في القناة التنفسية العليا والبعض منها يصبح فعالا ونشطا عند تعرض الجهاز التنفسي للرواشح والبكتريا وخاصة البكتريا الانتهازية (Melish, 1992; Macfarlane, 1982). ومما تجدر الإشارة إليه أن للاخماج البكتيرية أثراً في إحداث الربو التحسسي فهي بحد ذاتها تعمل كارجات تثير ارجية الجهاز التنفسي وتسبب فرط التحسس ، فضلاً عن أنها تشارك في تحوير الاستجابة لدى مرضى الربو مما قد يزيد من سوء الحالة المرضية لديهم (Kraft , 2000).

أما البكتريا المعزولة من مجموعة المدخنين (وعددها 85 عزلة) فجاءت بالنسب الآتية منها 28 عزلة (32،9%) تعود لبكتريا (*Streptococcus pneumoniae*) و17 عزلة (20%) تعود لبكتريا (*Staphylococcus aureus*) و 11 عزلة (12،9%) لبكتريا (*Streptococcus viridanse*) و10 عزلات (11،8%) لبكتريا (*Heamophilis influenza*) و6 عزلات (7،1%) لبكتريا (*Streptococcus pyogenes*) ونفس النسبة 6 عزلات أيضاً (7،1%) لبكتريا (*Staphylococcus albus*) و4 عزلات (4،7%) تعود لبكتريا (*Escherichia coli*) و3 عزلات (3،5%) لبكتريا (*Pseudomonas aeruginosa*) .

جدول (3-19) العدد والنسب المئوية للأنواع البكتيرية المعزولة من قشع مرضى الربو وأفراد الاصحاء .

الأنواع البكتيرية المعزولة	مرضى الربو (85 مريضاً)		السيطرة (50 شخصاً)	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
Streptococcus pneumoniae	28	32،9	4	0،08
Streptococcus pyogenes	16	18،9	0	0
Streptococcus viridans	6	7،1	15	0،3
Staphylococcus aureus	11	12،9	6	0،12
Staphylococcus albus	7	8،2	11	0،22
Moraxella cattarrhalis	5	5،9	0	0
Proteus mirabilis	5	5،9	0	0
Pseudomonas aeruginos	4	4،9	0	0
Heamophilis influenza	3	3،5	3	0،06
Escherichia coli	0	0	0	0
Staphylococcus epidermidis	0	0	11	0،22

جدول (3-20) العدد والنسب المئوية للأنواع البكتيرية المعزولة من قشع المدخنين وأفراد الاصحاء .

الأنواع البكتيرية المعزولة	المدخنين (85 مريضاً)		السيطرة (50 شخصاً)	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
Streptococcus pneumoniae	28	32،9	4	0،08
Streptococcus pyogenes	6	7،1	0	0
Streptococcus viridans	11	12،9	15	0،3
Staphylococcus aureus	17	20	6	0،12
Staphylococcus albus	6	7،1	11	0،22
Moraxella cattarrhalis	0	0	0	0
Proteus mirabilis	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginos	3	3،5	0	0
Heamophilis influenza	10	11،8	3	0،06
Escherichia coli	4	4،7	0	0
Staphylococcus epidermidis	0	0	11	0،22

3-10 نتائج فحص الحساسية للمضادات الحيوية

Results of Antibiotic Disc Sensitivity Test

أجري اختبار حساسية البكتريا المعزولة من مرضى الربو لعدد من المضادات الحيوية ، ومن ملاحظة الجدول (3-21) نلاحظ تبايناً في مقاومة العزلات البكتيرية باختلاف أجناسها وأنواعها فقد أظهرت بكتريا (*Streptococcus pneumoniae*) نسبة مقاومة عالية للمضادات (Ampicilin) وال (Tetracyclin) وال (Gentamycin) وال (Erythromycin) وال (Nalidixic Acid) إذ بلغت نسبة العزلات المقاومة لهذه المضادات (82،1%) ، (71،4%) ، (57،1%)، (82،1%) ، (42،8%) على التوالي في حين إنخفضت نسبة المقاومة لكل من المضادات (Streptomycin) وال (Augmentin) وال (Vancomycin) وال (Ciprofloxacin) وال (Trimethroprim) إلى (10،7%) ، (10،7%)، (7،1%)، (17،8%) ،(14،28%) على التوالي .

فيما أظهرت (100%) من بكتريا (*Streptococcus pyogenes*) مقاومة عالية تجاه المضاد الحيوي (Ampicilin) فيما تساوت مقاومتها لكل من (Streptomycin)وال (Ciprofloxacin) وبواقع (12،5%) في الوقت الذي بلغت نسبة مقاومتها (18،75%) و (37،5%) و (75%) لكل من (Augmentin) وال (Vancomycin)وال (Trimethroprim) على التوالي وأيضا تساوت مقاومتها بواقع (93،75%) تجاه كل من (Tetracyclin) وال (Erythromycin) ، وأظهرت أيضا مقاومة متساوية تجاه ال (Gentamycin) واللل (Nalidixic Acid) بنسبة (81،25%) لكل منهما .

أما بكتريا (*Streptococcus viridans*) فلم تظهر أي مقاومة تجاه كل من مضادات (Streptomycin)وال (Augmentin)وال (Ciprofloxacin)وال(Trimethroprim) وال (Erythromycin) فيما أظهرت مقاومة عالية تجاه ال (Ampicilin) وال (Nalidixic Acid) بواقع (83،3%) و (50%) على التوالي في حين إنخفضت مقاومتها تجاه (Vancomycin) بنسبة(16،6%) وتماثلت مقاومتها تجاه (Gentamycin)وال (Tetracyclin) بنسبة(33،3%) .

أما بكتريا (*Staphylococcus aureus*) فقد أظهرت مقاومة عالية تجاه كل من ال (Ampicilin) وال(Tetracyclin) وال(Gentamycin) وال (Nalidixic Acid) وال (Trimethroprim)بنسبة (90،9%) ، (54،5%) ،(63،6%) ، (90،9%) ، (54،5%) على التوالي في حين انخفضت مقاومتها تجاه ال (Streptomycin) وال (Vancomycin) وال(Ciprofloxacin) وال(Erythromycin) وال (Augmentin) بنسبة (18،1%) ، (27،2%) ،(9%)، (27،2%) ، (9%) على التوالي.

فيما لم تظهر بكتريا (*Staphylococcus albus*) أي مقاومة تجاه مضادي ال (Streptomycin) وال (Trimethroprim) في حين تساوت مقاومتها تجاه كل من المضادات ال (Vancomycin) وال (Ciprofloxacin) وال (Tetracyclin) وال (Erythromycin)وال(Nalidixic Acid) بواقع (14،28%) وأظهرت مقاومة عالية تجاه (Ampicilin) وال (Augmentin) وال (Gentamycin) بنسبة (71،4%) ، (42،85%) ، (57،1%)على التوالي .

فيما أظهرت بكتريا *Moraxella cattarrhalis* مقاومة عالية ومتساوية تجاه كل من (Ampicilin) وال (Trimethroprim) وال (Nalidixic Acid) بواقع (80%) ، وأيضاً

تساوت مقاومتها تجاه كل من ال (Vancomycin) وال (Tetracyclin) وال (Gentamycin) بنسبة (40%) ، وأظهرت مقاومة بنسبة (60%) تجاه كل من ال (Streptomycin) وال (Erythromycin) وقد انخفضت مقاومتها تجاه كل من ال (Augmentin) وال (Ciprofloxacin) بنسبة(20%) .

أما بكتريا ال *Proteus mirabilis* فقد أظهرت (100%) من عزلاتها مقاومة عالية تجاه المضادات الحيوية ال (Ampicilin)وال (Tetracyclin) وال (Erythromycin)وال (Nalidixic Acid) فيما تساوت مقاومتها بنسبة عالية (80%) تجاه كل من ال (Streptomycin) وال(Vancomycin) وال(Gentamycin) وال (Trimethroprim) ، وقد أظهرت مقاومة أقل تجاه ال (Augmentin) وال (Ciprofloxacin) بنسبة (40%).

أما بكتريا *Pseudomonas aeruginos* فقد أظهرت (100%) من عزلاتها تجاه كل من ال (Ampicilin) وال(Tetracyclin) وقد تساوت مقاومتها بنسبة عالية (75%) تجاه كل من ال (Erythromycin) وال (Nalidixic Acid) ، وقد أظهرت مقاومة أقل تجاه كل من ال (Vancomycin) وال (Gentamycin) وال (Trimethroprim) بنسبة (50%) لكل منهما ، فيما أظهرت مقاومة منخفضة تجاه ال (Streptomycin) وال (Augmentin) وال (Ciprofloxacin) بنسبة (25%) لكل منهما .

أما بكتريا *Heamophilis influenza* فقد أظهرت (100%) مقاومة عالية تجاه ال (Ampicilin) فيما لم تظهر أي مقاومة تجاه كل من ال (Augmentin) وال (Ciprofloxacin) في حين تماثلت مقاومتها بنسبة عالية (66،6%) تجاه كل من ال (Vancomycin) وال (Gentamycin) وال (Trimethroprim)وال (Nalidixic Acid)، في حين انخفضت مقاومتها تجاه كل من ال (Streptomycin) وال (Tetracyclin)وال (Erythromycin)بنسبة (33،3%) لكل منهما .

مما تجدر الإشارة إليه أنه على الرغم من تباين العزلات الخاضعة للاختبار في مقاومتها للمضادات الحيوية إلا أنها أظهرت تشابهاً واضحاً في حساسيتها لكل من ال (Ciprofloxacin) وال (Augmentin) وقد يعود سبب ذلك إلى طبيعة تأثير هذه المضادات وقلة وجود جينات المقاومة المشفرة على بلازميدات مقترنة أو قابلة للانتقال مما يحول دون انتشار مثل هذه

المقاومة أو قد يكون بسبب عدم استعمال تلك المضادات على نطاق واسع وقد جاءت هذه الدراسة متفقة مع ما أشار إليه (Carcia *et al.*,1995) .

أما بالنسبة للمقاومة العالية للمضادات ال (Ampicilin)وال (Gentamycin) فيعود ذلك لا شك الى الاستخدام المتكرر والعشوائي لتلك المضادات وجاءت هذه النتيجة متفقة مع النتائج التي اوردها الباحثون (Rice , 2002; Cornglia & Fontana ,2000).

من بين المشاكل والصعوبات في علاج اصابة المسالك التنفسية هي وجود اكثر من نوع بكتيري في موقع الاصابة تتباين في حساسيتها للمضادات الحيوية الا انها قد تبدي مقاومة مشتركة لمضاد ما بفعل انتقال بلازميدات المقاومة فيما بينها (Brook *et al.*, 2001) لذلك فان العلاج بالمضادات الحيوية له دور محدد لكن واضح بالسيطرة على فرط التحسس الذي يحدث في الممرات الهوائية خلال الاصابات البكتيرية للجهاز التنفسي عند مرضى الربو (Cazzola *et al.*,1991) ولهذا السبب يعدعمل اختبار فحص الحساسية ضرورياً لتحديد المضاد المناسب للعلاج.

