وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة

دراسة بعض المعايير المناعية لدى المصابين ببكتريا *Helicobacter pylori* من المدخنين

رسالة مقدمة

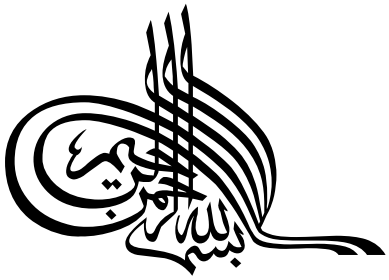
إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان

من قبل
علياء عزيز جبير الموسوي
بكالوريوس تربية – علوم الحياة 2009

بإشراف

م . د. هيام عبد الرضا كريم العواد

ذو القعدة 1433هـ **تشرين الأول 2011 م**



﴿سَنُرِيهِمْ آيَاتِنَا فِي الْآفَاقِ وَفِي أَنْفُسِهِمْ حَتَّى
يَتَبَيَّنَ لَهُمْ أَنَّهُ الْحَقُّ أَوَلَمْ يَكْفِ بِرَبِّكَ أَنَّهُ
عَلَى كُلِّ شَيْءٍ شَهِيدٌ﴾

صدق الله العظيم

(سورة فصلت: الآية 53)

إقرار المشرف على الرسالة

أشهد بان إعداد هذه الرسالة قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية جامعة كربلاء وهي جزءٌ من متطلبات نيل درجة ماجستير علوم /علم الحيوان .

التوقيع:

الاسم : د. هيام عبد الرضا كريم العواد

المرتبة العلمية: مدرس

العنوان: قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ :

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف ، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:

الاسم : د. قيس حسين عباس السماك

المرتبة العلمية : مدرس

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2011

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (دراسة بعض المتغيرات المناعية لدى المصابين ببكتريا*Helicobacter pylori* من المدخنين) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير .

التوقيع:

الاسم : احمد صبيح محيسن الكعبي

المرتبة العلمية: مدرس

الكلية والجامعة: قسم اللغة العربية - كلية التربية للعلوم الإنسانية - جامعة كربلاء

التأريخ: / /2011

إقـرار لجنـة المناقشـة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة أدناه بإطلاعنا على الرسالة الموسومة (دراسة بعض المتغيرات المناعية لدى المصابين ببكتريا *Helicobacter pylori* من المدخنين) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وكل ما يتعلق بها ووجدنا أنها جديرة بالقبول بتقدير (امتياز) لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة / الحيوان .

رئـيس اللجنة

التوقيع :

الاسم : أ. م. د. وفاء صادق محسن

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم / جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2011

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : أ. م. د. صدام حسين جبر

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية التربية- ابن الهيثم /جامعة بغداد

التاريخ : / / 2011

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : أ. م. د. فريال جميل عبد

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم جامعة بابل

التاريخ : / /2011

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع :

الاسم : د. هيام عبد الرضا كريم

المرتبة العلمية : مدرس

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة ـ جامعة كربلاء

التاريخ : / /2011

مصـادقة عمـادة كليـة التربيـة

أُصادق على مـا جـاء في قـرار اللجنـة أعلاه

التوقيع :

الاسم : د. قيس حسين السماك

المرتبة العلمية : مدرس

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة

جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2011

الإهداء

إلى خير المرسلين وآله الطيبين الطاهرين ..... صلوات الله عليهم أجمعين

إلى الذي تحت الثرى ولم تغب صورته عن ناظريَّ ..... أبي الغالي

إلى من غمرتني بالحنان وأنارت طريق حياتي .....أمي الحنون

إلى أحبتي الذين كانوا عونا وسندا لي في حياتي .....

أختي وأخواتي حبا واعتزازا

علياء الموسوي

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على خير المرسلين وسيد الكونين محمد وعلى آله وصحبه أجمعين . . .

وبعد... يطيب لي أن أتقدم بجزيل شكري وتقديري إلى مشرفتي الفاضلة الدكتورة **هيام عبد الرضا العواد** على اقتراحها موضوع البحث والتي غرست في نفسي نبتة الصبر الجميل وما أبدته لي من توجيهات كان لها الأثر الكبير في مسيرتي العلمية المستقبلية كما أتقدم بالشكر الجزيل إلى الدكتور **حسين جواد المنكوشي** في كلية العلوم . ومن دواعي الوفاء أن أتقدم بجزيل الشكر لعمادة كلية التربية ورئاسة قسم علوم الحياة لمساعداتهم وتسهيلاتهم الإدارية. كما أتوجه بالشكر الجزيل والامتنان إلى مدير مختبر مستشفى الحسيني التعليمي في محافظة كربلاء **الدكتور علي رحيم** ومدير مختبر المناعة **الدكتور محمد صالح** ومزيدا من العرفان إلى **الدكتور ستار إبراهيم** لما قدموه لي من مساعدة في إتمام متطلبات البحث والتوجيهات القيمة طوال مدة البحث كما أود أن اشكر **الدكتور نزار جبار والدكتور صلاح هادي والدكتور احمد عباس والدكتورة شواظ باقر** وكل منتسبي مختبر المناعة في مستشفى الحسيني التعليمي لما قدموه لي من عون ومساعدة ، ولا يفوتني أن اشكر منتسبي جهاز التنظير في مستشفى الحسيني التعليمي لما قدموه لي من مساعدة في تيسير أمور جمع العينات طوال مدة البحث . ولا تفي كلمات الشكر ومشاعر التقدير حق من كانوا لي خير عون وسند لإتمام دراستي فأتوجه بالمزيد من الحب والامتنان إلى عائلتي ..**أمي وإخوتي وأخواتي** الذين أناروا لي نبراس حياتي، كما أتقدم بخالص شكري وتقديري إلى زملائي وزميلاتي عامة ... وأخص بالذكر منهم طلبة الدراسات العليا الإخوة **مالك عبد الله ومحمد وسام وعقيل عبد نعمة وهبة علوان** الذين شاركوني عناء الدرب فجزاهم الله خير الجزاء...

والله ولي التوفيق

علياء الموسوي

قائمـــــــــــــة المحتويـــــــــات

ت	الموضوع	ص
	الفصل الأول	
	المقـــــدمـــــــــة	1
	الفصل الثاني	
	استعـــراض المراجـــع	
1.2	لمحة تاريخية	4
2.2	التسمية والتصنيف	5
3.2	الصفات المظهرية و الفسلجية للبكتريا	6
4.2	**الامراضية**	7
1.4.2	كيفية حدوث الإصابة	7
2.4.2	العوامل الامراضية	8
5.2	علاقة بكتريا *Helicobacter pylori* بقرحة المعدة	10
6.2	التركيب التشريحي والنسيجي للاثنى عشري	12
7.2	علاقة بكتريا *H. pylori* بقرحة الاثنى عشر	13
8.2	علاقة بكتريا *H. pylori* وسرطان المعدة	14
9.2	طرق انتقال البكتريا	17
10.2	الوبائية	19
11.2	**المناعة والبكتريا**	20
1.11.2	الاستجابة المناعية والتهابات الطبقة المخاطية	20
2.11.2	بكتريا *H. pylori* وتحفيز الجاذبات الكيميائية	21

3.11.2	تأثير الإصابة بالبكتريا في الأجسام المضادة	23
5.11.2	العلاقة بين الإصابة والعمر وتأثيرهما في مستويات الأجسام المضادة	24
12.2	العلاقة بين الإصابة ببكتريا *H. pylori* والمتممات المناعية C3 وC4	24
13.2	تأثير التدخين في النسيج المعدي والاستجابة المناعية	26
14.2	تشخيص الإصابة ببكتريا *H. pylori*	29
15.2ً	التمنيع والوقاية	31
	الفصل الثالث	
	المـــواد وطرائق العمـــل	
1.3	**المواد والأجهزة المستخدمة**	32
1.1.3	المواد المستخدمة	32
2.1.3	الأجهزة المستخدمة	33
2.3	طرائق العمل	34
1.2.3	جمع عينات الدراسة	34
2.2.3	سحب الدم وتحضير المصل	35
3.2.3	خزن العينات	35
4.2.3	جمع البيانات	36
5.2.3	طريقة عمل العدة التشخيصية لبكتريا *H. pylori*	37
6.2.3	مبدأ وطريقة عمل العدة التشخيصية للغلوبيولينات المناعية الكلية وجزئي المتمم	37
7.2.3	مبدأ وطريقة عمل للعدة التشخيصية لتقدير مستويات IL-8	39
1.7.2.3	تحضير الكواشف	41
2.7.2.3	طريقة عمل الأنترلوكين	41
ت	**الفصل الرابع**	ص

	النتـــــائج والمناقشـــــة	
1.4	العدة التشخيصية للإصابة ببكتريا *H. pylori*	44
2.4	مستويات الغلوبيولينات المناعية الكلية IgG وIgM لدى المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*	45
1.2.4	علاقة مستويات الغلوبيولينات المناعية الكلية IgG وIgM مع عمر المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*	45
1.1.2.4	مستوى الغلوبيولين المناعي الكلي IgG	45
2.1.2.4	مستوى الغلوبيولين المناعي IgM	47
2.2.4	علاقة التدخين بمستويات الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM	50
1.2.2.4	مستوى الغلوبيولين المناعي IgG وعلاقته بكمية التدخين	50
2.2.2.4	مستوى الغلوبيولين المناعي IgM وعلاقته بكمية التدخين	52
3.2.4	علاقة الإصابة ببكتريا *H. pylori* والتدخين في مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG وIgM	53
1.3.2.4	مستويات الغلوبيولين المناعي IgG وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين	53
2.3.2.4	مستويات الغلوبيولين المناعي IgM وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين	55
3.4	مستويات الحركي الخلوي IL-8 لدى المدخنين والمصابين ببكتريا*H. pylori*	57
1.3.4	علاقة مستويات الحركي الخلوي IL-8 مع عمر المدخنين المصابين ببكتريا *H. pylori*	60
2.3.4	مستوى الحركي الخلوي IL-8 وعلاقته بكمية التدخين	62
3.3.4	مستويات الحركي الخلوي IL-8 وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين	65
4.4	مستويات المتممات المناعية C3 و C4 لدى المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*	65
1.4.4	علاقة مستويات المتممات المناعية C3 و C4 مع عمر المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*	65
1.1.4.4	مستوى الجزيئ المناعي C3	65
2.1.4.4	مستوى الجزيئ المناعي C4	67
2.4.4	علاقة التدخين بمستويات المتممات المناعية C3 وC4	70
1.2.4.4	مستوى الجزيئ المناعي C3 وعلاقته بكمية التدخين	70

2.2.4.4	مستوى المتمم المناعي C4 وعلاقته بكمية التدخين	71
3.4.4	علاقة الإصابة ببكتريا *H. pylori* والتدخين في مستويات المتممات المناعية C3 وC4	72
1.3.4.4	مستويات الجزيئ المناعي C3 وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين	72
2.3.4.4	مستويات الجزيئ المناعي C4 وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين	74
	الاســـــتنتاجات والتوصـــــــيات	
	الاستنتاجات	76
	التوصيات	77
	المصـــــــــــــــــــــــــادر	
	المصادر العربية	78
	المصادر الأجنبية	79

ت	قائـــــمة الجـــــداول	ص
1-3	المواد المستخدمة	32
2-3	الأجهزة المستخدمة	33
3-3	جمع البيانات	36
1-4	مستوى الغلوبيولين المناعي IgG لدى مجموعة السيطرة والمصابين ببكتريا *H. pylori* تبعا إلى العمر	46
2-4	مستوى الغلوبيولين المناعي IgM لدى مجموعة السيطرة والمصابين ببكتريا *H. pylori* تبعا إلى العمر	48
3-4	مستوى الغلوبيولين المناعي IgG لدى مجموعة السيطرة المدخنين	51
4-4	مستوى الغلوبيولين المناعي IgM لدى مجموعة السيطرة المدخنين	52
5-4	مستويات الغلوبيولين المناعي IgG تبعا إلى الإصابة والتدخين	54
6-4	مستويات الغلوبيولين المناعي IgM تبعا إلى الإصابة والتدخين	55
7-4	مستوى الحركي الخلوي IL-8 لدى مجموعة السيطرة والمدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori* حسب الفئات العمرية	58
8-4	مستوى الحركي الخلوي IL-8 في المصل لدى مجموعة السيطرة والمدخنين	61
9-4	مستويات الحركي الخلوي IL-8 تبعا إلى الإصابة والتدخين	63
10-4	مستوى المتمم المناعي C3 لدى مجموعة السيطرة والمدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori* تبعا إلى العمر	66
11-4	مستوى المتمم المناعي C4 لدى مجموعة السيطرة المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori* تبعا إلى العمرية	68
12-4	مستوى المتمم المناعي C3 لدى مجموعة السيطرة المدخنين	70
13-4	مستوى المتمم المناعي C4 لدى مجموعة السيطرة المدخنين	71
14-4	مستويات المتمم المناعي C3 تبعا إلى الإصابة والتدخين	73
15-4	مستويات المتمم المناعي C4 تبعا إلى الإصابة والتدخين	74

ت	قـــــــائمة الإشكـــــال	ص
1-3	العدة التشخيصية لقياس تركيز الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM والمتممات المناعية C3 و C4	39
2-3	المنحني القياسي لتركيز وامتصاصية الانترلوكين IL-8	43
1-4	العدة التشخيصية للإصابة ببكتريا *H. pylori*	44

قائمـــــــة المختصـــــــرات
List of Abbreviations

الرمز	المصطلح
C3	Immune complement 3
C4	Immune complement4
CagA	Cytotoxin associated gene A
CCK	Cholecystokinine
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
IgG	Immunoglobulin Gama
IgM	Immunoglobulin Mega
IL-8	Interleukin-8
LPS	Lipopolyscharides
NF- κB	Nuclear factor- Kb
PCR	Polymerase Chain Reaction
RID	Radial immuno diffusion
ROS	reactive oxygen species
RUT	Rapid urease test
TLRs	Toll- like- receptors
TNF-α	Tumor necrosis factor- α
UBT	Urea breath test
VacA	Vacuolating cytotoxin
TLRs	Toll- Like- Receptor

الخلاصة

تم تسليط الضوء خلال هذه الدراسة لمعرفة التغير في مستويات بعض المعايير المناعية لدى المصابين ببكتريا *Helicobacter pylori* وكذلك معرفة العلاقة بين الإصابة والتدخين وتأثيرهما في تلك المعايير المناعية ، فقد تضمنت الدراسة الحالية 45 شخصا من مرضى القرحة المعدية gastric ulcer الذين خضعوا لفحص التنظير، فضلا عن 16 شخص (أصحاء ظاهريا) بوصفهم مجموعة سيطرة للدراسة وقد جمعت عينات المصل من مستشفى الحسيني التعليمي في محافظة كربلاء (وحدة التنظير) خلال المدة الزمنية من2010/11/1 ولغاية 2011/4/1.تم تحليل أمصال 45 مريضا بالقرحة المعدية و16 من الأصحاء(مجموعة السيطرة) للكشف عن وجود الأجسام المضادة IgG وIgM والمتممات المناعية C3 وC4 لبكتريا *H. pylori* باستخدام طريقة الانتشار المناعي المفرد Signal Radial Immune Diffusion (SRID)، كما تم قياس مستوى IL-8 باستخدام تقنية الاليزا Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

1. اظهرت نتائج الدراسة الحالية عن انخفاض مستويات الغلوبيولينات المناعية من نوع IgG وIgM وكذلك مستويات المتممات المناعية C3 وC4 لدى المصابين ببكتريا *H. pylori* تدريجيا مع العمر حتى بلغ تركيز IgG أقصى معدلاته لدى الفئة العمرية من (31-20) سنة إذ بلغ 914.14 ملغم / د.لتر في حين انخفض بشكل معنوي لتبلغ 430.94 ملغم / د.لتر لدى الفئة العمرية (71-60) سنة مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغت 1026.89 ملغم / د.لتر ، فضلا عن انخفاض مستويات الغلوبيولين المناعي IgM تدريجيا مع العمر لدى جميع الفئات قيد الدراسة إذ ظهر الانخفاض معنويا عند الفئة العمرية (51-40) سنة ليبلغ 105.50 ملغم / د.لتر حتى تصل إلى اقل معدلاتها لدى الفئة العمرية (71-60) سنة 29.94 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة والبالغة 1026.89 ملغم / د.لتر ، كما وجد حدوث انخفاض معنوي في تركيز الجزيئ المناعي C3 ملغم / د.لتر لدى جميع الفئات العمرية المدروسة وظهر الانخفاض جليا لدى الفئة العمرية (71-60) سنة إذ بلغ 49.54 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة 102.91 ملغم / د.لتر ، في حين ظهر الانخفاض معنويا في تركيز الجزيئ المناعي C4 من الفئة العمرية (31-40) سنة حتى بلغ لدى الفئة العمرية (71-60) سنة 51.82 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة والذي بلغ لديها 66.29 ملغم / د.لتر ، في الوقت التي سجلت فيه النتائج الحالية عن ارتفاع معدلات الحركي الخلوي IL-8 بشكل معنوي لدى جميع الفئات العمرية ومع التقدم بالعمر إذ بلغت62.71 بيكو غرام / مل لدى الفئة العمرية (31-20) سنة وبلغ أقصى معدلاته لدى الفئة العمرية (71-60) سنة لتبلغ 80.20 بيكو غرام / مل مقارنة مع مجموعة السيطرة والبالغ 18.25 بيكو غرام / مل.