عدد ونسب العزلات البكتيرية المقاومة																		العدد الكلي	نوع العزلة
SDI		E		TMP		GN		TE		CIP		Am		VA		Au		S			
%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No		
42.8	12	82.1	23	14.2	4	57.1	16	71.4	20	17.8	5	82.1	23	7.1	2	10.7	3	10.7	3	28	*Streptococcus pneumoniae*
81.2	13	93.7	15	75	12	81.2	13	93.7	15	12.5	2	100	16	37.5	6	18.7	3	12.5	2	16	*Streptococcus pyogenes*
50	3	0	0	0	0	33.3	2	33.3	2	0	0	83.3	5	16.6	1	0	0	0	0	6	*Streptococcus viridans*
90.9	10	27.2	3	54.5	6	63.6	7	54.5	6	9	1	90.9	10	27.2	3	9	1	18.1	2	11	*Staphylococcus aureus*
14.2	1	14.2	1	0	0	57.1	4	14.2	1	14.2	1	71.4	5	14.2	1	42.8	3	0	0	7	*Staphylococcus albus*
80	4	60	3	80	4	40	2	40	2	20	1	80	4	40	2	20	1	60	3	5	*Moraxella cattarrhalis*
100	5	100	5	80	4	80	4	100	5	40	2	100	5	80	4	40	2	80	4	5	*Proteus mirabilis*
75	3	75	3	50	2	50	2	100	4	25	1	100	4	50	2	25	1	25	1	4	*Pseudomonas aeruginos*
66.6	2	33.3	1	66.6	2	66.6	2	33.3	1	0	0	100	3	66.6	2	0	0	33.3	1	3	*Heamophilis influenza*

جدول (3-21) يبين العدد والنسب المئوية للبكتريا المعزولة من مرضى الربو المقاومة للمضادات الحيوية

SDI : Nalidixic Acid

GN : Gentamycin
TMP : Trimethroprim
E: Erythromycin

Am : Ampicilin
CIP : Ciprofloxacin
TE: Tetracyclin

S : Streptomycin
Au : Augmentin
VA: Vancomycin

الاستنتاجات والتوصيات

Recommendation & Conclusions

الاستنتاجات والتوصيات

Recommendation & Conclusions

الاستنتاجات Conclusions

1- ترتفع قيمة البروتين الفعال -C عند مرضى الربو عموماً وبمستويات أعلى ولا سيما عند المخموجين منهم في المسالك التنفسية لزيادة الفعل الالتهابي ، اما عند المدخنين فلم ترتفع كثيراً بالنسبة لأنه يمكن عـــد التدخين حالة مزمنة .

2- سجلت أعلى قيمة لمعدل الخلايا الحمضة مرضى الربو مقارنة بالمدخنين والأصحاء .

3- سجلت أعلى قيمة الخلايا العدلة عند مجموعة المدخنين مقارنة بمجاميع الدراسة الأخرى .

4- يضهر مرضى الربو أعلى نسبة لقياس فعالية البلعمة بعد مرور نصف ساعة من اجراء الفحص بنسبة (90%) ،يليها مجموعة المدخنون ثم المخنون والمصابون بالربو في نفس الوقت ثم مجموعة الاصحاء وسرعان ما تتغير الحالة بعد مرور (45) دقيقة , (60) دقيقة من اجراء الفحص فيتراجع معدل فعالية البلعمة عند مرضى الربو فيمثل المرتية الثانية بعد مجموعة الاصحاء تليها مجموعة المدخنين وأخيرا المدخنون والمصابون بالربو في نفس الوقت مما يعكس اثر الربو والتدخين على الحالة المناعية.

5- إن أعلى مستوى لقياس نسبة هيوغلوبين الدم Hb بين مجاميع الدراسة كان عند مجموعة المدخنين .

6- إن أعلى مستوى لقياس معدل سرعة ترسيب الكريات الحمر ESR كان عند مجموعة المدخنين مقارنة بمجاميع الدراسة الأخرى .

7- للتدخين أثر سلبي على مختلف فعاليات الجهاز المناعي

8- تسود بكتريا *Streptococcus pneumoniae* و *Staphylococcus aureus* في استيطان المسالك التنفسية عند مرضى الربو والمدخنين بالمقارنة مع نسب إستيطان أنواع بكتيرية أخرى .

9- أظهرت غالبية أنواع البكتريا المعزولة من مرضى الربو مقاومة عالية تجاه مضادي ال (Ampicilin) وال (Gentamycin) بينما أظهرت حساسية عالية تجاه مضادي ال (Augmentin)وال (Ciprofloxacin) مقارنة ببقية المضادات الحيوية الأخرى المستخدمة في البحث .

التوصيات Recommendation

1- البحث في امكانية اعتماد قياس مستوى بروتين C- الفعال كمياً وبتراكيز معينة محددة على وفق طرق احصائية لتقييم فعالية الأحداث الالتهابية والخمج البكتيري في المسالك التنفسية عند مرضى الربو .

2- إجراء دراسات حول التغييرات ذات العلاقة بالمدخنين مقارنة بغير المدخنين .

3- ضرورة اجراء فحص الحساسية لتحديد المضادات الحيوية المناسبة التي تضاف الى العلاج المضاد لاعراض الربو مما يساعد في تحسين الحالة السريرية للمريض.

المراجع

References

References

Abul-hab, J. & Al-Shakir, B.M. (1998). Extraction of a desensitizing allergen for the food mite Glycyphagus destructor (Scharank) (Acarine, Glycyphagidae). Iraqi J. Comm. Med., 11(2): 60-63.

Adamko, D.; Lacy, P. & Moqbel, R. (2002). Mechanism of eosinophil recruitment & activation. Current Allergy & Asthma reports, 2: 107-116.

Al-Aqeeli, A.A.; Guy, M.L. and Al.Jumaah, S.A.(2002). *Streptococcus pneumonia* resistance to penicillin and ceftriaxone in a tertiary care center in Saudia Arabia. Saudia.Med.J.,23(4):400-404.

Al-AWad , Heyam Abd AL- Roza Kareem (2007) ,Study of Immunology and Bacteriological state in smokers,Atheses submitted to council of the collegeof education-Ibn Al- Haitham university of Baghdad.

Al-Dulaimi, K.H.D. (2005). Isolation & Diagnosis of some bacteria in asthmatic patients. M.Sc. thesis, Coll. Sci. Univ. Al-Mustansiriya: 118pp. (In Arabic).

Al-Dulaimi, S.I. (1996). Survey of stored grains & house dust mites & their importance as sensitizing allergens in Baghdad area. A thesis submitted to college of Science, University of Baghdad.

AL-Khafaji: KA.(2002). Immunological study on young aged-males with asthma. A thesis submitted to the college of science , university of Mustansyria for M.Sc. degree in Microbiology

AL-Niamie, B.F.,(1990).Immunological assessment of adult male asthmatic. Patients. A thesis submitted to the college of medicine, University of Baghdad for M.Sc. degree in microbiology.

Al-Sarraf :MA. (1989). Distribution of serum polyclonal IgE in apopulation with atopic allergy: Familial predisposition. A thesis submitted to the college of

medicine university of Baghdad. For M.Sc.Degree in community medicine.

AL-Taie , MA. (2002). Immunological study on allergic asthma patient. A thesis submitted to the college of science, university of Mustansyria for Ph.D. Sc. degree in Microbiology.

American Academy of Allergy, Asthma and immunology (2000). The allergy report. Overview of Allergic Diseases: Diagnosis: Management, and Barriers Care, (1). Milwaukee, Wis. American Academy of Allergy. Asthma and Immunology, Inc: 1-97.

Amos,R,S. ;Constable, T. ; Crockson,R& McConkey, B.(1977).

Anderson SD; Holzer K. (2000) Exercise-induced asthma:Is it the right diagnosis in elite athletes J. Allergy Clin Immunol.;106(3pt 1):419-428.

Aral,M.; Ekerbicer,H.C.;Celik,M.;Ciragil,P.and Gul,M.(2006).Comparison

of effect of smoking and smokless tobacco "Maras powder" use on Humoral Immune System parameters.Hindawi publishing corporation,Mediators of inflammation vo 1.2006,Article ID 8519:1-4.

Arlian, L. (2000). Mites are ubiquitous: are mite allergens, too?. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 85: 161-163.

Atlas, R.; Parks, L. & Brown, A. (1995). Laboratory manual of experimental microbiology. 1st (ed.) Mosby. Inc. Missouri.

Ausubel, F.M.; Brent, R.; Kingston, R.E.; Morr, D.D.; Smith, J.A.; Seidman, J.D. & Struhi, K. (1987). Current protocols in molecular biology. John Wiely and Sons, Inc. New York.

Babay, H.A.(2000).Isolation of *Moraxella catarrhatis* in patients at king khalid university Hospital.Riyadh.Saudi.Med .Journal.21(9):860-863.

Bannister, B.A.;Begg,N.T.;Gillespie ,S.H.(2000).Infections Disease second edition .Black well science Ltd.

Barendregt PJ. ; Visser MRM. (1998), Tiredness sleep disturbance and pulmonary involvement in patients with primary syndrome , Department of medicin , Akureyri Hospital , Ireland, 57 : 291 – 295.

Barnes, P.J. (1997). Current therapies for asthma. Chest, III: 175-205.

Barnes, P.J. (1998). Anti-inflammatory action of glugocolticosteroid molecular mechanism. Clin. Sci., 94: 72-557.

Baron, E.G.; Peterson, L.R. & Fingold, S.M. (1994). Bailey, & Scott's diagnostic microbiology. 9th edition. Mosby year book, Inc.

Baron, E.J. & Finegold, S.M. (1990). Bailey & scott's diagnostic & microbiology, 8th (ed.) the C.V. Mosby Co., USA.

Basma, H. ; Norrby –Teglund , A.; Guedez , Y.; McGeer , A.; Low , D.; El-Ahmedy , O.; Schwartz , B. and Kotb, M.(1999). Risk factors in the pathogenesis of ivasive group A streptococcal infections : Role of protective humoral immunity . Infect . Immun., 67(4): 1871 – 1977.

Baughman,R.P. and Conrado,C.E.(1998).Diagnosis of lower Respiratory Tract Infections. J.Chest;113(3):2195-2235.

Beard,F.J; Maxwell,G.M.and Thong, X..H.(1981).Immuno competence of children with frequent respiratory infection.J.Dis.children.,56:101-105.