2. بينت النتائج إن التدخين يقلل من مستويات الغلوبيولينات المناعية طرديا مع شدة التدخين إذ انخفض معدل تركيز IgG بشكل معنوي مع زيادة كمية التدخين لدى المدخنين بقلة وبشكل متوسط وبشدة لتبلغ 745.44 ،662.33 ، 695.26 ملغم / د.لتر على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغ

معدل تركيز IgG لديها 1044 ملغم / د.لتر، في حين لوحظ بدأ انخفاض تركيز IgM بشكل معنوي لدى متوسطي التدخين والمدخنين بشدة ليبلغ 78.20 ، 76.33 ملغم / د.لتر على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة والبالغ 110.87 ملغم / د.لتر أما عن تأثير التدخين على مستويات المتممات المناعية فقد انخفض معدل الجزيئ المناعي C3 وبشكل معنوي لدى مجموعة المدخنين بقلة وبشكل متوسط والمدخنين بشدة ليبلغ 60.200 ،55.36 ، 55.77 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة والبالغ 106.91 ملغم / د.لتر بينما كان الانخفاض معنوي في تركيز الجزيئ المناعي C4 لدى المدخنين بشكل متوسط والمدخنين بشدة ليبلغ 58.48 ، 52.43 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة 66.20 ملغم / د.لتر ، في حين لوحظ ارتفاع معدلات تركيز الحركي الخلوي IL-8 مع شدة التدخين إذ بلغ معدل ارتفاعه وبشكل معنوي لدى المدخنين بشكل متوسط والمدخنين بشدة على التوالي63.67 ، 69.08 بيكو غرام / مل مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغ فيها معدل تركيز الحركي الخلوي 44.83 بيكو غرام / مل.

3. سجلت النتائج إن لكل من الإصابة والتدخين له تأثير في مستويات الغلوبيولينات المناعية والمتممات المناعية اذ انخفضت معدلات IgG ، IgM ، C3 وC4 لدى المصابين والمدخنين في ان واحد لتبلغ 672.22 ، 78.33 ، 54.06 ، 57.25 ملغم / د.لتر على التوالي وان كان هذا الانخفاض غير معنوي مقارنة مع مجاميع السيطرة (غير المصابين - المدخنين) 763.21 ، 97.45 ، 63.78 ، 59.86 ملغم / د.لتر على التوالي أيضا ، في حين لوحظ ارتفاع مستوى الحركي الخلوي بشكل معنوي لدى المصابين – المدخنين ليبلغ74.16 بيكو غرام / مل مقارنة مع مجموعة السيطرة والبالغ لديهم 20.50 بيكو غرام / مل .

في ضوء ما بينته النتائج نستنتج وجود علاقة عكسية بين التقدم في السن وبين مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM وكذلك مستويات المتممات المناعية C3 وC4 في المصل فلوحظ انخفاض تركيز تلك البروتينات المناعية مع التقدم بالسن بينما كانت العلاقة طردية بين تركيزIL-8 وبين التقدم بالسن ،كما أظهرت النتائج عن وجود تأثير سلبي للتدخين على مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM وكذلك المتممات المناعية C3 وC4 فقد انخفضت معدلات تركيز تلك المواد البروتينية لدى المدخنين مع زيادة كمية التدخين حتى وصلت إلى اقل معدلاتها لدى المدخنين بشدة ، بينما ارتفعت معدلات IL-8 في أمصال المدخنين مع زيادة كمية التدخين حتى تصل إلى مستويات أعلى لدى المدخنين بشدة ، كما استنتج وجود علاقة طردية بين الإصابة ببكتريا *H. pylori* والتدخين بالتأثير سلبيا على مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG وIgM وكذلك المتممات المناعية C3 وC4 إذ لوحظ انخفاض مستويات تلك البروتينات المناعية في أمصال المصابين ببكتريا *H. pylori* والمدخنين في الوقت ذاته ، بينما كانت العلاقة بين الإصابة والتدخين ذات تأثير طردي على مستويات IL-8 إذ لوحظ ارتفاع مستوياته في أمصال المصابين والمدخنين.

الفصل الأول

المقدمة

INTRODUCTION

المقدمة

Introduction

تعرف القرحة المعدية Peptic ulcer نسيجيا بأنها حدوث تآكل موضعي في الغشاء المخاطي في جدار المعدة . وقد تتكون القرحة في المعدة فقط أو في الجزء الأول من الأمعاء والمسمى بالاثنى عشر أو في الاثنين معاً ونادراً ما تكون في أجزاء الجهاز الهضمي الأخرى كأسفل المريء مثلا (Ramarkrishnan & Salinas, 2007) . يبطن المعدة من الداخل غشاء مخاطي يتكون من خلايا مخاطية لديها القدرة الهائلة على الانقسام وسرعة الترميم، فضلا عن احتواء العصارة المعدية على حامض HCl الحارق والأنزيمات الهاضمة فأنها تحتوي أيضا على سائل مخاطي يبدو على شكل هلام يكسو السطح الداخلي للمعدة وهذا السائل يحمي بطانة المعدة من تأثير الحامض والإنزيمات الهاضمة ويحميها من الأذى الذي قد تسببه بعض المواد في الغذاء نفسه ، كما توجد آليات هرمونية وعصبيه تضبط عملية إفراز العصارة المعدية وتثبط من إفرازها في حالة زيادة الإفراز (ديفيدسون،2005) .

تحدث القرحة المعدية في حالة وجود خلل في آليات الحماية والزيادة المفرطة في إفراز الحامض المعدي والإنزيمات الهاضمة (Dixon, 2000) وتوجد هنالك أسباب عدة تؤدي إلى إضعاف تلك الآليات منها الاستعمال المفرط للأدوية التي تسبب تآكل في غشاء المعدة المخاطي كالأسبرين أو شرب الكحول أو التدخين والإصابة ببكتريا *Helicobacter pylori* (Ramarkrishnan&Salinas,2007). تتصف بكتريا *H. pylori* المسببة لقرحة المعدة بأنها بكتريا حلزونية الشكل Spiral shape سالبة لصبغة غرام Gram negative هوائية دقيقة Microaerophilic ، تصيب بطانة المعدة وتمتلك هذه البكتريا صفات مظهرية وفسلجية فضلا عن امتلاكها لعوامل أمراضية تمكنها من اختراق بطانة المعدة خاصة المنطقة البوابية ومقاومة الحموضة العالية للمعدة (Olson & Maier,2002) . تمكن الباحثان Robin Warren و Barry Marshall في عام 1982 من عزل هذه البكتريا من عينات المعدة للأشخاص المصابين بها وزراعتها على أوساط زرعية خاصة (Blaser,2005) . تنتج بكتريا *H. pylori* سموم بكتيرية منها بروتين Vaculating toxin A وهذا النوع من السموم وثيق الارتباط بحدوث القرح المعدية إذ يلاحظ إن الأشخاص المصابين بسلالات *H. pylori* المنتجة لهذا النوع من السموم يعانون من الإصابة بالقرح المعدية الحادة Acute peptic ulcer مقارنة بالأشخاص المصابين

بالسلالات البكتيرية غير المنتجة لهذه السموم ، كما تنتج بعض سلالات بكتريا *H. pylori* نوعا آخر من السموم وهو بروتين Cytotoxin associated gene A cagA هذا النوع من السموم مرتبط بتطور الإصابة بسرطان المعدة كون هذا النوع من السموم يحفز من إفراز مركبات التهابية أولية Pro-inflammatory mediators ومنها الجاذبات الخلوية مثل IL-8 وهو مركب يفرز من قبل الخلايا اللمفاوية في الجسم يسبب إفرازه التهاب معدي يتطور هذا الالتهاب إلى الضمور المعدي Peptic atrophy الذي يعد البادرة للإصابة بسرطان المعدة فضلا عن تطويره للقرح المعدية (Mayer *et al.*,2008) . إن الإصابة بهذه البكتريا قد يصاحبها ظهور أعراض أو عدم ظهورها لدى الأشخاص الحاملين لهذه البكتريا فيلاحظ أن 70% من الأشخاص الحاملين لهذه البكتريا لا يبدو عليهم أعراض مرضية وهذا يعتمد على قابلية الشخص ومناعته ، كما يلاحظ أن معدلات الإصابة بهذه القرحة تكون عالية لدى كبار السن إذ تبلغ 50% لدى الأشخاص فوق سن 60 سنة في حين يلاحظ إن معدل الإصابة ما دون سن 40 سنة تصل إلى نسبة 20% (Olson & Maier,2002) .

يؤدي جهاز المتمم المناعي في جسم الإنسان دورا هاما في الاستجابة المناعية والالتهابية ، إذ يعد أول عامل مناعي يحفز في المصل ويتمم عمله مع الأجسام المضادة في قتل تلك الميكروبات الغازية وبالتالي يعمل هذا النظام كوسيلة رابطة بين استجابة المناعية المكتسبة والاستجابة المناعية الذاتية (Ismail *et al.*,2003) . أوضحت الدراسات إن الإصابة ببكتريا *H. pylori* تثير استجابة نظام المتمم المناعي في المصل كوسيلة دفاعية ضد هذه البكتريا فقد لوحظ زيادة مستوياته في المصل بعد فترة من الإصابة ثم تعود لتنخفض مع التقدم في السن (Noel *et al.*,1990) .

يعد التدخين من أهم المخاطر التي تواجه البشرية فلا يقتصر تأثيره في المدخنين وإنما يسري تأثيره على غير المدخنين أيضا إذ بينت منظمة الصحة العالمية إن التدخين هو السبب الرئيسي في زيادة معدلات الوفيات سنويا في العالم إذ يعد التدخين اكبر مشكلة صحية تواجه العالم ، فضلا عن تأثيره في الجهاز التنفسي وجهاز الدوران فهنالك ارتباط وثيق بين التدخين وقرحة المعدة فقد أوجدت العديد من الدراسات إن التدخين يعد عامل الخطورة الرئيسي للجهاز الهضمي خاصة المعدة (Hammadi *et al.*,2009) .

بينت الدراسات الوبائية إن المدخنين هم الفئة الأكثرعرضة للإصابة بالقرح المعدية فبالإضافة إلى تأثيره في النسيج المعدي له تأثير أيضا في العلاج المستخدم إذ يقلل من فعالية المضادات الحيوية المستخدمة من قبل المدخنين (Parasher & Eastwood,2000) . ويظهر تأثير التدخين في المعدة من خلال زيادة إفراز الحامض المعدي وتجدر الإشارة إلى كون التدخين يعمل على تدمير آلية حماية الغشاء المخاطي للمعدة بسبب وجود مادة النيكوتين في السجائر التي تحفز زيادة إفراز HCL والذي يسبب تآكل لبطانة المعدة (سمث،2005) وإنتاج الجذور الحرة Free radicals ، زيادة تسرب الخلايا العدلة إلى النسيج المعدي والتي تحفز إنتاج المركبات الالتهابية ومنها IL-8 إذ لوحظ زيادة مستوياته في أمصال المدخنين والمصابين بالقرح المعدية مقارنة بالمصابين غير المدخنين، كما يعمل التدخين على تقليل مرور الدم إلى النسيج المعدي (Mal & Cho, 1998) . وهنالك تأثير للتدخين في الجهاز المناعي فقد أظهرت الدراسات إن التدخين يضعف الجهاز المناعي في الجسم، إذ وجد انخفاض مستويات الأجسام المضادة IgG وIgM وكذلك مستوى IgA في أمصال المدخنين مقارنة مع أمصال الأشخاص غير المدخنين (Koivisto *et al.*,2008). في حين أوجدت الدراسات إن التدخين يزيد من مستويات الانترلوكينات في المصل وفي العصير المعدي ومنها IL-8 إذ يعد ارتفاع مستويات تلك المواد المحفزة على الالتهاب ومنها الحركي الخلوي IL-8 كمؤشرات لحدوث التهابات في الجسم ومنها النسيج المعدي (Shimoyama *et al.*,2001).

ومن خلال ما تقدم فقد هدفت الدراسة الحالية إلى دراسة بعض المعايير المناعية لدى المصابين ببكتريا *Helicobacter pylori* وكذلك معرفة تأثير العلاقة بين الإصابة بهذه البكتريا والتدخين في مستويات تلك المعايير المناعية من خلال:

1. معرفة تأثير الإصابة والتدخين في زيادة أو نقصان مستويات الغلوبيولينات المناعية Immunoglobulin's IgG, IgM والمتممات المناعية Complements C3,C4 وتأثيرهما في حدة الالتهابات و القرحة المعدية الناتجة عن الإصابة ببكتريا *H. pylori*

2. قياس مستويات IL-8 لمعرفة الزيادة أو النقصان في مستوياته لدى المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*

الفصل الثاني

استعراض المراجع

LITERATURE REVIEW

استعراض المراجع

Literature Review

1.2. لمحة تاريخية History:

لوحظت بكتريا *H. Pylori* لأول مرة في عام 1874 من قبل الباحث Bottcher في معدة الإنسان إذ لاحظ وجود هذه البكتريا في عينات من معدة الإنسان وصفها العالم على إنها حلزونية الشكل وليست مقوسة (Bottcher, 1874) . وقد بين الباحثون الألمان عام 1875 بان هنالك بكتريا حلزونية الشكل في بطانة معدة الإنسان لكنهم لم يكونوا قادرين على عزل وزراعة هذه البكتريا (Blaser, 2005) . وصف الباحث الايطالي Giulio Bizzozero لأول مرة عام 1893 بكتريا عصوية الشكل تعيش في المحيط الحامضي للمعدة (Bizzozero,1893). تحرى الباحث Jawrski Walery في عام 1899عن رواسب الغسيل المعدي التي حصل عليها من بعض الأشخاص فقد وجد من بين مجموعة من البكتريا عصوية الشكل ومجموعة أخرى من البكتريا حلزونية الشكل والتي أطلق عليها *Vibrio rugulia* ،كما انه أول الذين أشاروا إلى الدور المحتمل لإمكانية هذه البكتريا في إحداث الأمراض المعدية (Konturek, 2003) . كما أجريت العديد من الدراسات في بداية عام 1900 التي بينت وجود أشكال عصوية لدى الأشخاص المصابين بقرحة المعدة gastric ulcer وسرطان المعدة gastric cancer (Egan & O'Morain, 2007).

تمكن الباحثان الاستراليان Robin Warren و Barry Marshall من عزل هذه البكتريا عام 1982 من العصير المعدي واستنباتها على أطباق بتري Petri dishes بعد حضنها لمدة خمسة أيام في الوقت الذي كان فيه الاعتقاد السائد بأنه لا يمكن للبكتريا أن تعيش في معدة اللبائن بسبب كمية الحامض الزائدة المشابهة لقوة الحامض في بطارية السيارة وقد حازا نتيجة لاكتشافهم المهم على جائزة نوبل في الطب و الفسلجة عام 2005 (Blaser ,2005) .