Beeson, M.S.; Preisz, P.T.; Jehle, D.V.K.; Graham, S.P. & Krause, R.S. (1998). Immune system disorders. In: Aghababian, R.V.; Allison, E.J.; Braen, G.R.; Fleisher, G.R.; McCabe, J.B. & Moorhead, J.C. (Eds.). Emergency medicine: The core curriculum. Lippincott-raven Publ., Philadelphia: 395-422.

Benjamini,E. ;Coco, R. and Sunshine, G.(2000). Immunology. Ashort course .4th (ed.) Wiley-Liss. Canda.

Benowitz, N.L.; Hansson, A.and Jacob,P.(2002).Cardiovascular effects of nasal and transversal nicotine and cigarette smoking .Hypertension.39(6):1107-1112.

Benowite, N.L. Henning field ,J.E.(1994).Establishing anicotine threshold for

addiction. N.EngI.J.Med.325-331.

Bison : AL.(1995).*Streptococcus pyogenes* . In Mandell, GL. ; Bennett, JE. and Dolin, R. editors. Principles and practice of infections diseases. 4th ed. Churchill Living stone, New York.P. 1786-99

Borgonovo, B.; Gasorati, G. (1997). Recruitment of circulating allergen specific T lymphocytes to lung on allergen challenge in asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 100: 669-78.

Bosquet, J.B.; Chanes, P.; Lacoste, J.Y. (1990). Eosinophil inflammation in asthma. N. Eng. J. Med., 323: 1033-4.

Boulay, M. & Boulet, K. (2002). Influence of natural exposure to pollens & domestics animals on airway responsiveness & inflammation in sensitized non-asthmatic subjects. Int. Arch. allergy Immunol., 128: 246-336.

Bousquet, J.; Jeffery, P.K.; Busse, W.W. et al. (2000). Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation & remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 161: 1720-1745.

Bradding ,P.; Roberts, JA.; Britten, KM.& (1994). Interleukin-4,5 and 6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as asource of these cytokines. Am.J. Respir. Cell. Mol. Biol.; 471-480.

Brenner, B. (2003). Asthma, Deparments of Emergency Medical & Internal Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences.

Brooks, G.F.; Butel, J.S. & Mores, S.A. (1998). Medical microbiology, 21st ed. Middle East edition. Appleton & Lange. Norwalk,: 180-316.

Butter, R.;Morris,A.D.and struthers,A.D.(2001).Lisinopril improves endothelial Function inchronic cigarette smokers,Clin-Sci.(Lond),101(1):53-58.

Caltin, B.W. (1990). *Bronhamella catrrhalis* an organism gaining respect as a pathogen. Clin. Micro. Rev., 3: 293-320.

Casal, TB; Wood, D.; Richerson, HB. And et al. (1987). Direct evidence arole for mast cells in the pathogenesis of antigen induced bronchoconstriction. J. Clin. Invest. ; 80:1507-1511.

Castellote, M.C.; Duarn, N.; Barbee, G. & Torralba, A. (1984). Level of complement factors immunoglobulins in asthmatic children under going hyposensitization. Allergol. Immunopathol., 12(4): 259-266.

Chan-yeung M, JL. 1995 Occupationnal asthma. The New Engl J Med ; 333: 107-12.

Chan-yeung M,Malo JL 1994 .Etiological agents in occupational asthma. Eur Respr J ; 7 :346-71.

Charlotte J. ; Burton S. & (2005), Racial variation in erthropoiotic response to epoetin alfa in chronic kidney disease and the impact of smoking. Division of Nephrology , university of Maryland school of medicine , 20: 273-274.

Chung, R..F. & Barnes, P.J. (1999). Cytokines in asthma coccasional review. Thorax, 54: 825-857.

Clarke, CW.(1979). Relationship of bacterial and viral infections to exacerbations of asthma. Thorax, 34(3) :344-347.

Cornalgia, G.; Fontana, R. (2000). Epidemiological survey of bacterial resistance in upper respiratory tract infection in Italy. Int. J. Antimicro. Agents, 16(3): 259-262.

Cruckshank, R.; Duguid, J.P.; Marmion, B.P. & Swain, R.H. (1975). Medical microbiology 12th (ed.) Volume II, Churchill Livingstone, London.

Cruse, M. & Lewis, R.E. (2000). Tumor immunology, In Cruse, J.M. & Lewis, R.E. (eds.): Atlas of immunology. CRP Press, USA: 375-387.

Cunnion, K.M; Wagher, E. & Frank, M.M. (2001). Complement & kinin. In: A lange medical book. Medical immunology (10th edd). Parslow, T.G.; Stite, D.P.; Terr, A.I. & Imboden, J.B. United State of America: McGrew-Hill, : 175-189.

Dakhlalla, A.A. (2004). Study on some immunological features in patients with

allergic rhinitis in Iraq. M.Sc. thesis, Coll. Sci. Univ. Baghdad: 144pp.

Danile (1995). Hypothesis testing Relative risk, odds ratio and the M-H statistic.n. Biostatistic a found for analysis in the Health Sciences. 6th ed. John Willy and Sons Inc., New York .pp.201-262 ; 542-548.

Davise ,R.J. ;Wang ,J. ; Abdelaziz M.M. (1977).New insights the understanding of asthma chest, 11 : 25-105.

de Blic, J.; Tillie-Leblond, I.; Tonnel, A.B.; Jaubert, F.; Scheinmann, P. & Gosset, P. (2004). Difficulte asthma in children: an analysis of airway inflammation. J. Allergy Clin. Immunol., 113: 94-100.

De Blie, J. ; Scheinmann, P. ; pfister , A; paupe, J. and Delage,C. (1982) Deciding on the eed for antibiotics in children with a cute asthma. Lancent ; 1:629-630.

Devaraj , S.; Yang , X. U, D. and Jalal , I. (2003). C- reactive Protein increases plasminogen activation inhibitor -1 expression and activity in human aortic endothelial cell. Circulation , 107 :398 – 404 .

Dibra, A. ; Mechilli, J.; Braun , S.; Hadamitzky , M.; Braun, H.; Dirchinger J. et al ., (2003). Association between C- reactive Protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting . Am. J.Med.114:715-22.

Dibbern DAJr ; Montanaro A. (2008), Allergies to sulfonamide antibiotic and sulfur – containing drugs . Ann Allergy Asthma Immunual Feb; 100(2) : 91 -100

Evans, JF. ; Leville, C. ; Mancini, JA. ; Prasit, P. ; therein , M.; Zamboni, R. ; Gauthier, JY. ; fortin, R.; Charleson P. and Maclntyre, DE. (1991). 5-Lipoxygenase-activating protein in the larget of aquinoline class of leukotriene synthesis inhibitors. Mol Pharmacol. ; 40:22-27(Abstract).

Erin E. J. (M.Sc.) (2002), factors affecting respiratory syncytl virus positive wheezing illness in infants , the graduates school university of Wisconsin Stant April.

Esam M. F. & Ebraheem , (1993) , Neutrophilis function in some coronary artery

disease risk factors , Zagazig University \ Egypt .

Esposito .S , Basn .F, Bellini F ,ALLgera ,L ,and Mogli Study Group ; (2001) *Mycoplasma pneumonia* and *clamedia pneumonia* infections ,University of Milano ,Milano, Italy,17 : 241-245.

European Medicine Agency (2008), London , Hatsukami DK, stead LF, Prakash , CG Tobacco Addictio. Lancet Doc. Ref CHMP/EWP/369963/05.

Fahy ,JV. ; Fleming , HE. ; Wong, HH and et al. (1997). The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early –and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. Am. Respir. Crit. Med.; 1551828-1834.

Fernandez-Caldas, E. (1999). Mites & their allergens. Allergol. Immunol. Clin., 14(6): 410-446.

Forbes, B.A.; Sahm, D.F. and Weissfeld, A.S. (1998). Diagnosis Microbiology . 10th ed. . Mosby, Inc. Baltimore, Toronto.

Foster, TJ.(1994). Molecular basis of adherence of staphylococci to bio materials P.31, In Bisno, AL.; Waldvogel ,FA. (eds.) :Infections Associated with Indwelling Medical Device , 2nd (Ed.), American society for microbiology, Washington, D.C.

Frank, M.M. (1995). Complement system. In: Frank, M.M.; Austen, K.F.; Claman, H.N. & Unanue,. E.R. (Eds.). Samter's immunologic diseases. Vol.1, 5th edn., Little, Brown & co., Boston: 331-352.

Furth, R.V.;Theda,L.V.;Leijlt,P.C.(1985) In vitro determination phagocytosis and intracellular killing by polymorph nuclear and mono.nuclear phagocytosis "Hand book of experimental immunology"scientific publications.3 rd ed.vol 2:1-14.

Galli ,S.J. and Lantz, C.S.(1999). Allergy .In: Paul.W.E.(eds) .Fundamental Immunology , (4th ed.) New York: Lippincott Raven PP : 1127-1166.

Galli, S.J. (1993). New concepts about the mast cell. The New England Journal of

Medicine, 328: 257-65.

Gershwin, L.J. (2003). Effects of air pollutant on development of allergic immune responses in the respiratory tract. Clin. Develop. Immunology. 10(2-4): 119-126.

Gillespie, S.H.and Balakrishnan,I.(2000). Pathogensis of Pneumococcal Infection. J.Med.Microbiol.,49:1057-1067.

Gina'Wa ; Daniel D. et al., (2006), pathophylogy and treatment of infection in CopD. Med. Microbiology , university of Schleswig – Hastein, Campus Luebect , Germany, Sep. 5th ed.

Grundbacher , FJ. & Massie, FS. (1985). Levels of Immunoglobulin G, A and E at various ages is allergic and non allergic white individuals. Allergy Clin.Immunol. ; 756:651.

Guerin, M.R. and (1992).The chemistry of environmental tobacco smoke: composition and measurement.chelsea,MI,Lew is publishers.

Hagey ,EA. (2002). White Blood cell function. Department of pediatrics, California at Los Angeles Medical Center.

Harris,R.H.; Mackenzie;T.D.;Leeman-Castillo,B.(2003).Optimizing antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in an urban urgert care clinic. J.Gen.Intern.Med.,18(5):326-334.

Haun ,D.(2003). Blood Film Examination LSU Health Sciences Center, New or leans., 12:48:35.

Hayes ,CS. &Williamson, JH .2001: management of group Abeta-hemolytic Stretococcal pharyngitis. Am. Fam .Physician; 63:1557-1564.

Henning field,J.E.;Radzius,A. and Cone,E.J.(1995).Examation of available nicotine content of six smokless tobacco products.Tobacco control.4:57-61.

Herling,S.; Kozlowski,L.T.(1988).The importance of direct questions about inhalation and daily intake in the evalution of pipe and cigar smokers .prev.med.17:73-

78.

Holt, P.G. & Bjorkston (1997). Atopic viruses infections disease in childhood. Aquestion of balance? Pe. Allergy Immunol., 8: 53-58.