2.2. التسمية والتصنيف Named and Classification :

سميت هذه البكتريا أول اكتشافها *Campylobacter pyloridis* ثم استبدلت بالتسمية *Campylobacter pylori* وكلمة *pylori* جاءت من الكلمة اللاتينية *pylorus* أي gatekeeper والتي تشير إلى pyloric valve أي المنطقة البوابية (وهي الفتحة الدائرية التي تؤدي من المعدة إلى الاثني عشري) نسبة إلى موقع الإصابة بهذه البكتريا ، بعد ذلك أظهرت الدراسات إن هذه البكتريا لا تعود إلى جنس *Campylobacter* بعد اكتشاف التسلسل الجيني rRNA 16s عام 1989 وبذلك استبدل جنس *Campylobacter* بالجنس *Helicobacter* وهو مشتق من اللغة اللاتينية coil أو spiral أي اللولبية أو الحلزونية (Borody *et al.*,1999) .

صنف هذا الجنس ضمن مملكة البكتريا حسب(Marshall ,1994):

Kingdom: Bacteria

Phylum: proteobacteria

Class: Epsilon

Order: Campylobacteria

Family: Helicobacteraceae

Genus :*Helicobacter*

Species: *pylori*

3.2. الصفات المظهرية والفسلجية للبكتريا Morphological and physiological characters of *H. pylori* :

بكتريا *H. pylori* بكتريا سالبة لصبغة غرام Gram negative، تنتج هذه البكتريا مجموعة من الأنزيمات ومنها أنزيم Urease , Catalase , Oxidase (Ziver *et al.* ,2010) . تمتاز هذه البكتريا بكونها بكتريا حلزونية الشكل Spiral shape ويمكن أن تتحول تحت ظروف معينة إلى بكتريا كروية الشكل Coccid shape كما في حالة استعمارها للمعدة واختراقها لطبقة بطانة المعدة أو في حالة وجودها في المزارع القديمة (Liu *et al.,* 2006). يحتوي الغلاف الخارجي لهذه البكتريا على خمسة أنواع رئيسية من البروتينات تعرف اكبر جزيئه بروتينية بالجزيئة اللاصقة Adhesion فضلا عن الأنواع الأخرى والتي تتضمن جزيئة Porine و Transports Molecules وبروتينات أخرى مرتبطة بالاسواط غير معروفة الوظيفة، كما يحتوي الغلاف الخارجي على الدهون المفسفرة Phospholipids ودهون متعددة السكريات Phoshpolyscharides فضلا عن وجود الكولسترول Cholesterol (Kusters *et al*., 2006) .

تمتلك هذه البكتريا 4-6 أسواط تمتد هذه الأسواط من احد أقطاب الخلية ويعد وجودها من العوامل الامراضية المهمة لهذه البكتريا ، كما يلاحظ إن لهذه البكتريا قدرة عالية على الحركة بسبب وجود تلك الأسواط (Josenhans *et al*.,2000). يتصف الغلاف الخارجي لخيوط الأسواط لكل أنواع بكتريا *Helicobacter* بكونه مركب من خيطين رئيسين همـــا Flagellin A و FlagellinB ، يعد FlaA أهم جزيئة بروتينية لخيوط الاسواط وهو المسؤول عن حركة البكتريا (Rust *et al.,* 2008) . وتبعا لما أظهرته الدراسات إن خيط Fla A يعد مستضدا رئيسيا في تحفيز إنتاج الأجسام المضادة IgG و IgM في المصل عند الإصابة بهذه البكتريا (Ji *et al.,* 2005). يبلغ طول هذه البكتريا 3 مايكروميتر وعرضها 0.5 مايكروميتر (Josenhans *et al*.,2000) .

تكون بكتريا *H. pylori* هوائية دقيقة Microaerophilic إذ تحتاج إلى الأوكسجين لكن بتركيز اقل من الهواء الجوي إذ تتراوح النسبة المثالية لاحتياجها من الأوكسجين بين 5-15%، إذ إن حضانة البكتريا في أوكسجين الهواء الجوي أو في أوساط بظروف هوائية يقلل من مستويات النمو للبكتريا

، كما تحتاج إلى 5% من Co2 لحصول النمو المثالي في حين 10% من تركيز Co2 يفقدها القدرة على النمو، أما بالنسبة لمصدر الكربون فيعد وجود الكلوكوز غير ضروري لنمو البكتريا في حين وجود Pyruvate , Succinate , Citrate يعزز من نمو بكتريا *H. pylori* ، كما تحتاج البكتريا إلى معدل عالي من الرطوبة ودرجة حرارة تتراوح بين 37-30 م^0 (Yvonne *et al.*,2001) .

تعد بكتريا *H. pylori* بكتريا شديدة الحساسية Fastidious bacterium إذ تحتاج في نموها إلى أوساط الاستنبات المدعومة بالدم أو مشتقاته Enrichment media (Glupczynski,1996) . كما تحتاج إلى مدة حضن تتراوح بين 5-3 أيام على وسط أكار الدم ، إذ تظهر المستعمرات صغيرة الحجم لا يتجاوز قطرها 2 ملم بحجم رأس الدبوس Pin point، مدورة Rounded ، محدبة Convex ، شفافة Translucent مع وجود تحلل قليل للدم حول المستعمرة . (Owen,1995)

4.2. الأمراضية Pathogenicity:

1.4.2. كيفية حدوث الإصابة *H. pylori* infection:

تستعمر بكتريا *H. pylori* المنطقة البوابية للمعدة ولكي تنجوا هذه البكتريا من الحموضة العالية لتجويف المعدة تنطمر في المخاط القريب من الخلايا الطلائية Epithelial cells للمعدة تمتلك هذه البكتريا أسواط تتحرك بواسطتها خلال تجويف المعدة لتصل إلى الطبقة المخاطية للمعدة .(Ottemann & Lowenthal , 2002)

تلنصق هذه البكتريا بشكل مستمر بالخلايا الطلائية وتختبئ على جانب التجويف لتفادي حملها إلى التجويف الحامضي ، تتحسس بكتريا *H. pylori* بتدرج الأس الهيدروجيني pH ضمن طبقة المخاط Mucus بواسطة عملية الانجذاب الكيميائي Chemotaxis وتسبح بعيدا عن المحيط الحامضي للتجويف باتجاه الوسط القاعدي لسطح الخلايا الطلائية ، توجد هذه البكتريا أيضا على السطح الداخلي للخلايا الطلائية للمعدة (Schreiber *et al.*, 2004).

تنتج هذه البكتريا كميات كبيرة من أنزيم Urease إذ ينتج قسم من هذا الأنزيم داخل الخلايا الطلائية والقسم الأخر خارجها ، يحطم هذا الأنزيم اليوريا Urea (التي تفرز بصورة طبيعية في المعدة) ليحللها إلى غاز Co_2 وآمونيا (وتختزل الامونيا إلى امونيوم بأخذ ايون الهيدروجين من الماء أما ايون الهيدروكسيد OH فهو يتفاعل مع Co_2 ليتحول إلى كاربونات ثنائية وهذه بدورها تعادل حموضة المعدة) لذلك فأن بقاء بكتريا *H. pylori* في حموضة المعدة تعتمد على فعالية هذا الأنزيم (Smoot,1997) . ومن العوامل الأخرى التي تنتجها هذه الجرثومة هو إنزيم Phospholipase الذي يحلل الشحوم الفسفورية Phospholipids لينتج Lyosolecithin وأحماض شحميه Fatty acid إذ يعد Lysolecithin مركب سام يسبب تسمم خلوي للخلايا الظهارية (Enorth,1999).

2.4.2. العوامل الامراضية Virulence factors:

تنتج بكتريا *H. pylori* ذيفانات بروتينية إذ إن إنتاج تلك الذيفانات له أهمية كبيرة في ظهور وتطور متلازمات مرضية عدة تنتهي بحدوث الإصابة البكتيرية ولذلك فان تشخيص ومعرفة خصائص تلك الذيفانات والية تحفيزها تعد أساسية لمعرفة كيفية العلاج ضد هذه البكتريا وكيفية الوقاية منها ، ومن هذه الذيفانات المنتجة هو Cytotoxin وهو عبارة عن جزيئة بروتينية ذات وزن جزيئي عالي ينتج داخل الجسم *In vivo* من قبل السلالات البكتيرية التي تفرز هذا النوع من السموم ، إذ إن غالبية سلالات بكتريا *H. pylori* ينتج هذا النوع من السموم وقد وجد إن لهذه السلالات المرضية علاقة وثيقة الاتصال بالإصابة بالقرح المعدية والالتهاب المعدي (Catrenich,1991) .

تنتج بكتريا *H. pylori* الذيفان الخلوي المسمى (vacA) Vaculating cytotoxin إذ إن له أهمية كبيرة في إحداث الإصابات الهضمية الحادة حيث يؤدي إلى تكوين الفجوات في الخلايا الظهارية ، تمتلئ هذه الفجوات بالسوائل المحيطة مما يؤدي إلى انفجار الخلية الظهارية وموتها (Suerbaum, *et al.,*1999). غالبية سلالات بكتريا *H. pylori* لها القدرة على أنتاج الذيفان الخلوي (vacA) ذي الوزن الجزيئي 95 كيلودالتون يكون الأشخاص المصابين بسلالات *H. pylori* التي تفرز(vacA) أكثر عرضة للإصابة بأمراض القرحة مقارنة بالأشخاص المصابين بالسلالات التي لا تفرز هذا الذيفان (Salama *et al.*, 2001) .

يعد الذيفان الخلوي المرتبط بالجين Cytotoxin associated gene(cagA) عامل ممرض آخر وهو قطعة من الحامض النووي DNA تشفر لإنتاج بروتين ذي وزن جزيئي عالي يتراوح بين 120-140 كيلوا دالتون يفرز من قبل الجدار الخلوي لبكتريا *H. pylori* ، ويعد هذا البروتين مستضدا Antigen ومحفزاً مناعياً جيدا إذ يحفز على إنتاج IL-8 الذي يعد محفز مناعي لخلايا الدم البيضاء المتعادلة Neutrophil activation factor(NAF) إذ يحفزها على الهجرة من الأوعية الدموية الشعرية خلال الصفيحة الأساسية إلى الخلايا الظهارية حيث مكان الإصابة وما يصاحبها من تفاعلات التهابية تكون مؤثرة في كل من البكتريا والجسم (Suerbaum *et al.*,1999; Saleh *et al.*,2010)

يشكل Adherence البكتيري عامل ممرض آخر وهو جزيئة بروتينية لاصقة ترتبط بالخلايا الظهارية ولذلك يساهم في الامراضية إذ يسبب ضرر للخلايا الظهارية ، وقد تم اكتشاف العامل البكتيري Blood group antigen binding adhesin المستهدف في الأشخاص من مجموعة الدم B Lewis b blood، إذ يمكن أن يزيد هذا العامل من فوعة البكتريا لأنه يساعد البكتريا من الاتصال المباشر بالخلايا الظهارية (Prinz *et al.*,2001) .

5.2.علاقة بكتريا *H. pylori* بقرحة المعدة

:The relationship between *H. pylori* and peptic ulcer

تعمل قرحة المعدة على تحطيم الطبقة المخاطية المبطنة للقناة المعدية-المعوية بفعل حامض الـ HCl والببسين (Fauci *et al.*,1998). وإن السبب الرئيسي للقرحة الهضمية هو فقدان التوازن بين سرعة إفراز العصارة المعدية ودرجة الحماية من قبل الطبقة المخاطية للقناة المعدية-المعوية ومعادلة الحامض المعدي بعصارات الاثنى عشري (Guyton & Hall,1996) .

توجد العدة من الأسباب لامراضية القرحة الهضمية منها : غزارة إفراز الحامض ، التخديش ، قلة الإمداد الدموي ، قلة إفراز المخاط وتناول الأدوية غير الستيرويدية Non Stroidal anti-inflammatory drugs (NSAID'S) والإصابة ببكتريا *H. pylori* (Culter *et al.,*1998) .

تعد بكتريا *H. pylori* الوحيدة من بين البكتريا الممرضة القادرة على العيش في المعدة ذات الحموضة العالية والتي يكون تركيز الأس الهيدروجيني فيها اقل من 2 ، كما إن لشكلها الحلزوني ووجود الأسواط مكنها من الاستيطان في المعدة إذ تستعمل هذه الأسواط للهرب من وسط المعدة ذي الحموضة العالية إلى الطبقة المخاطية إذ تطمر نفسها فيها وقد تخترقها إلى الطبقة الظهارية Epithelial layer إذ توجد البيئة الملائمة لمعيشتها وعادة ما تفضل هذه الجرثومة المنطقة البوابية في المعدة Antrum (Schubert & Peura,2008) ، لذلك تعد الإصابة ببكتريا *H. pylori* هي المسبب الرئيسي للقرحة المعدية إذ تؤدي إلى ظهور أعراض يستدل من خلالها على الإصابة بالقرحة Ulcer وأكثرها هو حدوث اضطراب في القناة الهضمية خاصة في منطقة المعدة Stomach يصاحب المريض آلام حادة تحدث في المعدة خاصة عندما تكون المعدة فارغة بين وجبات الطعام أوفي أثناء الليل، يحدث هذا الألم بصورة متقطعة أو قد يحدث لدقائق أو ساعات عدة خلال أيام وقد يمتد أسابيع عدة يصاحب هذه الآلام ظهور أعراض أخرى وهي فقدان الوزن وفقدان الشهية وتقيؤ وغثيان الشخص المصاب، و قد يتعرض الشخص المصاب أيضا إلى ظهور أعراض مفاجئة مثل التقيؤ الذي يصاحبه نزف دموي أو التقيؤ بلون أشبه بلون القهوة أوقد يكون برازه غامق أو يصاحبه نزف دموي أيضا (Ramakrishnan&Salinas,2007).

من الأمور المعروفة منذ أكثر من مائة عام إن القرحة المعدية تحدث من وجود التهابات معدية مزمنة وقد اثبت إن الإصابة ببكتريا *H. pylori* هي احد مسببات الالتهاب المعدي ، ينتج من استعمار هذه البكتريا للمعدة مكونة التهابات مزمنة Chronic inflammation لبطانة المعدة و الاثني عشري (Shiotani & Graham, 2002). وتنتج القرحة Ulcer نتيجة لحدوث ضعف في الآليات الدفاعية للغشاء المخاطي الذي يحمي بطانة المعدة و الاثني عشري ضد حامض الهيدروكلوريك وأنزيم الببسين بفعل الالتهابات الناتجة من الإصابة ببكتريا *H. pylori* (Dixon,2000). يقوم حامض HCl الناتج من خلايا جدار المعدة باختراق جدار المعدة بسهولة اكبر إذ تنتج المعدة كميات كبيرة من الحامض لذلك تستعمر بكتريا *H. pylori* المنطقة البوابية للمعدة لتجنب الحامض الذي يفرز من قبل الخلايا الجدارية Parietal cells الواقعة في منطقة الكأس Corpus للجسم المعدي Gastric body ، تحفز الاستجابة الالتهابية للبكتريا الخلايا المعدية Gastric cells في تجويف المنطقة البوابية لإفراز هرمون Gastrin (Blaser & Atherton , 2004) .

يحفز هرمون Gastrin الخلايا الجدارية Parietal cells لإفراز كميات اكبر من الحامض إلى تجويف المعدة مع زيادة إفراز هرمون Gastrin تزداد مستويات إنتاج الحامض من الخلايا الجدارية وبالتالي زيادة كميات الحامض المفروز تؤدي إلى تحطيم الخلايا البطانية للمعدة إذ يقل سمك الغشاء المخاطي عند الإصابة ببكتريا *H. pylori* ومن ثم يكون من السهل على الحامض أن يخترقه حتى يصل إلى سطح خلايا المعدة بالإضافة إلى ذلك قد يحدث هنالك تغير دقيق في تركيب البروتين الخاص بالغشاء المخاطي ومن ثم يعمل أنزيم الببسين بهضم البروتين باختراق جدار المعدة ومن هنا يتضح أن بكتريا *H. pylori* لا تقوم بزيادة إنتاج المعدة من الحامض فحسب بل إنها تتدخل أيضا في تحطيم الغشاء المخاطي المقاوم للحامض وأنزيم الببسين (Schubert & Peura,2008).