Hondal, J.R.;Schmeling,D.and Peterson,P.K.(1981).Phagocytosis bacterial killing and metabolism by purified human lung phagocyte .J.In fect. Dis. 144:61-65.

Hee Seon K. ; Sung Soo L. (2004), The protective effect of A amino levalinic Acid Dehydrate 1-2 and 2-2 Iso zymes against blood lead with higher Hematologic parameters, Department of food Science and Nutrition and Institute Of Indusrial medicine , Soon Chun hyang university . Environmental Health perspective Vol. 112/ Number 5 April 2004.

Hilton M. (2009), smoking in British popular culture ; 1800-2000 perfect pleasure , Manchester University press, PP. 229-241, ISBN 978.

Hong, C.S.; Park, J.W. & Nahm, D.H. (1994). Measurement of IgE and IgG subclass antibody to whole body antigen and to major allergen (Derf, II & Der f, I) of Dermatophagoides farinae in normal subjects and asthmatics. Yonsel. Med. J., 35: 453-463.

Huovinen, E.; Kaprio, J.; Latinen, L.A. & Koskenvuo, M. (2001). Social predictors of adult asthma, aco-twin acse control study. Thorax, 56(3): 234-236.

Hussian, M.A. (2005). Clinical & Immunological assessment of asthmatic patients allergic to house dust mite after one year of immunotherapy. Scientific Concil of Pathology (followship degree for medical specialization in pathology). Iraq.

Hyde, R.M.(2000) . Immunology . 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins , Philadelphia , USA.

Imboden, J.B. and Seaman, W.E. (2001). T-lymphocytes & natural killer cells. In: A alng medical book. Medical Immunology (10th edd.). Parslow, T.G.; Stites, D.P.; Terr, A.I. & Imboden, J.B. United State of America: McGrew-Hill., : 131-147.

Inglis,J.K.(1986).Porgamon Press-Oxford.

Innes, J.A. and Reid, P.T. (2006). Respiratory. In: Davidson's principles and practice of medicine. 20 ed., Churchill Living stone: 372-398.

Ishizaka, T. and Ishizaka, K. (1984). Activation of mast cell for mediator release through IgE receptor. Prog. Allergy, 34: 188-235.

Jack ,E.; Hening Field ,M.;Hariharan , Lynn. , and T.Kozlowski, (1997) .

Janeway, C.A.; Travers, P.; Walpart, M. and Shlomchik, M.J. (2005). Immuno biology the immune system in health and disese (6th edd). United States of America: Graland Science, PP. 534-42.

Jette,L.P.; Delage,Ringuette L.;Allard,R.and Wals,P.(2001).Surveillance of invasion *Streptococcus pneamonia* infection in the province of Quebec of canda from 1996-1998:Serotype Distribution ,Antimicrobial Susceptibility and Clinical characteristics. J.Clin.Microb.(39):733-737.

John K. (2007), Collaboration of human neutrophilis and group IIA phospholipase A2 against *Staphylococcus aureus* , university of Iowo .

Johnson, PRA.; Armour, CLA.& Black,JI.(1990). The action of platelet activating factor and its antagonism by WEB 2086 on human isolated air way. Eur Resp J.; 3:55-60.

Johnson, SR.& Knox,AJ. (1997). Synthetic functions of air way smooth muscle in asthma . Trends pharmacol Sci.; 18:288-292.

Kanani, A.S.; Broder, I.; Green, J.M. & Tarlo, S.M. (2005). Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and non atopic asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol., 94: 341-347.

Kay, A.B.; Frew, A.J.; Corrigan, C.J. & Robinson, D.S. (1997). The T-cell hypothesis of chronic asthma. In ay AB, ed. Allergy & Allergy disease Vol.2. Oxford. Balck well Science Lid., 1379-1394.

Kay,AB.; Frew, AJ.; Corrigan , CJ. and Robinson, DS.(1997). The T-cell hypothesis of

chronic asthma. Inay AB, ed.Allergy and Allergic disease Vol,2. Oxford. Black well Science Lid.; 1379-1394.

Kdy,J.M.; Cripps,A.W.and Murphy,T.F.(1998).Outer mambrane antigen expression by *Moraxella catarrhalis* influences pulmonary clearance.J.Med .Microbiol.47:159-168.

Keely, D. & Rees, J. (1997). New guidelines on asthma management. BMJ. 314 (7077): 315-319.

Kew,R.R.; Ghebrehiwe,B.and Janoff,A.(1985).Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modifying the third component of complement.J.Clin.Invest.,75:1000-1007.

Khalifa, S.G.; Mona, G.; Xehia, B. & Bassma, H. (1993). Microbial study of bronchial lavage versus sputum in asthhamtic children. New Egy. J. Med., 9(6): 1609-1614.

Kita, H.; Adolphonson, C.R. & Gleich, G.J. (1998). Biology of eosinophils. In: Middleton, E.; Reed, C.E.; Ellis, E.F. (eds.): Allergy Principles & practices (5th ed.) St. Louis: Mosby, pp: 242-260.

Klessem, C.and Tokolf.W.(1980).Cytochemical Investigation of neutrophils inacute infammantory disease.Histochemistry.,69:307-324.

Kumar,V.; Cotran,R.S.;Robbins,S.L.(1997).Basic pathology.Sixth edition Saunders company.

Lafi, S.A. (2004). Study on some immunological and bacteriological aspects of bronchila asthma. A thesis submitted to the college of medicine, university of Mustansiriyah. Degree in Microbiology.

Lams,B.E.A.; Sousa,A.R.,Rees,P.J.,et al.(1998).Immunopathology of the small airway submucosa in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease.Am.J.Respir.Crit .Car.Med.,158:1518-1523.

Lauren ,Jack A ,Eliase , and Geoffrey L . , ASTHMA: Mechanisms of Disease

persistence and progression Universty school of Medicine ,section of pulmonary and critical care medicine, New Haven ., (2004) , 22:789 -815 .

Lemiere C. Malo JL; Nonsesitizing causes of occupational asthma . Med. Clin North Am 1996 ; 4: 749-74.

Leung, D.Y.M. (2004). Allergen & immunologic basis of atopics disease. In: Nellson-Textbook of pediatrics (17 th edd.). behrman, R.E.; Miegman, R.M. & Jenson, H.B. united State of America: W.B.Saunders, : 743-747.

Levinson , W. and Jawetz , E.(2000) . Medical Microbiology and Immunology . 6th ed. Mc Graw –Hill . Co. New York .

Li, J.T. and O'Connell, E.J. (1996) . Clinical evaluation of asthma . Ann . Allergy Asthma Immunol. , 76: 1-13.

Liu, A.H.; Spaln, J.D. & Leung, D.M. (2004). Childhood asthma. In: Nellson textbook of pediatrics (17th ed.). Behrma, R.E.; Mliegman, R.M. & Jenson, H.B. USA: W.B.Saunders: 760-775.

Liu,MC.; Hubbard ,WC.; Proud, D.&.(1991). Immodiate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the perioheral airway in allergic asthmatics. Am Rev Respir Dis.; 144:51-58.

Lode,H.; Schaberg,T.;Raffenberg and Mauch,H.(1995).Lower respiratory tract infections in intensive care unit, conseqnence of antibiotic resistance for choice of antibiotic.Microb.Drug.Resis. 1(2):163-167.

Lowy,FD.(1998). Staphylococcus aureus infection. N Engle J. Med.; 339:520.

Macfarlane ,J.(1982). Lobar pneumoniae-post graduat-doct. 5 (10): 454-462.

Macfarlane, A.J.; Kon, O.; Smith, S.J.; Zeibecoglou, K.; Kan, L.N.; Barata, L.T.; Euen, A.R.; Buckley, M.G.; Walls, A.F.; Meny, Q.; Humbert, M.; Barnes, N.C.; Robinson, D.S.; Ying. S. and Kay, A.B. (2000). Basophil, eosinophil and mast cells in atopic and non-atopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin. J. Allergy Clin. Immunol., 105: 99-107.

Mackie & McCartney,(1995).Practical Medical Microbiology.4th edition .edited by collee Newyork.USA.P.P650-651.

Mallia .P ,Contoli .M , Caaramori .G , (2007) ,13 : 73-97 , Exacepration of asthma and chronic Obstructive pulmonary disease CopD : Focuse on Virus Induced Exacerbation. , Department of Respiratory Medicine , National Heart and lung Institute and wright fleming Institute of infection & Immunity , Imperial College of London .

Mallia P. ; Contoli M. *et al.,*(2007), Exacerbation of Asthma and chronic obstructive pulmonary disease Cop D. : focus on virus induced Exacerbation, Department of Respiratory Medicine , National Heart and Lung Institute and Wright Fleming Institute of infection & Immunity , Imperial College of London, 13: 73-97.

Mancini, G.; Carbonara, A.O. & Hermans, J.F. (1965). Immunochemical quantitation of antigen by single aedial immunodiffusion. Immunochemistry, 2: 235-254..

Marconi, M.; Seifert,B.and Lindvall,T.(1995).A comprehensive Reference Book,Air Quality Monograph.chapter 4,6,7,17.

Mari, A. (2001). Multiple pollen sensitization: A molecular approach diagnosis. Int. Arch. Allergy Immunol., 125: 57-65.

Marrie, T.J.(1999).Pneumococcal pneumonia:epidemilogy and clinical features. J. semin.Respirato.Infect.14(3):227-36.

Martin, J.T. (2004). Asthma airway biology & nasal disorder in AJRCCM 2003. Am. J. respire. Crit. Cur. Med., 169: 76-265.

Mastumoto, K. & Saito, H. (2001). The role of eosinophils in asthma. Int. arch. Allergy Immunol., 125: 290-296.

Matsunaga, K.; Klein,T.W.;Friedman,H.and Yamamoto,Y.(2001).the alveolar macrophage cell line MH-S is Valuable as in vitro model for Legionella pneumophila infection .Am.J.Respir.cell.Mo1.Bio1.24:326.

McFadden, E.R. (2005). Diseases of the respiratory system: asthma. In: Harrison's principle of Internal Medicine (16th). The McGraw-Hill Companies. USA. Vol.11; S2: 1508-1516.

Mcleod, R. and Dowel,M.C.(2000).Basic immunology:In the fetus and new born peterson,A.T.(Ed),Congenital toxoplasmosis,15:136-142.

McMillan,S.A; Douglas,J.P.;Archbold,G.P., (1997).Effect of low to moderate levels of smoking and alcohol consumption on serum immunoglobulin concentrations .J.Clin.Pathol.,50:819-822.

Melish ,ME.(1992). Staphlococcal infection in Feigin, R.D.& Cherry, J.D.(eds): Text book of pediatric infection Diswases. 3rd . 9 Vol. 2-W.B. Saunders, Philadelphia.

Meltzer, E.O. (2000). Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy asthma & their potential role in allergic rhinitis based on the receptor on "one linked airway disaes". Ann. Allergy Asthma Immunol., 84: 176-187.