6.2. التركيب التشريحي والنسجي للاثنى عشر Anatomical and histological structure of duodenum:

تعد الأمعاء الدقيقة Small intestine الجزء الرئيسي الذي يتم فيه الهضم الكيميائي والامتصاص للطعام ، يبلغ طولها حوالي 6.5 م وقطرها حوالي 2.54 سم كما تتكون من ثلاثة أجزاء رئيسة هي : الاثنى عشري Duodenum ، الصائم Jejunum واللفائفي Ileum (Anthony *et al.*,1997). يعد الاثنى عشري الجزء الأول من الأمعاء الدقيقة ويبلغ طوله 30 سم إذ يقوم باستلام الطعام المهضوم على شكل كيموس حامضي Acidic chime من القناة البوابية للمعدة ، ويكون شكل الاثنى عشري على شكل حرف C وتكمن وظيفته بمعادلة الحامض المعدي ، كما تتصف الطبقة المخاطية من الأمعاء الدقيقة بأنها تحتوي على غدد صغيرة تسمى خبايا ليبركن Crypts of lieberkuhn تمتد أسفل الطبقة العضلية المخاطية (Robbins,2000) .

كما تفتح بالاثنى عشري قناة مشتركة من المرارة Gall bladder والبنكرياس Pancreas خلال فتحة مشتركة تبعد حوالي 7.5 سم عن بوابة المعدة تسمى أمبولة فاتر Impulla of vater إذ تحاط هذه الفتحة بجدار عضلي يسمى عاصرت أودي Sphincter of Oddi (Anthony *et al.*,1997).

تمر قنوات غدد برونر خلال الطبقة المخاطية العضلية Muscularis musosa لتفتح بالحفر أو النقر Crypts بين الزغابات المخاطية Mucosal villi ، لذا فان وجود الكيموس بالاثنى عشري يحفز غدد برونر على إفراز المخاط الذي يساعد بدوره على معادلة الكيموس الحامضي وكذلك لحماية مخاطية الاثنى عشري من الهضم التلقائي Autodigestion ، وكذلك فان نواتج غدد برونر تتضمن أنزيمات حالة Lysozyme وعامل نمو البشرة Epidermal growth factor كما إن الكيموس يحفز طرح نوعين من الهرمونات الببتيدية هي السكرتين و Cholecystokinine (CCK) من الغدد العصبية الصماء خلال مخاطية الاثنى عشري ، أما أنواع الخلايا الرئيسية الموجودة بالاثنى عشري هي الخلايا الكاسية Goblet cells، خلايا Paneth cells والخلايا المعوية Enterocytes cells ، أما تنظيم فعاليته فتكون بوساطة العصب التائه والأعصاب الاحشائية Splanchnic nerves . (Liewellyn *et al.*,1983)

7.2. علاقة بكتريا *H. pylori* بقرحة الاثنى عشر

:The relationship between *H. pylori* and duodenal ulcer

يمتاز مرض قرحة الاثنى عشرDuodenal ulcer بكونه من الإمراض واسعة الانتشار ويكون بهيئة اضطرابات مع تقرح لبطانة الاثنى عشر وتزداد مع تزايد العمر خاصة بعد عمر 56 سنة (Taylor,1989) . اغلب أسباب حدوث الإصابة بقرحة الاثنى عشر هو الإصابة ببكتريا *H. pylori* إذ تتراوح نسب الإصابة بقرحة الاثنى عشر نتيجة الإصابة بهذه البكتريا بين 15-10% لدى كل الأشخاص المصابين ببكتريا *H. pylori* (Olbe *et al.,* 2000) . تعتمد نوع القرحة المتكونة على موقع الإصابة ببكتريا *H. pylori* فقد تكون هذه القرحة معدية أو قرحة اثنى عشر (Schubert & Peura, 2008) . أوضح الباحثان Guidiotytag و Michael Dixon عام 1993 بدراسة في أمستردام بينت دور بكتريا *H. pylori* في الإصابة بالقرح المعدية وقرح الاثنى عشر بعد فحص مجموعة من المرضى المصابين بقرحة الاثنى عشري مع استبعاد الأشخاص الذين تناولوا المضادات الحيوية مؤخرا وطبقا لما استنتجه الباحثان بأن قرحة الاثنى عشر في المريض غير المصاب ببكتريا *H. pylori* لا تعد قرحة متأصلة إذ إن هنالك أسباب أخرى ممكن أن تؤدي إلى الإصابة بالقرحة منها تناول عقار أو الإصابة بمرض معين يؤدي إلى زيادة إفراز الحامض وأنزيم الببسين والذي يختلف من شخص لآخر إضافة إلى دور التدخين (سمث ،2005) .

يظهر تأثير الإصابة ببكتريا *H. pylori* بحدوث سلسلة من العمليات تؤدي إلى تطور القرح تبدأ بزيادة إفراز الحامض Hyper secretion acid إلى معدل النصف لدى المصابين بهذه البكتريا مقارنة مع الأصحاء (Taylor,1989). مع زيادة استعمار البكتريا للاثنى عشر يؤدي إلى تقدم الإصابة بالالتهاب المزمن Chronic inflammation مع تقليل إفرازات الكربونات الثنائية التي تعادل الحموضة وتقلل تأثيرها . تبدأ عملية إفراز الحامض بعد استعمار البكتريا للمنطقة البوابية إذ يزداد إفراز الحامض من الخلايا الجدارية (El Omar *et al.*,1997).

كما تعتمد القرحة على كثافة البكتريا وعواملها الامراضية في المنطقة البوابية فقد أظهرت الدراسات من خلال الخزع Biopsy المأخوذة من المنطقة البوابية إن زيادة كثافة الاستعمار للمنطقة البوابية إذ تزيد التصاقها بالخلايا وبالتالي تزداد كمية السموم المفروزة داخل تلك الخلايا

(Hamlet *et al.*,1999) . تحت الظروف الاعتيادية تفرز الخلايا الظهارية للمعدة والاثنى عشر الكربونات الثنائية الناتجة من اتحاد Co_2 مع الماء بوجود Nitric oxide synthase إذ تعمل هذه المواد على معادلة الحامض، يقل لدى الأشخاص المصابين ببكتريا *H. pylori* إفراز الكربونات الثنائية كاستجابة لزيادة إفراز الحامض في النسيج المعدي المصاب بهذه البكتريا إذ تسبب هذه البكتريا في تثبيط إفراز إنزيم Nitric oxide synthase (Holm *et al.*, 1998) .

8.2. علاقة بكتريا *H. pylori* وسرطان المعدة:

The relationship between *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer

تسبب الإصابة ببكتريا *H. pylori* حدوث حالة من الالتهاب المعدي يسمى بالالتهاب المعدي السطحي المزمن ويستمر هذا الالتهاب مع بقاء هذه البكتريا في المعدة ، إن حدوث الالتهاب المزمن نتيجة الإصابة ببكتريا *H. pylori* يزيد من خطر الإصابة بضمور الجسم المعدي Gastric body atrophy ومن ثم يؤدي إلى الإصابة بسرطان المعدة Gastric cancer (Vorobjova *et al.* , 2006) . تسبب بكتريا *H. pylori* في بداية استعمارها للمعدة التهابات سطحية حادة Acute superficial gastritis وهو استجابة غير نوعية للجسم ضد أي كائن دقيق والصفات الأساسية للالتهاب هي خمسة : الاحمرار، الانتفاخ، الألم ، الحرارة ، تغير أو فقدان الوظيفة ولكن هذه الالتهابات قد تؤدي إلى حدوث تغيرات تحلل في سطح الخلايا الظهارية للمعدة تؤدي إلى فقدان المخاط المبطن لها تدريجيا ويمتاز هذا النوع من الالتهاب بكونه قصير المدى ويحدث نتيجة لارتباط البكتريا في المنطقة البوابية Atrium ثم يتطور هذا الالتهاب الحاد إلى التهاب معدي مزمن Chronic gastritis (Cerar & Vodopivec, 2003) .

والالتهاب المزمن هو عبارة عن تكرار للالتهابات الحادة التي تحدث في بطانة المعدة ويكون هذا النوع من الالتهاب بكونه طويل المدى ، وأسباب تطور الالتهاب المزمن هو الذيفانات المنتجة نتيجة الإصابة ببكتريا *H. pylori* ، التهيج العصبي و اضطرابات مناعية (تحدث في أنسجة الجسم المعدي) أو زيادة إفراز المادة الصفراء إلى المعدة ويستمر الالتهاب المزمن مع استمرار بقاء البكتريا في المعدة (Kaptan *et al.*,2000) .

تمتلك بكتريا *H. pylori* العديد من الوسائل التي تؤدي إلى حدوث التهابات للمعدة ومن هذه الوسائل هي جزيئة البروتينية اللاصقة إذ تساعد هذه الجزيئة البكتريا على الالتصاق بسطح الخلايا الظهارية وتعمل على إحداث تغيرات في تلك الخلايا مثل عدم انتظام سطح تلك الخلايا، حدوث فقدان في سايتوبلازم تلك الخلايا كما تسبب تجمع للماء Oedema وحدوث تحوصل لتلك الخلايا Vaculation وبالتالي انفجارها، إن استمرار هذه العمليات تؤدي إلى حدوث تحلل في سطح الخلايا الظهارية وهذا مرتبط بعدد (كثافة) تلك الخلايا المتداخلة ومن هذا يظهر التأثير المباشر لسموم تلك الخلايا في الخلايا الظهارية (Hessey *et al.*, 1990). إن 50% من سلالات البكتريا تقريبا تنتج Vaculating cytotoxin وهذه السموم تحفز ظهور حويصلات في الخلايا الظهارية المصابة بتلك الخلايا إن الإصابة بتلك السلالات الحاملة لهذه السموم ترتبط بحدوث تقرحات معدية كما تسبب تلك السلالات البكتيرية حدوث التهابات لسطح الخلايا الظهارية (Atherton *et al.*, 1997).

كما تنتج هذه البكتريا أنزيمات متنوعة لها دور كبير في حدوث جرح مخاطي معدي تساهم بواسطتها هذه البكتريا في حدوث تغيرات في نفاذية تلك الخلايا تساهم في حدوث تحلل في سطح الخلايا الظهارية، من هذه الأنزيمات هو أنزيم Urease ومن خلال هذا الأنزيم تنتج كميات كبيرة من الامونيا Ammonia . لا تساهم هذه المادة في حماية هذه البكتريا من الحموضة العالية فحسب وإنما تعمل أيضا على الإضرار بتلك الخلايا نتيجة لتأثيرها السمي في الخلايا الظهارية (Labigne & Reuse,1996). كما تنتج هذه البكتريا أنزيم Phospholipase والذي يسبب تحلل في مكونات الدهون الفوسفاتية للطبقة المعدية العازلة، كما تنتج أنزيم alcohol Dehydrogenase إذ يعمل هذا الأنزيم على إنتاج Acetal aldehyde والذي يمتلك تأثير سمي أيضا (Nilius& Malfertheiner,1996).

وجد في العديد من المرضى المصابين بالالتهاب المعدي الحاد إمكانية تطوره إلى التهاب مزمن مع ضمور الغشاء المخاطي للمعدة إذ يتم تدمير خلايا بطانة المعدة بالإضافة إلى توقف إفراز حامض HCl وأنزيم الببسين والمخاط ويمكن القول إن متوسط فترة التحول من الالتهاب المعدي السطحي إلى الالتهاب المعدي الحاد الذي يؤدي إلى ضمور الغشاء المخاطي في مدة تزيد عن 37 سنة وتتضح خطورة الالتهاب المعدي المصاحب لضمور الغشاء المخاطي من احتمالية تفاقم المرض ليتحول إلى سرطان المعدة (سمث ،2005). فضلا عن تحفيز البكتريا سرعة انقسام لخلايا معدية متخصصة مثل الخلايا الجدارية Parietal cells وخلايا G المعدية G cells الفارزة لهرمون الكاسترين Gastrin وخلايا D

المعدية D cells الفارزة لهرمون السوماتوستاتين Somatostatin إذ يؤثر كل منهما في عمل الهرمون الآخر (Crabtree & Naumann, 2006).

هنالك آليتان مفترضتان لحدوث سرطان المعدة نتيجة الإصابة ببكتريا *H. pylori* كما بينته الدراسات الآلية الأولى : تتضمن الأولى تعزيز إنتاج الجذور الحرة Free radical بالقرب من بكتريا *H. pylori* والتي تزيد من معدل الطفرات Mutations في الخلايا المضيفة Host cell (Tsuji *et al.*, 2003) . ويحدث سرطان المعدة نتيجة لحدوث تداخل لهذه البكتريا مع الخلايا الظهارية المعدية والذي يحفز مسارات مهمة من التفاعل تؤدي إلى حدوث سرطان المعدة. ويلاحظ إن تسرب الخلايا العدلة نتيجة الإصابة بهذه البكتريا سوف تطلق جذور حرة Free radical ومؤكسدات سمية Toxic oxidant تعمل هذه المواد كمطفرات Mutagens تهيئ الظروف لحدوث سرطان المعدة إذ تقوم بكتريا *H. pylori* على تحفيز الخلايا العدلة لإطلاق الجذور الحرة السامة وتحفز الخلايا اللمفاوية المحيطية Peripheral lymphocytes على إنتاج عامل التنخر الورمي والذي يؤدي إلى ضرر النسيج المعدي (Kaise *et al.*,2008) .

أما الآلية المفترضة الثانية : والتي تسمى Prigenetic pathway والتي تتضمن عملية الالتصاق لجزيئات بروتينية منها الجزيئة اللاصقة Adhesion وزيادة معدلات عامل التنخر الورمي TNF-α أو السايتوكينات الحركية من نوع IL-6 وبالتالي تعزز حدوث الالتهابInflammation كما تعمل هذه البكتريا على تحفيز الخلايا اللمفاوية في الدم على زيادة إنتاج Cytokines وهذا بدوره يزيد من إنتاج عامل التنخر الورميTNF-α factor والذي يعمل على حدوث تغير في المادة الوراثية وبالتالي يسبب حدوث السرطان المعدي (O'Keeffe & Moran, 2008) . كما إن للامونيا التي تنتجها بكتريا *H. pylori* دوراً كبيراً في حدوث الامراضية إذ لوحظ إنها تؤدي إلى زيادة كبيرة في انقسام الخلايا الظهارية Proliferation الذي يقود في النهاية إلى سرطان المعدة (Nester *et al.*,1998).

9.2. طرائق انتقال البكتريا *H. pylori* transmission :

إن طرائق انتقال بكتريا *H. pylori* غير معروفة بشكل واضح ، ويعتقد الباحثون إن هذه البكتريا قد تنتقل إلى الإنسان عن طريق الأغذية غير المغسولة بصورة جيدة أومن شرب المياه التي تأتي من مصادر ملوثة (Ramakrishnan&Salinase,2007). يبدوا إن معدة الإنسان هي البيئة الأكثر ملائمة لنمو هذه البكتريا فقد عزلت بكتريا *H. pylori* من بعض الحيوانات كالقطط ، لذلك اقترح إن هذه البكتريا هي ممرض حيواني Zoonotic pathogen قد تنتقل من الحيوان إلى الإنسان ومنها القطط ، لكن لم تتوفر البيانات الكافية التي تدعم هذه الفرضية ، فضلا عن إن هذه البكتريا لم تعزل من حيوانات قابلة للاستهلاك من قبل البشر مثل الأسماك الدواجن الأغنام .

كما وقد عزلت هذه البكتريا من حيوانات أخرى مثل القرود من نوع Macaque monkey وبما إن الاتصال نادر ما بين القرود و الإنسان لذلك تعد طريقة انتقال بكتريا *H. pylori* من الحيوان إلى الإنسان صعبة ونادرة (Yvonne *et al.*, 2001) . تمتاز هذه البكتريا بكونها واحدة من الإصابات الأكثر شيوعا في العالم وتكتسب الإصابة عادة في فترة الطفولة (Kindermann & Lopes,2009) . هنالك طرائق عديدة ومتنوعة لانتقال هذه البكتريا فقد تنتقل هذه البكتريا عن طريق اللعاب، البراز، قيء الشخص الحامل لهذه البكتريا إلى الأشخاص السليمين (Blanchard *et al.*,2004).

توجد ثلاثة طرائق لانتقال بكتريا *H. pylori* :

1.9.2. طريقة الانتقال عن طريق أنبوبة التنظير Transmission by Iatrogenic route:

وهي إحدى طرق انتقال بكتريا *H. pylori* من شخص لآخر عن طريق أنبوبة Endoscopy عند الفحص بالتنظير إذ يحصل اتصال بين بطانة المعدة للشخص المصاب وبين هذه الأنبوبة وبذلك يمكن أن تنتقل لشخص آخر بعد استعمال هذه الأنبوبة بدون تعقيم بعد كل فحص (Yvonne *et al.*, 2001) .