Michel, O.; Duchateau, J.; Plat, G.; Cantiniaux, B.; Hotmisky, A.; Gerin, J. & Sergysels, R. (1995). Blood inflammatory response to inhaled endotoxine in normal subject. Clin. Exp. Allergy, 25: 73-79.

Mitra, S.N.; Slungaard, A.; Hazen, S.L. (2000). Role of eosinophil peroxidase in the origins of protein oxidation in asthma. Redox Rep., 5(4): 215-224.

Moffatt, M.F. & Cookson, W.O. (1998). The genetic of asthma. Maternal effects in atopic disease. Clin. Exp. Allergy, 28(Supll 1): 56-61.

Mold , C.; Gewuza, H. nad DuClos, J. (1999). regulation OF complement activation by C-reactive protein . Immunopharmacology, 42 :23 – 30.

Mortensen , R.F. (2001). C- reactive protein . Inflammation and innate immunity . Immunol . Res. 24: 163 – 176.

Mosmann, T.R. and Coffman, R.L. (1989). Th1 and Th2 different patterens of lymphkine secretion lead to different functional properties. Ann. Rev.

Immunol., 7: 145-73.

Muller ,MP.; Low, DE; Green, KA.; Simor, AE.; Loeb, M. Gregson, D.and Ontario Group A streptococcal study (2003). Clinical and epidemiologic feature of group A *Streptococcal pneumoniae* in Ontario, Canada. Arch. Intern. Med. Feb. 24; 163(4): 467-72.

Myrvik,Q.N. and Weiser,R.S.(1988).Fundamentals of Medicat Bacteriology and Mycology.2 nd edition.Lea and Febiger.

Nadel, J.A.; Tabeyama, K. and Augustic, C. (1999). Role of neutrophil elastase in hypersecretion in asthma. Eur. Respir. J., 13: 190-6.

Nahm, D.H.; Kim, H.Y. & Park, H.S. (2000). House dust mite specific IgE antibodies in induced sputum are associated with sputum eosinophilia in mite sensitive asthmatics. Ann. Allergy Asthma Immunol., 85: 129-133

Nahm, D.H.; Park, K.H.; Kim, C.; Park, J. & Hang, C. (1998). Seasonal variation of IgG4 subclass antibodies to house dust mite in sera from sensitive asthmatic patients. Am. Allergy Asthma Immunol., 80: 411-415.

National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) (1988). Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-Az-Villanova. PA, NCCLS.

Nelde, A.; Teufel, M.; Hahn, C.; Duschl, A.; Sebald, W. & Brocker, E.B. (2001). The impact of the rout & frequency of antigen exposure on the IgE response allergy. Int. Arch. allergy immunol., 124: 461-469.

Nicotine Content and helth risks of cigars , J. A . M .A . 7(2). 67- 70

Nordvall, S.L.; Larsson, P.H. & Johnson, S.G.O. (1986). Timothy-specific IgG antibody levels vary with the pollen season. Allergy, 41: 575-580.

Norman, G.R.; Sridhar, G.; Goldon, H. & Stephen, W. (2001). Relation of distribution and Anchor-based approaches in interpretation of changes in health-related quality of life. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. 39: 10-17.

Ofulue, A.F and Ko ,M.(1999).Effect of depletion of neutrophils or mocrophages on development of cigarette smoke-induced emphysema .Am.J.Physiol.,277:97-105.

Ohrui, T.; Zayasu, K.; Sato, E.; Matsui, T.; Sekizawa, K.; Sasak, H. (2000). Pulmonary TB and serum IgE. Clin. Exp. Imm., 122(1): 13-15.

Oliveira , E.B. Gotschlich, E.C. & Liut .(1977) . Primary structure of human C-creative protein . . Proc. Nat . Acad . Sci. U.S.A., 74:3148.

Osmand , A.P.; Friedenson , B.;Gewarz, H.; Painter , P.H.; Hofman , T. & Shelton, E. (1977) . Characterization of C- reactive protein and the complement sub component c1t as homologous Protein displaying

O'sullivan, S. (1999). On the role of PGD2 metabolisis as marker of amst cell activation in asthma. Acta. Physiol. Scand., 166: 1-74.

P. Guilpain ; J. F. Villard *et al .,* (2002), churg – Strauss syndrome in two patients receiving montelukast , University of Rheumatology ; 41: 535-539.

Parslow, T.G.; Stites, D.P.; Terr, A.I. & Imboden, J.B. (2001). Medical immunology. 10th ed. McGraw-Hill companies. New York.

Paulina Jawar*,(*2008*),* Determination of selected acute phase proteins during the treatment , university of envirmental and life science , Faculty of veterinary Medicine , Department of Veterinary prevention and Immunology , ul, C.K. Norwidea 31,50-375 wro claw , Poland

Peat, J.K.; Vandenberg, R.H.; Green, W.F.; Millis, C.M.; Leeder, S.R. & Woolcock.A.J. (1994). Chunging prevalence of asthma in Australian children. BMJ., 303: 1591-1596.

Penard C. M. Harpin D.C.,(2004), Traffic related air pollution assessed using a dispersion model related to allergic and respiratory health, Bordeaux , France Hopitaux civils , Strasbourg France , u 472, Inserm . Villejuif, France.

Peschel,A.; Vuong ,C; OHO,M.& Gotz, F.(2000). The D-alanine residues of

Staphylococcus aureus teichoic a her the susceptibility to vancomycin and the activity of autolytic enzymes.antimicrob Agent chemother 44:2845-2847.

Pesci, A.; Foresi, A.; Bertorelli, G.; Chetta, G.; Olivieri, D. and Oliveri, D. (1993). Histochemical characteristics and degranulation of mast cell in epithelium and lamina propria of bronchial biopsies from asthmatic and normal subjects. Am. Rev. Respir. Dis., 147: 684-9.

Peter J . Barnes ,K . Fan Chung ,ANA clive P. , (1998) Inflammatory Mediators of asthma ;Department of Thoracic Medicine (P.J.B., K.F.C), National Hea,rt and lung Institute, Imperial collage ,and Department of pharmacology (c.p.p) ,kings collage , London.

Pepys , M.. & Blatz, M. (1983) . Acute phase protein with special reference to C-reactive protein and related proteins (Pentraxine) and serum Amyloid A protein . Adv. Immunol . 34: 141-212.

Pilette, C.; Durham, S.R.; Vaerman, J.P. & Sibille, Y. (2004). Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proceed. Amer. Thora. Soci., 1: 125-135.

Plouffe, J.; Brieman, R. & Facklam, R. (1996). Bacteraemia with *Streptococcus pneumonia* Implication for therapy & prevenattion. J. A. MA., 273(3): 194-198.

Postman, D.S.; Bleeker, E.R.; Ameluny, P.J. , (1995). Genetic susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness conherited with magor gene for atropy. New. Eng. J. Med., 333: 894-898.

Prescott,E.; Osler ,M.;Andersen,P.K.,(1998).Mortality in women and men in relation to smoking .Int.J.Epidemiol.27:27-32.

Rabson, A.; Roitt, I.M. & Delves, P.J. (2005). Really essential medical immunology. 2nd ed. Blackwell Publ: 220pp.

Revy, P.; Muto, T.; Levy, Y.; Giessmann, F.; Plebani, A.; Sanal, O.; Catalan, N.; Forveille, M.; Dufourcy-Labelouse, R.; Gennery, A. et al. (2000). Activation-

induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome. 102: 565575.

Rheumatoid Arthritis relation of serum C-reactive protein and Erythrocyte Sedimentation rates to radiographic changes.Brit.Med.j.,1:195-197

Rice, L.B. (2002). Combined mechanisms of resistance to betalactamas. Program and abstract from 40th Annual Meeting of IDSA, Chicago, : 24-27.

Robine Green ,(2008) ;ASTHMA ,University Medical centre, Department of pulmonology, NETHER Lands ,117: 708-713.

Rodrigues, R.; Villaba, M.; Monsalve, R.I. (2001). The spectrum of olive pollen allergens. In: Arch. Allergy Immunol., 125: 185-195.

Roertson,M.D.; Boyd,J.E.;Collins,H.P.and Davis,J.M.(1984). Serum immunoglobulin levels and humoral immume competence in coal ubrkers.AM.Jj.Ind.Med.;6:5.

Roitt, I.M. (1997). Roitt's essential immunology, 9th edn. Black Well Sci., Oxford: 476pp.

Roitt, I.M.; Brostoff, J. & Male, D. (1998). Immunology. 5th ed. Mosby International LTD. U.K.

Romagnani, M.(2000). T Cell subsets (Th-1 Versus Th-2). Ann Allergy Asthma Immunol., 85:9-21.

Romagnani, S. (1995). Biology of human TH1 and TH2 cells. J. Clin. Immunol., 15: 121-9.

Romagnani, S. (2000). Review article T-cell subsets (Th1 versus Th2). Annals of allergy asthma and immunology, 85: 9-17.

Roncarolo,M.G.; Eving ,M.K.and Troversan,c.(2001).Differentiation of T-regulatory cells by immature dendritic cells .j. EX.Med., 193:5-9.

Ross, R.(1996). Athero sclerosis.In:CECIL Text Book of medicine.Wyngarrden,J.B.and Smith,L.H.(eds).18th ed.W.B.SAUNDERS puplishing company.P.320.

Rubira, N.; Rodrigo, MJ.; Pena, M.; Nogueiras, MJC. And Cadahia, A. (1997). Blood sample processing effect on eosinophil cationic protein concentration Ann of allergy, Asthma and Immunol .78:394-398.

Ruoff, K.L. (1995). Manual of clinical microbiology 6th ed. In: Murray, P.R.; Baron, E.J.; Faller, A.M. American Society for microbiology, Washington. D.C.

Shahal, Karem shahal chiad ; Immunological and bacteriological study for asthma ,A theses submitted to Al-Mustansaria Univrsity 2003.

Schlivert, PM.(1993). Role of superantigens in human disease. J. Infect Dis. 167:997.

Sears, M.R. ; Burrown, B. and Flaunery, E.M. (1991). Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children –N. Engl. J. Med., 325: 1067 – 71.

Sheikh, S.; Kumar, N.; Zitt, M.; Bouboulis, D.; Fang Wang, S.; Pahwa, S. & Frieri, M. (1997). Interleukin-4 production in asthmatic patient during allergen immunotherapy: A preliminary study. Ped. Asthma Allergy Immunol., 1(11): 17-22.

Sir John V. Diace (MD) (LOND); & S.M. Lewis, Bsc MD (Cape town) DCP (LOND) , FRC Path Frs Emerirus professor of Haemotology , University of London, Royal Post graduate Medical School , London '' Partial Haemotology''

Smid, T.; Heedeik, D.; Houba, R. & Quanjer, P.H. (1992). Dust and endotoxin related respirtory effect in the animal feed industry. Am. Rev. Respir. Dis., 146: 1476-1479.

Sopori,M.L., Kozak,W.(1998).Immuno modulatory effect of cigarette smoke .J.Neuroimmunol. 83:148-156.

Sosa, I.E.G.; Anaya, M.A.; Portillo, G.L. & Ermudes, G.G. (1998). Biotypes and sero types of Haemophilus influenzae of clinical isolate from Mexican children. Arch. Med. Res., 29(2): 133-136.

Steven, DL. (1992). Invasive group Astreptococcus infection. Clin infec Dis.; 14:2.

Suzuki, N.; Kudo, K.; Sano, Y.; Itok, A. (2001). Can Mycobacterium tuberculosis infection prevent asthma and other allergic disorders. Int. Arch. All. Amm., 124(1-3): 113-116.

Swartz Z.; Flostr up ; j., Bergstrom , A. Alm, *et al.,* (2009), Allergic diseases and sensitization in Steiner school children . The Journal of Allergy and Clinical Immunology , 117(1):59-66.

Tenoverf, A.& Archer, G.(1994). Comparison of traditional and molecular methods of typing Isolates of Staphylococcus aureus . J Clin Microbiol.; 32:407.

Teran, L.M. (2000). CCL chemokines & asthma. Immunol Today., 2: 235-242.

Terr, A.I. (2001a). inflammation. In: A lange medical book. Medical immunology (10th edd). Parslow, T.G.; Terr, A.I. & Imboden, J.B. United State of America. McGraw-Hill, pp. 189-204.

Terr, A.I. (2001b). the atopic diseases. In: Lange medical book. Medical immunology (10th edd). Parslow, T.G.; Stite, D.P.; Terr, A.I. & Imboden, J.B. United State of America. McGraw-Hill, pp. 349-370.

Torenk, K.; Olin, A.C.; Hellgren, J. (2002). Rhinitis increases the risk for adult onset asthma as wedish population-based case-control study. (MAP-study). Respire. Med., 26: 635-641.

Tyler, KI.& Fields ,BN.(1996). Pathogenesis of viral infection. In:Fields virology 93rd ed.- Field BN (editors) Lippin-Cott- Raven.

VAN Beurden W.J.C ,Smenk F.W.J.M., Harf G. A ; (2003) ,59 :4 ,273 -280 ;Markers of inflammation and oxidative stress during lower respiratory tract infections inCOPD patients ; Deprtment of pulmonology ,Cathrena Hospital ,Endhoven.

Varge, EM.; Jacobson, MR.; Till, SJ.; Masugama, K.; Obrien, F.; Rak, S.; lund, V.; Scadding, GK.; Hamidm QA. And Durham , SR.(1999).Cellular infiltration & cytokine mRNA expression in perennial allergic . Allergy. 54:338-345.

Venarsk, D. & Deshazo, R. (2003). Molecular mechanisms of allergic disease.

Southern Med. J., 96: 1049-1054.

Venge, P. (1998). Eosinophils. In: Barnes, P.J.; Rodger, I.W.; Thomson, N.C. eds. Asthma, Basic mechanism & clinical management. London; Academic Press 141-158.

Verma , S.L.; Badiwala , M.; Weisel , R.; Fedak , P.; Dihillon , B. AND Micle (2002) . Endothelin antagonism and interleukin -6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C- reactive protein . Circulation , 105 : 1890-96.

Volk,W.A.; Benjamin,D.C.;Kodner,R.J.and Parsons,J.T.(1999).Essential of Medical Microbiology.4 th edition.J.B.Lippincott company.

Von, HL.(2002). Role of persistent infection in the control and severity of asthma. Eur Respir J.; 19(3):546-56.

Walker, C.; Johann-christian, V.; Pieter, L.B. and Kurt, B. (1991). T cell subsets and their soluble production regulate eosinophilia in allergic and non-allergic asthma. The Journal of Immunology, 6(146): 1829-35.

Wang , C.; ll, S. ; Weisel , R.; Fedak , P.; Dumont , A. ; et al., (2003). C- REACTIVE protein uprequlates angiotensin type 1 receptor in vascular smooth muscle . Circulation . 107: 1783 – 90.

Wardlaw, A.J. (2001). Eosinophil trafficking in asthma. Clin. Med., 1(3): 214-218.

Waren CP; Hargreave FE. Occupational Asthma definitions , diagnosis and management . Can. Med. Assoc. J. 1985; 133: 851-4; 875.

Webb, D.; Mckenzie, R.N.; Mattaei, K.I.; Rothenberg, M.E. & Foster, P.S. (2001). Distinct spatial requirement for eosinophil-induced airway hyperreactivity. Immunol. Cell Bio., 79: 165-169.

Weitzman, M.; Gortmarker, S.I.; Soboi, A.M. & Perin, J.M. (1992). Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. J. of American Medical Assiation, 268: 2673-2677.

Wewers,M.D.; Diaz,P.T.,Wewers,M.E.,et al.(1998).Cigarette smoking HIV infection

induces asuppressive inflammatory environment in the lung .Am.J.Respir.Crit.Care.Med. 158:1543-1549.

WHO (1997), Air way obstruction and rheumatoid arthritis, ISSN : 0903-1936.

WHO.(2005).Fact Sheets,Tobacco smoke pollution.

Wong, C.K.; Lp, W. & Lom, C.W.K. (2004). Biochemical assessment of intracellular signat transduction pathways in eosinophils: implication for pharmacotherapy. Clin. Laboratory. Sciences, 41(1): 79-133.

Wong, CK.; LP,W.and Lom, C.W.K.(2004).Biochemical assessment of intracellular signat trans duction path ways in eosinophils: implications for pharmacotherapy Clin. Laboratory. Sciences., 41(1): 79-113.

Yamaguchi-A ; Tateishi-T ; Okono-Y ; Matuda-T ; Akimoto-Y ; Mixoshi- T ; Kobayashi-S ; Koitabashi-Y . Higher incidence of elevated body temperature or increased C-reactive protein level in asthmatic children showing transient of theophylin metabolism . J. Clin Pharmacol. 2000; Mar. ; Mar ; 40(3): 284 – 9.

Zaidi, M.; Martin, G.and Rosado, R(1999). Epidemic of pneumoniae associated with mechanical ventilation, Merida, Yucatan. Salud publica Mex.; 41 Suuppl 1: S38-43.

Zhang,J; Liu,Y.;Shi,J;Larson,D.F.and Watsson,R.R.(2002)Side-Stream Cigarette smoke Induces Dos-response in systemic Inflammatory cytokine production and oxidative stress.Experimental Biology and Medicine 227:823-829.

Zhu,B.Q; Sun,Y.P.;Sievers,R.E.;Glantz,S.A.;Parmley,Wolfe C.L.(1994).Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. Circulation,89:1282-1290.

Appendix (1)

Case sheet

No. of patient: Date: / /

Patient name: Sex: Male

Female

Age:

Occupation:

Address :

Smoking :

Family History :

Chief complains:

Duration:

History of Other diseases:

A- Clinical Evaluation:

Cough :

Wheezing:

Sputum :

Others :

B- Laboratory tests:-

Date:

1- CRP :

2- IgG :

3- IgM :

4- IgA :

5- C3 :

6- C4 :

7- WBC Total :

8- Eosinophilis Percentage :

9- Neutrophilis Percentage :

10- Lymphocytes Percentage :

11- Monocytes Percentage :

12- Basophilis Percentage :

13- Phagocytosis After

- 15 Minutes :
- 30 Minutes :
- 45 Minutes :
- 60 Minutes :

14- ESR Average :

15- Hb Count :

Correlation	Hp	CRP	WBC	ESR	Monocytes	Lymphocytes	Neutrophilis	Basophilis	Eosinophilis	Phago. After 60M.	Phago. After 45M.	Phago. After 30M.	Phago. After 15M.	IgG	IgM	IgA	C3	C4
Hp	1.00	0.161	-0.017	-0.573	0.196	0.071	0.212	0.470	0.433	-0.195	0.398	0.406	-0.364	0.082	-0.468	-0.279	0.309	0.185
CRP	0.161	1.00	0.542	0.144	0.192	0.100	-0.644 *	0.423	-0.187	-0.007	0.175	-0.166	0.289	-0.569	-0.519	-0.380	-0.318	-0.757 *
WBC	-0.017	0.542	1.00	0.394	0.502	-0.411	-0.394	-0.268	-0.578	0.319	0.516	-0.208	0.202	-0.195	-0.746 *	-0.460	-0.414	-0.315
ESR	-0.573	0.144	0.349	1.00	-0.012	-0.031	-0.035	-0.418	-0.798 **	0.380	0.075	-0.056	0.659 *	-0.435	-0.040	-0.078	-0.652 *	-0.257
Monocytes	0.196	0.192	0.502	-0.012	1.00	0.101	-0.076	0.155	-0.216	-0.100	0.231	0.376	-0.337	-0.042	-0.626	0.094	-0.259	0.004
Lymphocytes	0.071	0.100	-0.411	-0.031	0.101	1.00	-0.022	0.806 **	0.190	-0.202	-0.282	0.675 *	-0.124	-0.489	0.430	0.604	0.011	-0.211
Neutrophilis	0.212	-0.644 *	-0.394	-0.035	-0.076	-0.022	1.00	-0.195	0.074	-0.348	-0.127	0.131	-0.145	0.465	0.124	-0.148	0.385	0.437
Basophilis	0.470	0.423	-0.268	-0.418	0.155	0.806 **	-0.195	1.00	0.499	-0.411	-0.089	0.506	-0.244	-0.408	0.077	0.316	0.137	-0.316
Eosinophilis	0.433	-0.187	-0.578	-0.798 **	-0.216	0.190	0.074	0.499	1.00	-0.592	0.000	0.130	-0.377	0.253	0.257	0.332	0.381	0.271
Phago. After 60M	-0.195	-0.007	0.319	0.380	-0.100	-0.202	-0.348	-0.411	-0.592	1.00	0.046	0.131	-0.338	-0.351	0.026	-0.083	-0.092	-0.054
Phago. After 45M.	0.398	0.175	0.516	0.075	0.231	-0.282	0.127	-0.089	0.000	0.046	1.00	0.135	-0.149	0.113	-0.578	-0.089	-0.561	0.391
Phago. After 30M.	0.406	-0.166	-0.208	-0.056	0.376	0.675 *	0.131	0.506	0.130	0.131	0.135	1.00	-0.176	-0.383	0.080	0.543	-0.046	0.221
Phago. After 15M	-0.364	0.289	0.202	0.659 *	-0.337	-0.124	-0.145	-0.244	-0.377	-0.338	-0.149	-0.176	1.00	-0.668 *	0.053	-0.289	-0.198	-0.598
IgG	0.082	-0.569	-0.195	-0.435	-0.042	-0.489	0.465	-0.408	0.253	-0.351	0.113	-0.383	-0.668 *	1.00	-0.026	-0.096	0.252	0.712 *
IgM	-0.468	-0.519	-0.746 *	-0.040	-0.626	0.430	0.124	0.077	0.257	0.026	-0.578	0.080	0.053	-0.026	1.00	0.570	0.303	0.100
IgA	-0.279	-0.380	-0.460	-0.078	0.094	0.604	-0.148	0.316	0.332	-0.083	-0.089	0.543	-0.289	-0.096	0.570	1.00	-0.225	0.340
C3	0.309	-0.318	-0.414	-0.652 *	-0.259	0.011	0.385	0.137	0.381	-0.092	-0.561	-0.046	-0.198	0.252	0.303	-0.225	1.00	-0.038
C4	0.185	-0.757 *	-0.315	-0.257	0.004	-0.211	0.437	-0.316	0.271	-0.054	0.391	0.221	-0.598	0.712 *	0.100	0.340	-0.038	1.00

الارتباط بين أزواج المؤشرات الحيوية المدروسة لمرضى الربو والمدخنين

ملحق رقم (2)

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) in Orange Color.