2.9.2. فموي – برازي Faecal-oral route: و تتم بطريقتين:

1.2.9.2. الطريقة المباشرة Direct method:

وتحدث نتيجة التلامس بين الشخص المصاب والشخص السليم ، وهي الطريقة الأكثر شيوعا لانتقال بكتريا *H. pylori* لدى الأطفال ونادرة الحدوث لدى البالغين (Goodman,1996). وقد أوجدت الدراسات إن حدوث الإصابة عن طريق التلامس بين الشخص المصاب والشخص السليم إذ تحصل الإصابة نتيجة التلامس مع براز الشخص المصاب إذ عزلت بكتريا *H. pylori* في براز بعض الأشخاص المصابين وهذا يعني أمكانية انتقال الإصابة المباشرة عن طريق التلامس مع البراز (Hizel *et al* ,2010).

2.9.2. 2 . الطرائق غير المباشرة Indirect method :

وتحدث عند السباحة في المياه الملوثة بالغائط إذ يتعرض الأطفال نتيجة السباحة في مياه الأنهار والجداول الملوثة لهذه البكتريا (Goodman,1996).

3.9.2. فموي- فموي Oral-oral rout:

تعد هذه الطريقة والأكثر شيوعا لانتقال بكتريا *H. pylori* إذ تنتقل هذه البكتريا عن طريق الغذاء والشراب الملوث بهذه البكتريا (Goodman,1996) أو عن طريق التلامس مع لعاب الأشخاص المصابين، كما وتلعب الأمهات دورا هاما في نقل الإصابة ببكتريا *H. pylori* ضمن العائلة الواحدة (Escobar & Kawakami,2004) . فقد تنتقل هذه البكتريا من الأم إلى الطفل عند استعمال نفس الملعقة ، إذ عزلت هذه البكتريا من التجويف الفموي ، اللعاب واللثة .يمكن لهذه البكتريا أن تنتقل من الأم إلى الجنين أثناء الحمل عبر المشيمة أو بعد الولادة عن طريق حليب الأم أثناء الرضاعة . (Weyermann *et al*.,2009)

10.2. الوبائية Epidemiology:

نصف سكان العالم مصاب تقريبا ببكتريا *H. pylori* مما يجعلها الأكثر عدوى بين سكان العالم . وتجد بكتريا *H. pylori* المناطق الفقيرة والمزدحمة بيئة مناسبة لها عبر أنحاء العالم المختلفة (سمث ،2005). تتفاوت نسب الإصابة بهذه البكتريا من بلد لأخر إذ سجلت أعلى نسب للإصابة بهذه البكتريا في الدول النامية ودول أفريقيا نظرا لسوء الظروف الصحية مقارنة مع الدول الغربية (استراليا،أمريكا،أوربا) (Everhart *et al.*, 2000) . وترتفع نسبة المواليد المصابين بهذه البكتريا بعد الولادة مباشرة في البلدان النامية ،كما إن ما يقارب 80-90% من الأشخاص في هذه الدول يعانون من هذا الوباء بمجرد بلوغهم سن العشرين ويظل هذا المعدل كما هو في مراحل العمر التالية . وفي الدول المتقدمة ، ينخفض معدل العدوى إلى اقل من 20%في الأشخاص الأقل من 30 سنة ولكنه يرتفع بعد ذلك بمعدل 10% سنويا حتى يبلغ 60-70% عند بلوغ سن السبعين هذا وتختلف معدلات العدوى بين الدول المتقدمة نفسها حيث تبلغ أدنى معدلات لها في الدنمارك وأعلى حد في اليابان وأما في بريطانيا فمعدلات الإصابة اقل نسبيا (سمث ،2005).

كذلك توجد بعض الاختلافات داخل الدولة الواحدة فان الأشخاص الذين تمت تنشئتهم في مناطق فقيرة في بيوت أو مؤسسات مزدحمة يكونون أكثر عرضة للإصابة بعدوى *H. pylori* من الأشخاص القاطنين في المناطق الأفضل حالا بغض النظر عن أحوالهم الاقتصادية الحالية (Goh,2000). تحدث الإصابة عادة في مرحلة الطفولة Childhood وقد يكون الشخص حامل لهذه البكتريا لكن لا تظهر عليه أعراض المرض وتتفاقم نسب ظهور الأعراض مع التقدم بالعمر إذ تكون نسبة ظهور الأعراض بحوالي 50% في المرحلة العمرية بين (40-60) سنة بينما تكون نسبة ظهور الأعراض 15% في المراحل العمرية بين (18-30) سنة (Kusters *et al.*, 2006).

كذلك يعتمد تكرار الإصابة على مدى التعرض للجرثومة فالأطباء العاملين في جهاز التنظير فضلا عن العاملين في المختبرات الجرثومية المسؤولة عن تشخيص الإصابة بهذه البكتريا يكونون أكثر عرضة للإصابة من غيرهم (De Boer,1996).

11.2. المناعة والبكتريا *H. pylori* Immunity and:

1.11.2. الاستجابات المناعية والتهابات الطبقة المخاطية Immune responses and mucosal gastritis:

تعد المناعة من أهم آليات حماية الاتزان الداخلي لجسم الإنسان والحيوان عموما أو بمعنى آخر هي آليات حماية الجسم ضد الميكروبات التي تسبب المرض عموما و أهم واخطر الأمراض الشائعة في وقتنا الحالي وهي أمراض السرطان cancer diseases ومرض نقص المناعة المكتسبة (الايدز) AIDS (سلامة،2008). تختلف الاستجابة المناعية بين المصابين تجاه الإصابة ببكتريا *H. pylori* من شخص لآخر ويكون للمريض دور في تطور حالته ، فعند الإصابة ببكتريا *H. pylori* يمكن أن تتحفز الاستجابة المناعية لتقليل مستويات الحامض المعدي وبالتالي تجنب القرحة ومن جانب آخر من الممكن أن يعرض المريض نفسه بعد عدة سنوات لخطر الإصابة بسرطان المعدة في حالة فشله في تحفيز الاستجابة المناعية المطلوبة ، فالأشخاص الأكثر قابلية لتحول الالتهاب المعدي الخاص بهم إلى حالة ضمور الغشاء المخاطي أو السرطان تختلف استجابتهم المناعية لديهم ضد البكتريا عن الأشخاص الأكثر عرضة للإصابة بالقرح (سمث ،2005) .

تسبب بكتريا *H. pylori* التهابات معدية تتصف نسيجيا بحدوث تحلل في سطح الخلايا الظهارية وكذلك تسبب استجابة مناعية تؤدي إلى تسرب وتحفيز لكثير من الخلايا المناعية إلى الطبقة المعدية ، إذ تنتج بكتريا *H. pylori* عوامل ضراوة كثيرة تساعد هذه البكتريا على استعمار المعدة ومن هذه العوامل هي الجزيئة اللاصقة Adherence وإنتاج السموم من نوع Vaculating cytotoxine فضلا عن إنتاج أنزيمات عديدة متنوعة ، كل هذه العوامل تسبب حدوث ضرر للخلايا الظهارية للمعدة (Bodger & crabtree , 1998).

تحفز بكتريا *H. pylori* في المراحل الأولى من الإصابة أنتاج مواد بروتينية منها الجاذبات الكيميائية Chemokines وتضم الحركي الخلوي (IL-8) إضافة إلى بعض الحركيات الخلوية الالتهابية الأولية Pro-inflammatory cytokines والتي تضم IL-12 IL-10 IL-6 IL-1 فضلا عن عامل التنخر الورمي TNF-α Tumor necrosis factor-α الذي له ارتباط بحدوث السرطان المعدي

gastric cancer وقد لوحظ وجود ارتباط بين إفراز IL-8 وبين السلالات البكتيرية الحاملة cagA إذ تزداد نسب IL-8 مع حدوث الإصابة بهذه السلالات فضلا عن تحفيز إنتاج الأجسام المضادة نتيجة الإصابة ببكتريا *H. pylori* إذ لوحظ زيادة نسبها في مصل الأشخاص المصابين بهذه البكتريا (Peek,2001) .

إضافة لذلك تسبب هذه البكتريا تحفيز وتسرب لكثير من الخلايا المناعية للطبقة المخاطية المعدية Gastric mucus layer ومن هذه الخلايا هي الخلايا البلازمية Plasma cells، الخلايا البلعمية Phagocytes، الخلايا العدلة Neutrophils، الخلايا اللمفاوية Lymphocytes، الخلايا البدينة Mast cells كما تحفز الخلايا التائية والبائية T and B- lymphocytes وهكذا يبدوا إن بكتريا *H. pylori* قادرة على استخدام مسارات منظمة متنوعة لتحفيز الحركيات الخلوية Cytokines (Bodger & Crabtree,1998).

فضلا عن التنظيم الفعال لتنشيط Chemokines ومنها الانترلوكين IL-8 يظهر إن بكتريا *H. pylori* قادرة على تحفيز تسرب الخلايا العدلة ، كما تحفز الاستجابة التأكسدية لتحلل الخلايا البلعمية Phagocytes وهكذا تثير بكتريا *H. pylori* استجابة مناعية تؤدي إلى تطور الالتهابات المعدية Gastritis وتحطيم الأنسجة المخاطية Mucosal tissue damage وسرعة انقسام الخلايا الطلائية Epithelial cell proliferation (Mizuki *et al.*,2000).

2.11.2 بكتريا *H. pylori* وتحفيز الجاذبات الكيميائية

:*H. pylori* And activation Chemokines

تعرف الجاذبات الكيميائية بأنها مواد ذات طبيعة بروتينية إذ تعمل على تسرب وتحفيز خلايا مناعية متخصصة، أظهرت العديد من الدراسات أن الطبقة الطلائية للمعدة تعد مصدراً مهماً لإنتاج الجاذبات الكيميائية (Crowe *et al.*,1995).وقد تبين إن عملية الترجمة للجاذبات الكيميائية تحدث في خلايا الطبقة الظهارية المصابة بهذه البكتريا لذلك تلعب تلك الخلايا دورا هاما في الاستجابة المناعية إذ تزيد من مستويات IL-8 (Shimoyama *et al.*, 2001).

الحركي الخلوي IL-8 هو عبارة عن بروتين يعود إلى عائلة الببتيدات الجاذبة كيميائيا Chemotactic peptides التي تسمى Chemokines وهي عبارة عن مركبات التهابية أولية تفرز من خلايا مختلفة مثل الخلايا الأحادية Monocytes ، الخلايا العدلة Neutrophils والخلايا البطانية Endothelial cells والخلايا الليفية Fibroblast cells، وكذلك بواسطة الخلايا اللمفاوية Lymphocytes ، تتصف الإصابة ببكتريا *H. pylori* نسيجيا بتحفيز وجذب الكثير من الخلايا المناعية منها الخلايا العدلة بفعل عمل IL-8 ، إذ تعمل تلك الخلايا على إفراز مواد سمية Toxic materials وأنزيمات حالة Lysosomal enzymes تعمل هذه المواد على تحلل الخلايا المعدية وبالتالي تسبب تدمير لتلك الخلايا (Daniel, 2001) .

تعزز الخلايا الطلائية المعدية Gastric epithelial cells المصابة ببكتريا *H. pylori* زيادة مستويات Chemokines في العصير المعدي والمصل من خلال زيادة الترجمة الجينية في تلك الخلايا وبالتالي زيادة إفراز IL-8، كما لوحظ زيادة إفراز IL-8 مع استعمار الخلايا الظهارية بواسطة بكتريا *H. pylori* إذ وجد ارتباط بين الإصابة بالسلالات الحاملة للجين Cag وبين زيادة الترجمة IL-8 مقارنة مع السلالات غير الحاملة للـ Cag والذي يعمل على تحفيز وجذب الخلايا العدلة ، كما وجد إن cag لا تحفز الخلايا الظهارية مباشرة على إفراز IL-8 لكن بوجود عدة جينات تسيطر على عمل cag تؤدي إلى حدوث تغيرات أساسية لتحفيز الجاذبات الكيميائية للخلايا الظهارية (Crabtree *et al.*,1997).

السلالات البكتيرية الموجبة التي تحمل CagA تحفز بصورة كبيرة الاستجابة المناعية مقارنة بالسلالات السالبة التي لا تحوي على بروتين CagA ، إذ تستهدف تلك السلالات الحاملة للـ cag حدوث عدة عمليات في الخلايا الظهارية للمعدة إذ تؤدي إلى زيادة التعبير الجيني للخلايا وإطلاق Pro-inflammatory mediators (Cox *et al.*,2001) . يعد عامل كايبا NF-κB (وهو مادة بروتينية تنتج من قبل مجموعة من الخلايا ومنها الخلايا الظهارية للمعدة ويتصاحب مع إنتاج IL-8 فهو يعد المفتاح الرئيسي المنظم للعمليات الالتهابية) فعند حدوث الإصابة بهذه البكتريا تحصل استجابة فورية تؤدي إلى حدوث ترجمة لعامل كايبا في النواة ، بعد ذلك يعمل هذا العامل على تحفيز إنتاج IL-8 من قبل الخلايا الظهارية للمعدة وكذلك من قبل البلاعم الكبيرة Macrophages (Naumann, 2005).

3.11.2. تأثير الإصابة بالبكتريا في الأجسام المضادة

:Effect of the infection with *Helicobacter pylori on* antibodies

الأضداد Antibodies هي بروتينات مناعية لها القدرة على التفاعل بصورة نوعية مع المستضد Antigen الذي يكون مسؤل في تنبيه الجهاز المناعي . إذ تتركب الأجسام المضادة من أربعة سلاسل ببتيدية اثنان متماثلان ثقيلان Heavy chains ويرمز لهما بالرمز (H) واثنان خفيفان Light chains ويرمز لهما بالرمز (L) كل سلسلة من هذه السلاسل الأربعة تتألف من مجموعتين مميزتين بترتيب الأحماض الامينية ، توجد خمسة أنواع رئيسية من الأجسام المضادة تختلف عن بعضها البعض بتركيب السلسلة الثقيلة في الجزيئة وهذه الأنواع IgG, IgA, IgM, IgD, IgE . يوجد IgG في الأمصال ، ويضم هذا النوع كل الأجسام المضادة للبكتريا وسمومها والفيروسات ، و يوجد في المصل بنسبة 75-80% إذ يحتوي المصل على 1500-1000 ملغم لكل 100 مل من المصل تبلغ مدة بقائه في الجسم 46 يوما متوسط عمره أو عمر النصف 23 يوما أما خارج الجسم فيقوم بتفاعلات عديدة مع المستضد مثل التلازن والترسيب وتثبيت المتمم و التعادل . أما الكلوبيولين من نوع IgM فهو اكبر جزيئة كلوبيولين في المصل ، تركيزه في مصل الدم بنسبة 5-15% يحتوي مصل الإنسان الطبيعي على 200-70 ملغم لكل 100 مل وهو أول الأصناف ظهورا بعد التمنيع، وهو المسؤول عن حماية الجهاز الإفرازي ، أما خارج الجسم فهو فعال جدا في عملية التلازن البكتيري أكثر من 20 مرة من الصنف IgG (عثمان وجماعته ،2007) .

أشارت بعض المصادر إلى وجود تأثير للقرحة الهضمية على تركيز بروتينات المصل إذ وجد إن هناك انخفاض في تركيز البروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين والكاما كلوبيولين في مرضى قرحة المعدة وقرحة الاثنا عشري مقارنة بالأصحاء (Andress *et al.,* 1999) . كما وجد Chou وجماعته (2000). إن هناك تناقص في مستوى البروتين والألبومين لدى مرضى القرحة الهضمية مقارنة بالأصحاء .أما Anthony وجماعته (1997) فقد وجد إن انخفاض بروتينات المصل لدى مرضى القرحة الهضمية يكون أعلى لدى مرضى حاملي بكتريا *H. pylori* مقارنة بمرضى القرحة الهضمية غير المصابين بهذه البكتريا. كما أظهرت الدراسات ارتفاع الأجسام المضادة خاصة IgG بعد حصول الإصابة بهذه البكتريا في حين لوحظ انخفاض نسبها في المصل بشكل كبير بعد تلقي العلاج ،

إذ وجد إن نجـاح المعالجة مرتبط بنقصان 40-50 من مستويات IgG بعد مرور6 أشهر من المعالجة (Bikholz *et al.*,1998).