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) in Red Color.

Correlation	Hp	CRP	WBC	ESR	Monocytes	Lymphocytes	Neutrophilis	Basophilis	Eosinophilis	Phago. After 60M.	Phago. After 45M.	Phago. After 30M.	Phago. After 15M.	IgG	IgM	IgA	C3	C4
Hp	1.00	0.585	0.482	0.306	-0.490	0.511	0.127	-0.578	0.329	-0.040	-0.109	0.375	-0.298	0.743 *	-0.509	0.021	-0.301	-0.296
CRP	0.585	1.00	0.533	0.342	-0.521	0.173	0.648 *	-0.307	0.655 *	0.629	0.325	-0.107	-0.269	0.374	-0.156	0.493	-0.660 *	-0.339
WBC	0.482	0.533	1.00	0.545	-0.728 *	-0.161	0.167	-0.429	0.360	0.114	0.361	0.339	0.247	0.581	-0.556	-0.022	-0.684 *	-0.199
ESR	0.306	0.342	0.545	1.00	-0.386	0.026	-0.095	-0.607	-0.056	-0.311	-0.039	0.604	0.499	0.525	-0.102	0.390	-0.257	0.021
Monocytes	-0.490	-0.521	-0.728 *	-0.386	1.00	0.029	-0.303	0.658 *	-0.566	-0.043	-0.088	-0.279	0.022	-0.782 **	0.485	-0.085	0.836 **	-0.223
Lymphocytes	0.511	0.173	-0.161	0.026	0.029	1.00	-0.173	-0.017	0.007	0.044	-0.638 *	-0.162	-0.374	0.076	0.041	-0.044	0.379	-0.030
Neutrophilis	0.127	0.648 *	0.167	-0.095	-0.303	-0.173	1.00	-0.250	0.917 **	0.645 *	0.286	0.160	0.018	-0.004	0.256	0.657 *	-0.665 *	-0.344
Basophilis	-0.578	-0.307	-0.429	-0.607	0.658 *	-0.017	-0.250	1.00	-0.398	0.439	0.189	-0.801 **	-0.317	-0.840 **	0.238	-0.404	0.527	-0.076
Eosinophilis	0.329	0.655 *	0.360	-0.056	-0.566	0.007	0.917 **	-0.398	1.00	0.554	0.130	-0.073	-0.008	0.217	0.046	0.514	-0.749 *	-0.241
Phago. After 60M	-0.040	0.629	0.114	-0.311	-0.043	0.044	0.645 *	0.439	0.554	1.00	0.409	-0.771 **	-0.353	-0.396	0.225	0.225	-0.347	-0.392
Phago. After 45M.	-0.109	0.325	0.361	-0.039	-0.088	-0.638 *	0.286	0.189	0.130	0.409	1.00	-0.154	-0.053	-0.039	-0.201	-0.008	-0.444	-0.291
Phago. After 30M.	0.375	-0.107	0.399	0.604	-0.279	-0.162	-0.160	-0.801 **	-0.073	-0.771 **	-0.154	1.00	0.509	0.669 *	-0.356	0.186	-0.130	0.102
Phago. After 15M	-0.298	-0.269	0.247	0.499	0.022	-0.374	0.018	-0.317	-0.008	-0.353	-0.053	0.509	1.00	-0.068	0.346	0.258	-0.069	-0.162
IgG	0.743 *	0.374	0.581	0.525	-0.782 **	0.076	-0.004	-0.840 **	0.217	0.396	-0.039	0.669 *	-0.068	1.00	-0.643 *	0.028	-0.535	0.177
IgM	-0.509	-0.156	-0.556	-0.102	0.485	0.041	0.256	0.238	0.046	0.225	-0.201	-0.356	0.346	-0.643 *	1.00	0.353	0.242	-0.291
IgA	0.021	0.493	-0.022	0.390	-0.085	-0.044	0.675 *	-0.404	0.514	0.225	-0.008	0.186	0.258	0.028	0.353	1.00	-0.297	-0.019
C3	-0.301	-0.660 *	-0.684 *	-0.257	0.836 **	0.379	-0.665 *	0.527	-0.749 *	-0.347	-0.444	-0.130	-0.069	-0.535	0.242	-0.297	1.00	0.099
C4	-0.296	0.339	-0.199	0.021	-0.223	-0.030	-0.344	-0.076	-0.241	-0.392	-0.291	0.102	-0.162	0.177	-0.291	-0.019	0.099	1.00

الارتباط بين أزواج المؤشرات الحيوية المدروسة للمرضى المدخنين

ملحق رقم (3)

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) in Orange Color.

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) in Red Color.

Correlation	Hp	CRP	WBC	ESR	Monocytes	Lymphocytes	Neutrophilis	Basophilis	Eosinophilis	Phago. After 60M.	Phago. After 45M.	Phago. After 30M.	Phago. After 15M.	IgG	IgM	IgA	C3	C4
Hp	1.00	0.379	-0.265	0.253	0.032	-0.006	-0.154	0.162	-0.013	0.253	0.231	0.000	-0.072	0.083	-0.338	-0.376	-0.064	-0.265
CRP	0.379	1.00	-0.773 **	0.701 *	-0.229	-0.478	0.616	0.169	-0.198	0.362	0.340	0.343	-0.474	0.403	0.425	0.026	-0.443	-0.256
WBC	-0.265	-0.773 **	1.00	-0.246	0.422	0.374	-0.464	-0.208	0.325	-0.124	-0.495	-0.432	0.570	-0.335	-0.335	-0.497	0.190	0.700 *
ESR	0.253	0.701 *	-0.246	1.00	0.187	-0.250	0.522	0.231	0.050	0.207	-0.064	-0.083	-0.477	0.085	0.224	-0.236	-291ْ0	0.142
Monocytes	0.032	-0.229	0.422	0.187	1.00	-0.376	-0.350	0.463	-0.470	0.472	0.089	0.085	-0.128	0.155	0.017	-0.263	-0.335	0.288
Lymphocytes	-0.006	-0.478	0.347	-0.250	-0.376	1.00	-0.194	-0.160	0.711 *	-0.805 **	-0.862 **	-0.745 *	0.099	-0.837 **	-0.820 **	-0.040	0.876 **	-0.148
Neutrophilis	-0.154	0.616	-0.464	0.522	0.350	-0.194	1.00	-0.139	0.287	-0.043	0.111	-0.147	-0.223	0.257	0.442	-0.064	-0.397	-0.134
Basophilis	0.162	0.169	-0.208	0.231	0.463	-0.160	-0.139	1.00	-0.654 *	0.421	-0.028	-0.118	-0.439	0.211	0.005	0.414	-0.053	-0.335
Eosinophilis	-0.013	-0.198	0.325	0.050	-0.470	0.711 *	0.287	-0.654 *	1.00	-0.731 *	-0.672 *	-0.622	0.248	-0.605	-0.464	-0.464	0.435	0.152
Phago. After 60M	0.253	0.362	-0.124	0.207	0.472	-0.805 **	-0.043	0.421	-0.731 *	1.00	0.491	0.448	0.179	0.868 **	0.614	-0.123	-0.820 **	0.280
Phago. After 45M.	-0.231	0.340	-0.495	-0.064	0.089	-0.862 **	0.111	-0.028	-0.672 *	0.491	1.00	0.902 **	-0.173	0.638 *	0.757 *	0.357	-0.595	-0.059
Phago. After 30M.	0.000	0.343	-0.432	-0.083	0.058	-0.745 *	-0.147	-0.118	-0.622	0.448	0.902 **	1.00	-0.168	0.452	0.519	0.224	-0.421	-0.030
Phago. After 15M	-0.027	-0.474	0.570	-0.477	-0.128	0.099	-0.223	-0.439	0.248	0.179	-0.173	-0.168	1.00	0.258	0.109	-0.398	-0.180	0.620
IgG	0.038	0.403	-0.335	0.085	0.155	-0.837 **	0.257	0.211	-0.605	0.868 **	0.638 *	0.452	0.258	1.00	0.827 **	0.037	-0.894 **	0.156
IgM	-0.338	0.425	-0.335	0.224	0.017	-0.820 **	0.442	0.005	-0.464	0.614	0.757 *	0.519	0.109	0.827 **	1.00	0.213	-0.782 **	0.304
IgA	-0.376	0.026	-0.497	-0.236	-0.263	-0.040	-0.064	0.414	-0.464	-0.123	0.357	0.224	-0.398	0.037	0.213	1.00	0.291	-0.496
C3	-0.064	-0.443	0.190	-0.291	-0.335	0.876 **	-0.397	-0.053	0.435	-0.820 **	-0.595	-0.421	-0.180	-0.894 **	-0.782 **	0.291	1.00	-0.300
C4	-0.265	-0.256	0.700 *	0.142	0.288	-0.148	-0.134	-0.335	0.152	0.280	-0.059	-0.030	0.620	0.156	0.304	-0.496	-0.300	1.00

الارتباط بين أزواج المؤشرات الحيوية المدروسة لمرضى الربو

ملحق رقم (4)