4.11.2. العلاقة بين الإصابة والعمر وتأثيرهما في مستويات الأجسام المضادة:

Relationship between infection and age and their effects on antibodies levels:

تعمل الغلوبيولينات المناعية من نوع IgA وIgM وIgGعلى حماية المعدة من الاستعمار من قبل بكتريا *H. pylori* إذ تؤدي تلك الأجسام المضادة دوراً هاماً في حماية المعدة ضد تطور العديد من الأمراض المتسببة عن الإصابة بهذه البكتريا و منها سرطان المعدة Gastric cancer لكن مع تقدم الإصابة ببكتريا *H. pylori* تقل مستويات تلك الأجسام المضادة إلى مستويات قليلة وبالتالي سوف تؤدي تلك البكتريا إلى حدوث عدد من الإمراض المعدية الشائعة (Rosenstock *et al.,* 2000).

وجد Vorobjova وجماعته (2006) إن مع تقدم العمر وتطور الإصابة ببكتريا *H. pylori* قد يتحول لدى بعض الأشخاص الالتهاب المعدي Gastric inflammation إلى ضمور معدي Gastric atrophy إذ تقل مستويات الأجسام المضادة IgG, IgM في المصل ويلاحظ أن مستوياتها تكون قليلة لدى الأشخاص المصابين بالضمور المعدي ، وفي دراسة أخرى وجد إن الغلوبيولينات المناعية من نوع IgG تميل مستوياتها تقل لدى الكبار Adults (Kuipers *et al.*,1993).

12.2. العلاقة بين الإصابة ببكتريا *H. pylori* والمتممات المناعية C3 و C4 Relationship between *H. pylori* and C3,C4 complex:

يتكون نظام المتممات Complement system من مجموعة بروتينات يوجد أكثر من عشرين يوجد بشكل طبيعي على هيئة طلائع أنزيمات غير فعالة Pro-enzymes Inactive ، ذائبةً في البلازما ، أو على سطوح الخلايا وهذه البروتينات هي C1 – C4 - C2 – C3 - C5 – C6 – C7 – C8 C9 ، إن المكون الواحد من مكونات المتممة يمكن أن يكون مكوناً من أكثر من بروتين مجتمعةً مع

بعضها وعند تنشيطها تعاني من الانشطار لتظهر الفعاليات المختلفة ، وظيفتها كما هو اسمها هو إتمام العملية الدفاعية،إذ يتم تفعيلها بطرائقٍ مختلفة تؤدي إلى تضخيم الاستجابة المناعية وتخليص الجسم من العنصر الغريب الداخل إليه وان أي نقص في المتممات المناعية يؤدي إلى حدوث أمراض مناعية معقدة مصحوبة بأعراض حادة ، تصنع اغلب بروتينات نظام المتمم في الكبد فضلا عن جزء قليل منها يصنع من قبل البلاعم الكبيرة Macrophages، وتكون نسبتها في البلازما مستقرة في الحالات الطبيعية، وعند حصول الإصابة ترتفع معدلاتها (Rother *et al.*,1997) .

تحفيز شلال المتمم يكون عن طريق مسارات رئيسية ، وهو المسار الكلاسيكي Classical pathway هذا المسلك يتطلب لتفعيله وجود الأضداد المناعية ولذلك يسمى أيضاً بالمسار المعتمد على الضد Antibody dependent pathway ، إذ يتطلب تحفيز الاستجابة المناعة النوعية (Specific immune response) ويبدأ هذا المسار عندما يرتبط C1q إلى أجسام مضادة نوعية على الجسم الهدف Target كما يستطيع جزيئ المتمم أن يرتبط مع الأجسام المضادة بوجود بكتريا معينة (Betz & Isliker,1981). أما المسار الثاني ويسمى بالمسار البديل Alternative pathway ويحدث هذا المسار بصورة تلقائية في البلازما بوجود التراكيز الواطئة للمتمم المناعي ولا يحتاج هذا المسار عند تفعيله لوجود الأجسام المضادة Antibodies ، ولذا سمي بالمسار غير المعتمد على الضد Antibody independent pathway . إن تنشيط هذا المسلك يتم بفعل مجموعات كيميائية مثل بعض النواتج الايضية البكتيرية مثل Lipopolysaccharide ، كذلك الأنزيمات الحالة للبروتينات ومن أهم منشطات هذا المسار أيضا مركب البروبردين Properdine ، ويبدأ تفعيل هذا المسار مباشرة من عند C3عند الارتباط مع هذه المركبات المذكورة أما المسار الأخير فيسمى بمسار اللاكتين Lactin pathway ويبدأ هذا المسار عند ارتباط سكر المانوز Mannose sugar لجزيئة المستضد مع C1q عن طريق روابط اللاكتين (Müller & Götze,1972) .

المكون الثالث C3 والمكون الرابع C4 للمتممات المناعية هي عبارة عن بروتينات موجودة بشكل طبيعي في البلازما وتتكون هذه المركبات من مكونات ثانوية وهي C3a,C3b وC4a,C4b ، تلعب هذه البروتينات دورا هاما في الآلية الالتهابية إذ يعمل C3a بتنبيه الخلايا البدينة Mast cells على إفراز الهستامين كما تساعد على انقباض الخلايا الملساء ، أما C3b فهو عبارة عن بروتينات موجودة في البلازما تتحد مع مستقبلات موجودة على البلاعم والعدلات وهذا يحفزها على عملية البلعمة (عثمان وجماعته،2007)

أظهرت الدراسات الداخل جسمية *In vitro* studies والتي أجريت على الفئران إن الإصابة ببكتريا *H. pylori* تحفز شلال المتمم المناعي في مصل الفئران الطبيعية عند تحديث الإصابة بهذه البكتريا فقد وجد إن تحفيز شلال المتمم في المصل يحدث عن طريق بكتريا *H. pylori* خلال المسار الكلاسيكي Classical pathway ، إن تحفيز المتمم المناعي من قبل الجسم يكون نتيجة لوجود مواد غريبة داخلة إلى الجسم و تحفيز استجابة مناعية من اجل تخليص الجسم من هذه البكتريا ، وقد وجد في بداية الإصابة إن مستويات المتممات المناعية ومنها C4, C3 تكون طبيعية في المصل ثم ترتفع تلك المستويات بعد فترة معينة من الإصابة (Sjunnesson *et al.,* 2003).

فيما بينت دراسة أخرى ارتفاع مستويات تلك المتممات المناعية بعد الإصابة ببكتريا *H. pylori* بفترة معينة لكن هذا الارتفاع لا يستمر طويلا إذ يبدأ بالانخفاض تدريجيا مع تقدم السن وهذا قد يعود إلى قابلية تلك البكتريا في إنتاج العديد من الأنزيمات ومنها أنزيم اليوريز والذي يسبب حدوث اعتلال في وظائف الخلايا الكبدية على تصنيع تلك المتممات المناعية وانخفاض مستوياتها في المصل ، إذ إن الخلايا الكبدية هي الخلايا الوحيدة القادرة على تصنيع بروتينات المتممات المناعية في الجسم لذلك فان حدوث أي ضرر في تلك الخلايا كالإصابة ببعض أنواع البكتريا ومنها بكتريا *H. pylori* يقلل مستويات المتممات المناعية في المصل كما يثبط تحفيز المسار الكلاسيكي (Chen *et al.*, 1994) .

13.2. تأثير التدخين في النسيج المعدي والاستجابة المناعية

Effect of smoking on gastric histology and immune response

يعد تدخين السجائر اكبر مشكلة صحية تواجه العالم فبالإضافة إلى تأثيره في جهاز الدوران Circulatory system و الجهاز التنفسي Respiratory system يوصف بأنه عامل الخطورة الأساس في حدوث الأمراض المعدية (Hammadi *et al.*,2009) . يظهر تأثير التدخين في كل أعضاء الجهاز الهضمي ووظائفه إذ ينتهي بحدوث أمراض معدية – معوية شائعة مثل الإصابة بالقرح المعدية Peptic ulcers، قرح الاثنى عشري Duodenal ulcers ، سرطان المعدة Gastric cancer، سرطان الاثنا عشر Duodenal cancer وأمراض أخرى منها الإصابة بمرض يسمى منعكس حامض المرئ - المعدة Gastro esophageal reflex وينتهي هذا المرض بحدوث قرحة المرئ (Massarrat ,2008) . إذ يحدث هذا المرض نتيجة لزيادة تدفق العصير المعدي الحامضي من

المعدة إلى المرئ إذ تبطن المعدة بغشاء مخاطي يحمي بطانتها من الحموضة العالية في حين يكون هذا الغشاء اقل سمكا في أنبوبة المرئ لذلك تعرض بطانة المرئ للحموضة العالية يؤدي إلى تقرح تلك البطانة ،إن زيادة تدفق الحامض إلى المرئ ناتج من إضعاف النيكوتين لعضلات الصمامات الفؤادية للمعدة والواقعة بين المرئ والمعدة (Mitchell,1999).

بينت دراسة وبائية إن التدخين يزيد من حدوث القرح المعدية خاصة تلك القرح الناتجة عن الإصابة ببكتريا *H. pylori* ويعمل ايضا على تقليل فعالية الأدوية المضادة لهذه القرح Anti ulcer drugs لدى الأشخاص المصابين بالقرح المعدية وقرح الاثنى عشر الناتجة عن الإصابة بهذه البكتريا والمدخنين مقارنة مع الأشخاص المصابين بالقرح من غير المدخنين وبالتالي فأن التدخين يزيد من تفاقم ظهور القرح وتأخر شفائها (Parasher & Eastwood,2000) .

تحوي السجائر بالإضافة إلى النيكوتين على أول اوكسيد الكربون (Co) Monoxide carbon ، والذي يعمل على تقليل التنفس الخلوي المايتوكوندير ي لخلايا النسيج المعدي نتيجة لزيادة ارتباط أول اوكسيد الكاربون مع الهيموغلوبين في الدم وبالتالي يزداد موت الخلايا الظهارية للمعدة نتيجة لانخفاض نسبة الأوكسجين الواصل إلى تلك الخلايا في القناة الهضمية ونظرا لاستمرار موت تلك الخلايا سوف تسبب تآكل في الطبقة الظهارية وبالتالي يزداد تقرح بطانة المعدة (Ryter & Otterbein,2004) .

تمتلك المعدة آليات دفاعية تساعدها على الحفاظ على وظائفها وفعاليتها ومنها الإفراز المعدي ، إذ تفرز المعدة الهيدروجين مصحوب بايونات الكلور استجابة لفعالية مضخة البروتين ATPas H/K من الغشاء القمي للخلايا الجدارية ، يعقم هذا الحامض المعدة والقسم العلوي من المسلك المعدي- المعوي كما يحول الببسينوجين إلى ببسين ، كما تمتلك المعدة وسيلة أخرى من الحماية وهو إفراز الكاسترين والسوماتوستاتين إذ تنتج خلايا G المعدية الواقعة في المخاط هرمون الكاسترين Gastrin بينما تفرز خلايا D المعدية المتواجدة في أرجاء المعدة هرمون السوماتوستانين .يتداخل هذان الهرمونان في تعديل الإفراز المعدي وحركية المعدة حيث يقوم هرمون الكاسترين بتنبيه إفراز الحامض بينما يقوم هرمون السوماتوستاسين بكبح هذا الإفراز، كما تفرز المعدة البيكاربونات حيث تقوم كل من البيكاربونات والمخاط بحماية الطبقة المخاطية المعدية من الحوامض التي تسبب قرحة للمعدة (ديفيدسون ،2005)

يعمل التدخين على إضعاف جميع تلك الآليات التي تحمي المعدة ويزيد من ظهور القرح المعدية بين المدخنين لأنه يسبب زيادة في إفراز الحامض من خلال زيادة إفراز هرمون Gastrin في المصل للأشخاص المصابين في نفس الوقت كون هذا الهرمون يحفز الخلايا الجدارية على زيادة إفراز الحامض مع انخفاض معدل إفراز الكربونات الثنائية Bicarbonate secretion إذ تعمل تلك المواد على معادلة الحامض وبالتالي تقلل من تأثيره في المعدة ، إفراز هذا الهرمون نتيجة لتأثير النيكوتين على العقد الودية وجار الودية إذ تعمل هذه العقد على إرسال ايعازات عصبية ناتجة عن التأثر بجرع النيكوتين إلى المعدة رافعة من إفراز هذا الهرمون وبالتالي زيادة إفراز حامض HCl كما تعمل بكتريا *H. pylori* بنفس الآلية السابقة كما ويقلل من إنتاج المخاط الذي يحمي بطانة المعدة Gastric barrier وحدوث تغيرات مورفولوجية في الطبقة المخاطية ، كما توجد مركبات شبيه بالهرمون في الطبقة المخاطية المعدية Gastric mucosal prostaglandins تلعب هذه المركبات دورا هاما في حفظ سلامة الطبقة المخاطية وحمايتها من الضرر في الإنسان والحيوان ، إذ تحفز هذه المواد إنتاج المخاط Mucus المعدي وتعزز من تدفق الدم في الطبقة المخاطية وإفراز المواد القلوية Alkaline من الخلايا غير الجدارية Non parietal cells في المعدة إذ تعمل على معادلة الحامض وبالتالي يقلل من تأثيره في نسيج المعدة ، يكون للتدخين تأثير سلبي من خلال تقليل بناء وإفراز Prostaglandins في الطبقة المخاطية المعدية وبالتالي يقلل من وظيفة الحماية للطبقة المخاطية (Massarrat, 2008).

هنالك تأثير آخر للنيكوتين في الطبقة المعدية تتضمن تقليل دوران عامل النمو الطلائي Epidermal growth factor (هذا العامل يلعب دورا هاما في نمو الخلايا الظهارية للمعدة) كما يزيد من إنتاج الجذور الحرة في الأنسجة الطلائية كما يقلل من فعالية أنزيم Nitric oxide synthase وهو أنزيم له دور مهم في تقليل نشاط Nitric oxide (وهي مادة مؤكسدة) من خلال زيادة فعالية مضادات الأكسدة Anti oxidants فضلا عن انه يقلل من تدفق الدم إلى الخلايا المعدية مما يسرع في موت الخلايا وبالتالي يسرع من ظهور القرح المعدية لدى المدخنين (Ko & Cho,2000).

إذ وجد الباحث (Smit, 2001) بعد قياس نسبة تدفق الدم إلى المنطقة البوابية ومنطقة الكأس في المعدة قد انخفضت إلى 30% خلال فترة التدخين مقارنة مع الأشخاص غير المدخنين ، إن انخفاض نسبة تدفق الدم إلى الطبقة المخاطية بتأثير النيكوتين قد يقلل الوظيفة العازلة للطبقة المخاطية للمعدة.

هنالك جزيئات فعالة حيويا تسمى بالمواد المؤكسدة Oxidants materials تنتج هذه المواد بواسطة عمليات كيميائية تسمى بعمليات الأكسدة 0xidation process داخل الجسم يتم الكشف عن تكوين ووجود هذه المواد في الجسم من قبل مضادات الأكسدة Anti-oxidants ، لكن عندما تتجاوز المواد المؤكسدة مضادات الأكسدة لسبب معين تؤدي إلى حدوث ضرر مباشر في الخلايا وبالتالي تؤدي إلى حدوث تغير في المادة الوراثية وتنتج الطفرات Mutations هذا التغير يؤدي إلى تطور مرض السرطان، واحدة من الخلايا المتأثرة بتلك المواد المؤكسدة هي الخلايا الظهارية للمعدة إذ يزداد معدل استهلاك النيكوتين على زيادة مستويات تلك المواد المؤكسدة من خلال تقليل مضادات الأكسدة في الخلايا المعدية إذ يحوي العصير المعدي على مضادات الأكسدة ومنها فيتامين C في حين تعمل كل من الإصابة ببكتريا *H. pylori* والنيكوتين على تقليل مستويات هذا الفيتامين في العصير المعدي وبالتالي تقل حماية تلك الخلايا من المواد المؤكسدة وتصبح معرضة للإصابة بالسرطان (Goldman,2000).

يعد التدخين عاملاً مضراً بالمعدة كونه يضعف الجهاز المناعي ، إذ يقلل التدخين من الاستجابة المناعية ضد بكتريا *H. pylori* من خلال خفض مستويات الأجسام المضادة في المصل ضد هذه البكتريا إذ لوحظ انخفاض معدلات تلك الأجسام المضادة في دراسة أجريت على مرضى القرح المعدية Gastric ulcers ، لوحظ إن الأجسام المضادة تنخفض لدى المدخنين مقارنة مع غير المدخنين كما يأخذ في الحساب تأثير كمية وأمد النيكوتين التي يتعرض لها الجسم ، إذ يقلل النيكوتين من معدلات الأجسام المضادة IgG, IgM, IgA في العصير المعدي وكذلك في المصل Serum(Koivisto *et al.,*2008).

14.2. تشخيص الإصابة ببكتريا *H. pylori*

:Diagnosis the infection with *H. pylori*

الاختبارات المتوفرة لحد الآن هي الاختبارات المعتمدة على التنظير وتسمى Invasive tests والاختبارات التي لا تعتمد على التنظير وتسمى Non- invasive tests ، و تعتمد كفاءة أي من هذه الاختبارات على الحالة المرضية المشخصة للمريض تشمل هذه الاختبارات :

1- الاختبارات المعتمدة على التنظير Invasive tests:

منها الاختبارات النسيجية Histology test مثل التصبيغ باستخدام صبغة الايوسين والهيماتوكسلين Hematoxylin and Eosin staining والتصبيغ باستخدام صبغة كاما والتصبيغ باستخدام صبغة جيمزا Giemsa staining والاختبارات الخلوية cytology tests مثل اختبار اليوريز السريع Rapid urease testing (RUT) والاختبار باستخدام تقنية تفاعل السلسلة البوليميري polymerase chain Reaction (PCR) واختبار الاستنبات الجرثومي Bacterial culture test.

وتعتمد هذه الاختبارات على استخدام تقنية التنظير التي تتم بإدخال أنبوبة دقيقة تحوي على الضوء وكاميرا دقيقة في نهايته يتم إدخالها عن طريق الفم إلى المعدة و الاثنى عشر ومع استخدام هذه الأداة تمكن الطبيب المشخص من فحص بطانة المعدة والاثنى عشر و المرئ كما يمكنه من أخذ مسحة من تلك الأنسجة وتدعى بالخزعة (biopsy)، أو قد تستخدم أداة التنظير لإزالة أجزاء صغيرة من الأنسجة قد تكون موجودة تعرقل مرور المواد الغذائية (Ramakrishnan&Salinase,2007) .

2- الاختبارات غير المعتمدة على التنظير Non- invasive tests:

وتشمل فحص اليوريا في التنفس The urea breath test (UBT) باستخدام Carbon 13 (C13) أو Carbon 14 (C14) ، فحص المستضد في الخروج stool إذ يتم الكشف عن بكتريا *H. pylori* antigens في الخروج فضلا عن الاختبارات المصلية Serology Tests وتعتمد طريقة التشخيص المصلي على التحري عن الأجسام المضادة المنتجة ضد هذه الجرثومة الموجودة في مصل المريض (Leodolter & Megraud,2001) . وقد تتم عن طريق الفحص بأستخدام تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم Enzyme linked immunosorbent assays (ELISA) أو ما تسمى بتقنية الاليزا ، إذ تمتاز هذه التقنية بكونها عالية الحساسية و التخصص في تحديد الإصابة ببكتريا *H. pylori* في الأشخاص الذين لم يتلقوا العلاج و المصابين ببكتريا *H. pylori* كما تمتازبالدقة و السرعة وسهولة الإجراء (Evans *et al.*,1988).

كما توجد طريقة أخرى للكشف عن هذه البكتريا والتي تسمى بتقنية الانتشارالشعاعي المناعي المفرد Signal Immune Radial Diffusion (SRID) وتتم هذه الطريقة من خلال اخذ عينات دم من الأشخاص المصابين للكشف عن البكتريا عن طريق الأجسام المضادة المتكونة ضد البكتريا في

المصل إذ تعتمد هذه التقنية على حدوث تفاعل بين الأجسام المضادة لتلك البكتريا وبين المستضد الذي يغطى بجزيئات الأجسام المضادة، وبهذا الاختبار يتم الكشف عن وجود أو عدم وجود هذه البكتريا (عثمان وجماعته،2007) .

أجريت عام 1999 دراسة لتقييم حساسية الفحص المصلي Serological Tests المستخدم لتشخيص الإصابة ببكتريا *H. pylori* في الأشخاص المصابين بالسرطان المعدي Carcinoma patients وقد وجد بأن طريقة الفحص المصلي أكثر حساسية لتشخيص الإصابة ببكتريا *H. pylori* بهذا المرض وبنسبة (85.5%) عن بقية الاختبارات الأخرى غير المعتمدة على التنظير(Quieroz *et al.*,1999).

15.2. التمنيع والوقاية Immunization and Prevention:

تعد بكتريا *H. pylori* هي المسبب الرئيسي لأمراض المعدة و الاثني عشري إذ إن الإصابة بهذه البكتريا تؤدي إلى ظهور أعراض القرحة المعدية والمعوية والتي قد تتطور إلى سرطان المعدة و الاثني عشر(Massarrat,2008).

وتجري في الوقت الحاضر العديد من الدراسات على الفئران والأرانب محاولة لتحضير لقاح ضد بكتريا *H. pylori* (Hoffelner *et al.*,2008). ومن خلال الدراسة التي أجريت على الفئران في محاولة لتحضير لقاح ضد بكتريا *H. pylori* حضر لقاح البكتريا مع و بدون المساعدات (ليفاميزول وفايتوهيماكلوتينين و الصمغ العربي) في تمنيع الفئران ضد البكتريا عن طريق الفم. أظهرت النتائج بان اللقاح المكون من البكتريا المقتولة بالفورمالين مع الليفاميزول قد أعطى أفضل النتائج، مما أدى إلى حث تكوين الأجسام المضادة في أمصال كل أفراد هذه المجموعة وبنسبة (100%) مقابل نسبة (67%) في السائل المعدي. فاللقاح كان له أثر كبير في توفير الحماية الكافية ضد البكتريا في الفئران الملقحة مقارنة مع اللقاحات الأخرى ومجموعة السيطرة (صالح،2003). وبما إن طرق انتقال الجرثومة غير معروفة بشكل واضح لحد الآن لذلك فان الحماية من هذه البكتريا صعبة ولكن هناك بعض التوصيات محاولة للوقاية من الإصابة بهذه البكتريا وهي غسل اليدين جيدا بالماء والصابون بعد استخدام الحمام وقبل تناول الطعام ،تناول الأطعمة المغسولة بصورة جيدة والمطبوخة بطريقة صحية ، شرب المياه من مصادر صحية وغير ملوثة (Ramakrishnan&Salinase,2007) .

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

MATERIALS AND METHODES

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

1.3. المواد والأجهزة المستخدمة Materials and Device:

1.1.3. الموادالمستخدمة:

(1-3) المواد المستخدمة

Origin المنشأ	Company اسم الشركة	Material المواد
USA	ACON	العدة التشخيصيــة للبكتريــا *H. pylori* kit
Italy	LTA.s.r.i	العدة التشخيصية للغلوبيولين المناعي IgG kit
Italy	LTA.s.r.i	العدة التشخيصية للغلوبيولين المناعي IgM kit
Europe S.A.	BIOSORURCE	العدة التشخيصية للحركي الخلوي IL-8 kit
Italy	LTA.s.r.i	العدة التشخيصية للجزء المناعي C3complement kit
Italy	LTA.s.r.i	العدة التشخيصية للجزء المناعي C4complement kit

2.1.3. الأجهزة والأدوات المستخدمة:

(2-3) الأجهزة المستخدمة

Origin المنشأ	Company اسم الشركة	Device الأجهزة
U.S.A	Biotteck Washer ELX -50 Rwedeer ELX-800	منظومة الاليزا ELISA
Germany	Hettich	جهاز الطرد المركزي Centrifuge
Japan		عدسة الجواهر Jewelers viewer
Italy	PEAK	هزاز الأطباق المناعية Shaker
Germany	Slamed	ماصات دقيقة بالأحجام التالية Micro pipettes 5, 50, 100, 500 ml
		Appendroff tubes, Plain tubes
		محاقن طبية ،كفوف ،قطن مادة معقمة

2.3. طرائق العمل Methods :

1.2.3. جمع عينات الدراسة Collection of the specimens:

شملت عينات الدراسة (45) شخص من وحدة تنظير الجهاز الهضمي في مستشفى الحسيني التعليمي في محافظة كربلاء خلال الفترة الزمنية من 2010/11/1 ولغاية 2011/4/1 ، إذ تم تقسيم العينات المدروسة بالشكل آلاتي :

أولا: مصابين بالبكتريا مدخنين smoking patients :

تضمنت هذه المجموعة (30) شخص تراوحت أعمارهم بين (20-70) سنة ، تم تقسيم المدخنين إلى ثلاث مجاميع تضمنت المجموعة الأولى المدخنين بقلة (1-10) سيجارة يوميا والتي بلغ عدد أفرادها (7) أشخاص، أما المجموعة الثانية وهم المدخنين بشكل متوسط (10-20) سيجارة يوميا وعددهم (14) شخصاً، و المجموعة الثالثة وهم المدخنين بشدة أكثر من (20) سيجارة يوميا والبالغ عددهم (9) شخصاً اعتمادا على عدد السجائر لكل يوم (Hofbauer *et al.*,1997) . مع الأخذ بالحسبان عمر المدخن وكمية التدخين لكل شخص .

ثانيا:مصابين بالبكتريا غير مدخنين non smoking patients :

تضمنت هذه المجموعة (15) شخص تتراوح أعمارهم بين (20-70) سنة .

ثالثا: مجموعة السيطرة Control group:

شملت هذه المجموعة (16) من الأشخاص الأصحاء ظاهريا إذ تراوحت أعمارهم من (20-60) سنة، الذين لا يعانون من أية أعراض مرضية اعتماداً على التشخيص السريري وسيرة حياتهم الصحية مع الأخذ بالحسبان كونهم مماثلين لأشخاص مرضى قرحة المعدة من حيث التقارب في الفئات العمرية وهذه المجموعة قسمت بدورها إلى مجموعتين (سيطرة موجبة وعددهم 8 أشخاص) و(سيطرة سالبة وعددهم 8 أشخاص أيضا).

* اعتمادا على معيار التدخين قسمت عينات الدراسة إلى مجموعتين مجموعة المدخنين وعددهم 38 شخص ومجموعة سيطرة وعددهم 23 شخص .

2.2.3. سحب عينات الدم Obtaining of blood sampling

تم سحب (5) مل من عينة الدم Blood sample بواسطة محقنه طبية من الدم الوريدي (Venous blood) للأشخاص قيد الدراسة بعد تطهير الجلد بالكحول بنسبة 70% ثم حفظت عينات الدم في أنابيب بلاستيكية Plastic tube ، إذ تركت لمدة 1-2 ساعة تحت درجة حرارة الغرفة لغرض التخثر التام وحدوث التجلط أو الخثرة Gloat وتم فصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي Centrifuge (3000 دورة لمدة 5 دقائق) تم جمع المصل باستخدام Micropipette في أنابيب بلاستيكية Appendroff tubes نظيفة ومعقمة وحفظ في الثلاجة بدرجة (10-)م لحين الاستخدام (Lewise *et al.*,2001).

3.2.3. خزن العينات Samples storing:

حفظت عينات المصل serum samples تحت درجة حرارة (4-)م في أنابيب ابندروف appendroff tubes قسم من المصل استخدم لتحديد الإصابة ببكتريا *H. pylori* وقسم آخر لقياس مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM و المتممات المناعية C3,C4 complements في حين استخدم القسم الأخير منه لتحديد مستوى الانترلوكين IL-8.

4.2.3. جمع البيانات Data collection :

جمعت البيانات التالية من كل شخص وبوبت في الجدول(3-3):

Sample	العينات
Age	العمر
Sex	الجنس
Symptoms	الأعراض
Smoking amount	كمية التدخين
Smoking duration	مدة التدخين
IL-8 concentration	تركيزIL-8
IgM Concentration	تركيزIgM
IgG concentration	تركيز IgG
C3 Concentration	تركيزC3
C4 Concentration	تركيزC4

5.2.3. طريقة عمل العدة التشخيصية لبكتريا *H. pylori*

:procedure of *H. pylori* diagnosis kit

تم تشخيص البكتريا حسب طريقة عدة القياس الموصى بها من قبل شركة ACON المصنعة وكالاتي :

1. وضعت شريحة الاختبار تحت درجة حرارة الغرفة قبل الفتح ، وبعد وصوله إلى درجة حرارة الغرفة تم إزالة شريحة الاختبار من الكيس واستعمالها مباشرة .

2. وضعت شريحة الاختبار على سطح مستوي ونظيف ، حملت القطارة Dropper بصورة عمودية مع نقل ثلاثة قطرات من نموذج المصل Serum تقريبا 100 مايكروليتر إلى الحفرة (s) Well لشريحة الاختبار .

3. تم الحضن تحت درجة حرارة 2-8م بعيدا عن أشعة الشمس لحين ظهور اللون على شكل خط احمر (Red line) أو وردي(Pink line) بعد مرور 10 دقائق من إجراء الاختبار دلالة على وجود الجسم المضاد أما في حالة عدم ظهور الخط في منطقة الاختبار(T) فهذا يدل على عدم وجود الجسم المضاد وبالتالي عدم وجود إصابة . وفي حالة عدم ظهور أي خط ملون في الشريحة هذا يدل على إن حجم العينة المضافة غير كافية أو يكون قد تكونت فقاعات هوائية عند إضافة العينة إلى الشريحة تسبب فشل ظهور اللون لأنها تعيق انتشار المصل Serum داخل الشريحة وارتباط الأجسام المضادة مع المستضد .(Megraud *et al.*, 1989)

6.2.3. مبدأ وطريقة عمل العدة التشخيصية للغلوبيولينات المناعية الكلية وجزئي المتمم

: principle and procedure of IgG , IgM and C3,C4 kits

استخدمت العدة التشخيصية kit من قبل شركة LTA.s.r.i المنتجة لتقدير مستويات كل من الغلوبيولينات المناعية IgG, IgM بالإضافة إلى جزئي المتمم C3,C4 بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد Signal Radial Immune Diffusion ويعتمد مبدئها على تكوين حلقة الترسيب المناعي إذ إن الغلوبيولينات IgG و IgM والمتممات C3 وC4 ستنتشر في هلام الاكاروز Agarose gel الحاوي على الأضداد النوعية بعد إضافة العينات بأحجام متساوية بمقدار (5) مايكروليتر من أمصال الأشخاص

المصابين وأمصال مجموعة السيطرة إلى كل الحفرة Wells الموجودة في الأطباق Plates، تتفاعل هذه الأجسام المضادة أو المتممات مع ذلك الوسط وتكون معقد مناعي Immune-complex بعد الحضن لمدة 72 ساعة تحت درجة حرارة 2-8م إذ يظهر هذا المعقد بشكل حلقة دائرية مرئية حول كل حفرة Well يقاس قطر حلقة الترسيب المناعي المتكونة حول الحفر باستخدام عدسة الجواهر Jewelers Viewer إذ يقابل قطر كل حلقة متكونة حول الحفر Wells تركيز البروتين المفحوص IgG IgM وكذلك تركيز المتممات المناعية C3,C4 وقد تم التعبير عن القيمة بـ ملغم/ ديسي لتر.

واتبعت طريقة العمل حسب تعليمات العدة التشخيصية الموصى بها من قبل الشركة المصنعة وكالاتي :

1. تم إزالة الغطاء من الصفيحة Plate وتركها تحت درجة الغرفة لبضع دقائق للسماح لقطرات الماء المكثف في الحفر Wells أن يتبخر.

2. أضيف5 مايكروليتر من المصل باستخدام الماصة الدقيقة Micropipette إلى كل حفرة من الصفيحة من النموذج المصاب أو نموذج السيطرة بعد تذويبه تحت درجة حرارة الغرفة أيضا ، وتركها لفترة وجيزة ليكتمل امتصاصها وحدوث تفاعل قبل حمل الصفيحة إلى مكان آخر.

3.غطيت الصفيحة بالغطاء بصورة محكمة وتوضع في مكان رطب تحت درجة حرارة (2-8) درجة مئوية ثم تترك في مدة الحضن المطلوبة (72) ساعة ولتسريع وقت التحلل توضع هذه الصفائح في مكان أكثر حرارة تصل إلى (30) م.