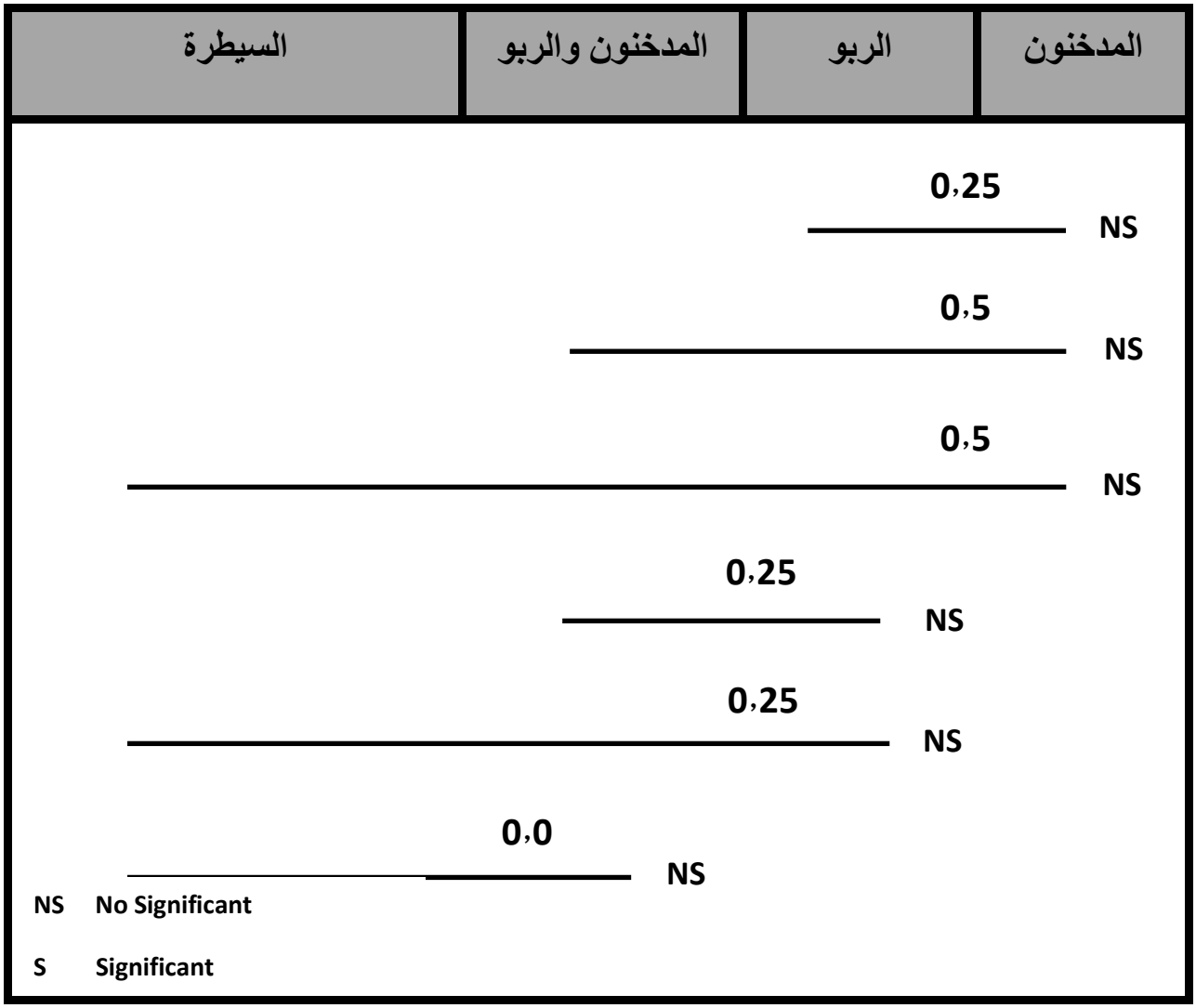
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) in Orange Color.

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) in Red Color.

Appendix (5)

جدول (3-12) مستوى Basophilis في مصل الدم لمجاميع المدخنين و الربو و (المدخنين والربو) ومجموعة الاصحاء

المجموعة	مستوي Basophilis في مصل الدم (%)				
	العدد	المعدل ± الخطأ القياسي	أقل قيمة	أعلى قيمة	الخطأ الحقيقي
المدخنون	85	1 ± 1	0	2	0،57735
الربو	85	0،01 ± 0،75	0،74	0،76	0،0057735
المدخنونوالربو	30	0،1 ± 0،5	0،4	0،6	0،057735
الاصحاء	50	0،1 ± 0،5	0،4	0،6	0،057735
المتوسط العام		0،0048202 ± 0،68	0	2	0،0013915



شكل (A-12-3) إختبار المقارنات الزوجية بعد تحليل التباين باستخدام LSD لمستويات Basophilis عند مجاميع الدراسة

Summary

The study was conducted to detect the immunological and bacteriological changes in asthmatic patient's and tobacco smokers compared to control group.

This study included (85) patients with asthma who are suffering from bacterial infections in respiratory system; The range of their age, between (5 - 75) years, the number of males was (49) patients and the females (36) patients .It also included (85)smoker persons, The range of their age was between (17 - 78) years ,The number of males was (64) smoker and females (21) smokers .In comparasion to (50) control persons, from the period between (1/1/2008) until (1/1/2009) in Baquba General Hospital the results of the study are briefly the following :-

1- C-reactive protein ; The highest level recorded in study groups was in asthma patients as a mean of (288.0 mg/l) compared to other study groups with significant difference ($p < 0.01$) as the mean recorded in smokers and control groups were (27.0, 7.033 mg/l) respectively .

2- Immunoglobulin and complement components C3 & C4; the results showed the following :-

- Immunoglobulin G ; There was a significant difference ($p < 0.01$) between the study groups, the lowest mean was recorded in smokers (1217.35 mg/dl) compared to control and asthma groups which were (1949.8667 , 1252,86 mg/dl) respectively.

- Immunoglobulin M ; The lowest mean recorded in smokers reached (122.88 mg/dl) with a significant difference at (p ‹ 0.01) compared to the control and asthma groups which there mean values were (143.15, 128.96) mg/dl respectively.

- Immunoglobulin A ; which was the highest mean recorded in asthma groups (384.81 mg/dl) compared to control and smokers group (336.35 , 355.25) mg/dl respectively.

- Complement components C3 & C4 ; Results showed the highest mean for the complement C3 in asthma groups (173.75 mg/dl) , This value decreases with a significant difference (p ‹ 0.01) in smokers and control group with means (150.23 , 138.1) mg/dl respectively . While complement C4 results showed the highest mean was recorded in asthma groups was (60.9 mg/dl) and this mean significantly decreased in smokers groups and control with a significant relations at (p ‹ 0.01) were (50.5 , 49.45) mg/dl respectively.

3- White Blood Cell Total (W.B.C. Total) count :- Results showed that the highest mean was in smokers group with mean (8700 cell/cm2) and this mean decreased in asthma groups and control groups with a significant relations at (p ‹ 0.01) with means (7250 , 7225) cell / cm 2 respectively .

4- Differential White Blood Cell (W.B.C. Differential) :-

- Eosinophilis : Results showed that the highest mean in asthma groups (12%) compared with smokers and control groups with a significant relations at (p ‹ 0.01) which there means were (2.7% , 4.03%) respectively.

- Neutrophilis : Results showed that the highest mean in smokers was (77%) which decreased in asthma and control groups with a significant relations at (p ‹ 0.01) and their means were (54% , 52%) respectively .

- Lymphocytes : The results showed that the lowest mean in smokers was (18%) and this mean increased with a significant relations in asthma and control groups at (p ‹ 0.01) with means were (27% , 30 %) respectively.

- Monocytes : The results showed that the lowest mean in smokers was (3%) and this mean rising with a significant relation at (p ‹ 0.01) in asthma and control groups with means (5.7% , 5%) respectively.

- Basophilis : The results did not show any significant relations between the study groups , but the highest mean appeared in smokers group (1%) and this mean decreased in asthma and control groups with (0.7% , 0.5%) respectively.

5- The measure of phagocytosis Recorded results in four times as follows:-

- After 15 Minutes :- The highest mean in smokers was (74%) and this value decreases with a non significant relation towards smokers with mean (71%) and towards control group with mean (40%).

- After 30 Minutes :- The highest mean in asthma groups was (90%) and this value going to decrease with a significant relations at (p ‹ 0.01) in smokers and control groups with mean (86% , 49%) respectively.

- After 45 Minutes :- The highest mean in asthma groups was (54%) and this mean decreased with a relations but non significant at (p ‹ 0.01) in smokers and control groups with mean (40%, 60%) respectively.

- After 60 Minutes :- The highest mean was in control group reached (41%). and this mean going to decreased with a significant relations at (p ‹ 0.01) in smokers and asthma group with means (31% , 38%) respectively

6- The results of Hemoglobin Rate (Hb) :- The highest mean in smokers was (15.1 mg/dl) and this mean going to decreased with a significant relation towards smokers and control groups at (p ‹ 0.01) with mean (13.6, 13.4) mg/dl respectively.

7-The results of Erythrocyte Sedimentation Rate (E.S.R). :- The highest mean in smokers was (37.5 mm/hr) and this mean decreased with a significant relations towards asthma and control groups at (p ‹ 0.01) with means (31.36 , 5,6) mm/hr respectively.

8- To shed light on the role of bacterial infections in the exacerbation of asthma symptoms , and also contract the air-way in the study groups, so the sputum culture was done for (85) patient suffering from asthma , then added to (85) smoking persons.

According to asthma groups the mean was as follows:-

Streptococcus pneumonia was prevailing in (28) isolates with mean (32.9%) then *Streptococcus pyogenes* with (16) isolates and with mean (18.9%) , then *Staphylococcus aureus* with 11 isolates and mean (12.9%) , then *Staphylococcus albus* with 7 isolates and mean (8.2%) , , then *Streptococcus viridans* with 6 isolates and mean (7.1%) , then *Moraxella cattarrhalis* with 5 isolates and mean (5.9%), and also *Proteus mirabilis* with 5 isolates and mean (5.9%) , and also *Pseudomonas aeruginos* with 4 isolates and mean (4.9%) , and also *Heamophilis influenza* with 3 isolates and mean (3.5%) , and from the

testing of sensitivity for antibiotics for this isolates show that the most isolations seems a higher sensitivity for Ciprofloxacin antibiotics and Augmentin antibiotics , also the most isolations seems a higher resistant to Ampicilin antibiotics and Gentamycin antibiotics.

And according to smokers group the rate were as follows :

(28) isolates with mean (32.9%) for *Streptococcus pneumonia* and (17) isolates with mean (20%) for *Staphylococcus aureus* , (11) isolates with mean (12.9%) for *Streptococcus viridanse* and (10) isolates with mean (11.8%) for *Heamophilis influenza*, (6) isolates with mean (7.1%) for *Streptococcus pyogenes* and (6) isolates with mean (7.1%) for *Staphylococcus albus*, (4) isolates with mean (4.7%) for *Escherichia coli* and (3) isolates with mean (3.5%) for *Pseudomonas aeruginosa* ,

Ministry of Higher Education And Scientific Research

Diayla University / Education College

Department of Biology

A comparative Bacterial & Immunological Study Among Asthma Patients and Smokers

A Thesis Submitted to the

Education College / University of Diayla In Partial Fulfillment of the

Requirement for the Degree of Master of Education In Biology

By

Hala Ahmed Dawood

Supervised By

Dr. Adnan Neama Al- Azawy **Dr . Majed Mohammed Al-Jewary**

2012 AD **1433 AH**