4. تم قراءة النتائج بع

د مرور 72 ساعة من الحضن باستخدام العدسة Jewelers viewer لتحديد قطر الحلقة (Ring) المتكونة حول كل حفرة (Well) ومن خلال قطر الحلقة نستدل على تركيز الأجسام المضادة Antibodies والمتممات المناعية Immune complements بوجود ملحق بكل صفيحة kit تحوي على التراكيز(Concentrations)التي تقابل تلك الأقطار (Mancini, 1965).

شكل (3-1) العدة التشخيصية لقياس تركيز الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM والمتممات المناعية C3 و C4

(أ) عدة قياس تركيز المتمم المناعي(C3) ،(ب) عدة قياس تركيز المتمم المناعي (C4)، (ج) عدة قياس تركيز الغوبيولين المناعي (IgG)، (د) عدة قياس تركيز الغوبيولين المناعي (IgM)

7.2.3. مبدأ وطريقة عمل العدة التشخيصية لقياس مستوى IL-8

: principle and procedure of test to estimation IL-8 Levels

تم تقدير مستويات IL-8 المرتبط بتقنية الاليزا ELISA ، الحركي الخلوي IL-8 هو أنزيم الطور الصلدEnzyme Solid phase للتقدير الكمي المناعي الدقيق (المعايرة الدقيقة) Microtiterplate إذ تستخدم الأجسام المضادة وحيدة النسيلة مباشرة ضد محددة مستضدية معينة للحركي الخلوي IL-8، ترتبط العينات مع الأجسام المضادة المغلفة لسطح الحفر Wells إذ تحتوي الصفيحة على 96 حفرة Wells كل منها مغطى بالمستضد النوعي Specific antigen المرتبط بالسطح الصلد (Solid phase) للجدار الداخلي، هذا الاختبار يعتمد على مبدأ عمل إضافة النموذج Sample المراد تحديد وجود الضد النوعي سيؤدي إلى التصاقه بالجدار الداخلي ، بعدها تغسل الحفر باستخدام محلول الغسل Working wash solution الذي سيؤدي إلى إزالة الجزء غير المرتبط من النموذج أما إضافة محلول الارتباط Revelation solution سيؤدي إلى ارتباط النموذج مناعيا مع تلك العوامل مكون ما يسمى معقد الشطيرة Sandwich complex والذي يتكون من (MAb1- Human IL-8-MAb2-HRP) . بعد فترة الحضن ،غسلت الحفر مجددا لإزالة محلول الارتباط غير المقترن تتبعها خطوة إضافة المادة الأساس Substrate إلى الحفر والتي تؤدي بتفاعلها مع محلول الارتباط إلى ظهور كاشف لوني والذي يظهر بعد الإضافة والحضن . يتم إيقاف التفاعل بإضافة محلول التوقيف Stop solution إذ يؤدي هذا المحلول إلى إيقاف التفاعل وتغيير اللون . بعدها يتم قياس تركيزIL-8 على الطول الموجي 450 - 460 nm) (nm ، حيث تتناسب شدة اللون الظاهر طرديا مع كمية العامل المراد قياس تركيزه.

1.7.2.3. تحضيرالكواشف reagents preparation:

1. المحلول القياسي Calibrators :حضر بإضافة المحلول القياسي Calibrators مع 1مل من الماء المقطر Distilled water .

2. محلول السيطرة Controls: خفف بإضافة محلول السيطرة Controls مع 1مل من الماء المقطر Distilled water.

3. محلول تخفيف العينة Specimen diluents : خففت العينة بإضافة ما موجود في العبوة vial إلى 1 مل من الماء المقطرDistilled water .

4. محلول الغسل Working wash solution: حضر محلول الغسل Working wash solution بإضافة 199 مل من الماء المقطر إلى 10 مل (عبوة واحدة vial) من Working wash solution بالتخفيف إلى (200x) باستخدام المازج Magnetic stirrer للخلط أو التجانس ويكون استعماله آنيا.

5. محلول الارتباط Revelation solution: حضر بإضافة 0.2 مل من Chromogen(TMB) إلى 6 مل (عبوة واحدة vial) من المادة الأساس الدارئة Substrate buffer والمتكونة من (بيروكسيد الهيدروجين الذائب في دارئ acetate /citrate buffer) .

2.7.2.3. طريقة عمل الانترلوكين- 8

procedure IL-8:

1. تم تحضير كل الكواشف ووضعت على مكان نظيف تحت درجة حرارة الغرفة.

2. ثبتت الصفيحة Strips على مكان مستوي.

3. أضيف 100 مايكروليتر باستخدام الماصة الدقيقة Micropipette من دارئ الحضن Incubation buffer إلى كل حفرة Well .

4. أضيف 100 مايكروليتر من المحلول القياسي Calibrators، محلول السيطرة Control، العينة Sample إلى كل الحفر Wells.

5. أضيف 50 مايكروليتر من محلول الاقتران Anti-IL-8HRP conjugate إلى كل حفرة Wells.

6. حضنت لمدة 2 ساعة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الأطباق المناعية Shaker عند rpm700 ±100 rpm

7. تم إزالة السائل الزائد من كل حفرة .

8. غسلت الصفيحة ثلاثة مرات خلال :

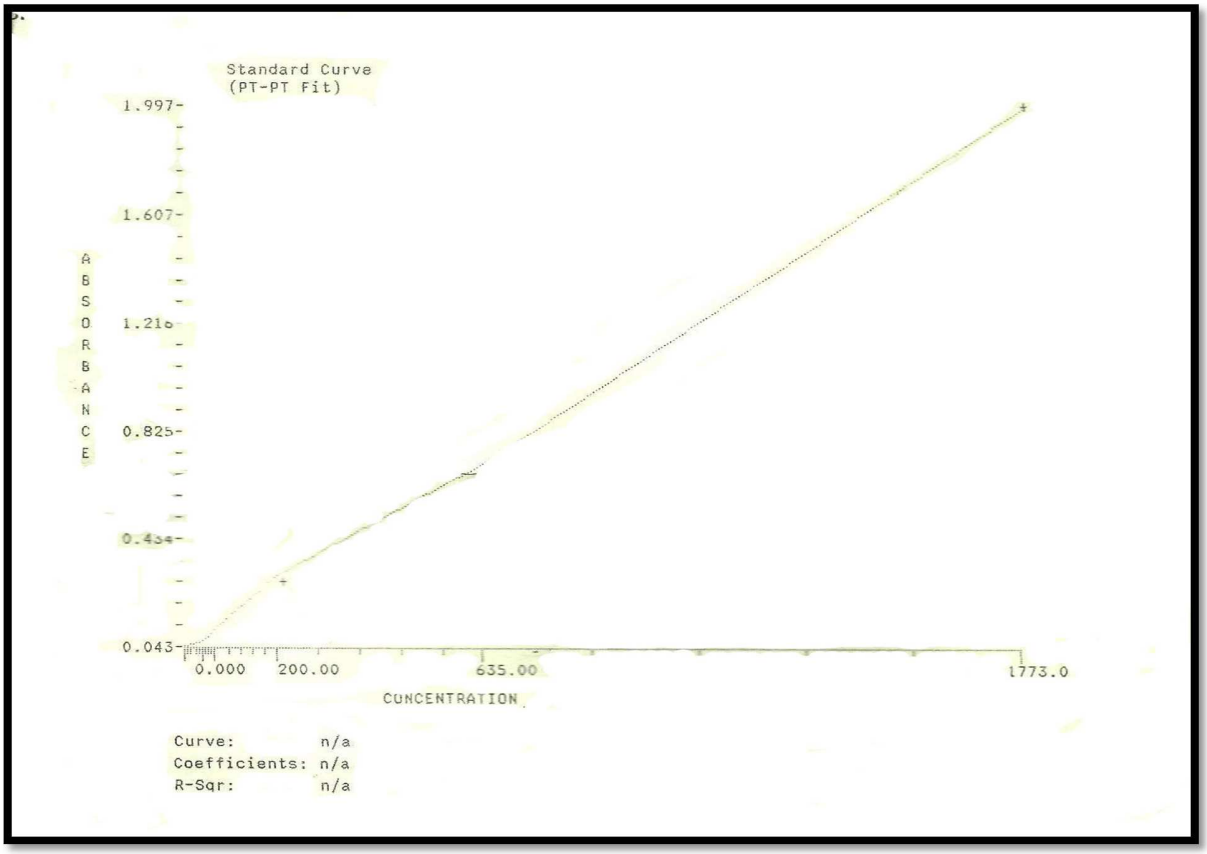
- أضيف 0.4 مل من محلول الغسل إلى كل حفرة .
- إزالة كل المكونات من الحفر.

9. أضيف 200 مايكروليتر من محلول الاقتران المحضر حديثا إلى كل حفرة لمدة 15 دقيقة متبوع بغسل الحفر.

10. حضنت الصفيحة لمدة 30 دقيقة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الأطباق المناعية Shaker عند rpm700 ±100 rpm بعيدا عن ضوء الشمس.

11. أضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقيف Stop solution إلى كل حفرة.

12. قرأ طيف ا الامتصاصية عند طول موجي (450 nmإلى460 nm) (Tilg, 1992) .



الشكل(3-2)المنحني القياسي لتركيز وامتصاصية الانترلوكين IL-8

التحليل الإحصائي:

تم تحليل النتائج إحصائيا ومقارنة المتوسطات باستعمال اختبار باتجاه واحد test (A.N.O.V) one way test وكذلك اختبار أقل فرق معنوي .L.S.D Least Significant Difference على مستوي احتمال 0.05 حسب (الراوي وخلف الله ، 1980) .

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

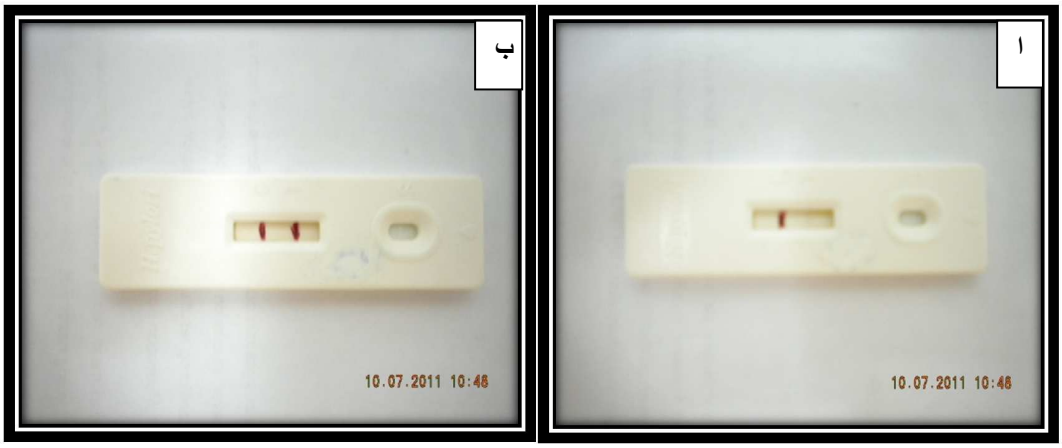
RESULTS AND DISCUSSION

النتائج والمناقشة

Results and Discussion

1.4. العدة التشخيصية للإصابة ببكتريا *H. pylori* :

يعتمد هذا الاختبار على تحديد الأجسام المضادة للبكتريا *H. pylori* Antibodies في المصل Serum .إذ تتمركز الأجسام المضادة للإنسان Human anti-bodies الموجودة في العينة المضافة إلى وسيلة الاختبار في منطقة خط الاختبار(T) إذ تحوي على المستضدات البكتيرية Bacterial antigens التي تكون معطلة (مجمدة) ، بعد إضافة عينة المصل Specimen إلى الحفرة Well لشريحة الاختبار سوف تتفاعل تلك الأجسام المضادة مع مستضد *H. pylori* إذ يصبح المستضد مغلف بتلك الجزيئات في كل حفرة Well بعد ذلك ينتشر هذا الخليط Mixtureعلى طول منطقة الاختبار حتى تصل إلى منطقة خط الاختبار (S) فإذا احتوت العينة المضافة على الأجسام المضادة لبكتريا *H. pylori* يؤدي إلى ظهور لون أحمر أو وردي في منطقة خط الاختبار (S) وهذا يدل على إن النتيجة موجبة Positive result أما عدم ظهور اللون فيدل على النتيجة السالبة Negative result ، في حين يظهر اللون الأحمر دوما في منطقة خط الاختبار(T) وتعرف هذه المنطقة بمنطقة السيطرة كما في الشكل (3-1). ومن خلال ما أظهرته نتائج الاختبار تبعا إلى حصول إصابة أو عدم حصولها فقد تم تقسيم عينات الدراسة إلى 45 شخص مصاب و16 شخص غير مصاب .



شكل (4-1)العدة التشخيصية للبكتريا

(ا) تشخيص سالب النتيجة (ب)تشخيص موجب النتيجة

2.4. مستويات الغلوبيولينات المناعية الكلية IgG وIgM لدى المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*:

1.2.4. علاقة مستويات الغلوبيولينات المناعية الكلية IgG وIgM مع عمر المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*:

1.1.2.4. مستوى الغلوبيولين المناعي الكلي IgG :

أظهرت النتائج باستخدام الانتشار المناعي المفرد Signal Radial Immune Diffusion (SRID) لقياس تركيز الغلوبيولينات المناعية الكلية في المصل إن هنالك انخفاضاً معنوياً ($P< 0.05$) في تر كيز الغلوبيولين المناعي الكلي IgG لدى الفئات العمرية (61-70)،(51-60)،(41-50) سنة وقد بلغ 753.76 ملغم / د.لتر ، 559.01 ملغم / د.لتر ، 430.94 ملغم / د.لتر على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة والذي بلغ متوسط الغلوبيولين المناعي لديهم 1026.89 ملغم / د.لتر، في حين كان الانخفاض غير معنوي في مستويات الغلوبيولين المناعي الكلي من نوع IgG في المصل لدى الفئة

العمرية (20-30) سنة إذ بلغ معدل مستواه 914.14 ملغم / د.لتر وكذلك لدى الفئة العمرية (31-40) سنة إذ بلغ معدل مستواه 861.04 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الجدول (4-1).

جدول (4-1): مستوى الغلوبيولين المناعي IgG لدى مجموعة السيطرة والمصابين ببكتريا *H. pylori* تبعا إلى العمر.

المجموعة		مستوى IgG (ملغم / د.لتر) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		16	1026.89±105.66 A	421.60	1940.20
المصابون	30-20 سنة	14	914.14±28.71 A B	743.10	1205.90
	40-31 سنة	9	861.04 ± 46.23 AB	560.00	1082.30
	50-41 سنة	7	753.76± 21.43 BC	674.10	850.90
	60-51 سنة	10	559.01±35.29 CD	392.70	778.40
	70-61 سنة	5	430.94± 51.79 D	282.80	575.00
	المجموع الكلي	61	819.65±38.63	282.80	1940.20

* تدل الحروف المتشابهة بين متوسطي مجموعتين عدم وجود فرق معنوي بينهما أما الحروف غير المتشابهة فتدل على وجود فرق معنوي بين المجموعتين.

2.1.2.4. مستوى الغلوبيولين المناعي IgM :

أوضحت نتائج الاختبار في جدول (4-2) لقياس مستوى IgM المناعي الكلي لدى مجاميع المصابين إن متوسط هذا الغلوبيولين المناعي قد بلغ 125.54ملغم / د.لتر لدى الفئة العمرية (20-30) سنة ، فـي حين بلغ متوسط الغلوبيولين المناعي الكلي IgM لـدى الفئـة العمرية (31-40) سنة 105.50 ملغم / د.لتر، وبلـغ عنـد الفئة العمرية (41-50) سنة 76.84 ملغم / د.لتر، ويأخذ تركيز IgM بالانخفاض تدريجيا حتى يبلغ لدى الفئة العمرية (51-60) 44.55 ملغم / د.لتر وعند الفئة -70) (61 سنة 29.94 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة والذي بلغ لديهم متوسط الغلوبيولين المناعي IgM 113.55 ملغم / د.لتر مع وجود فرق معنوي ($P< 0.05$) بين جميع الفئات المدروسة وبين مجموعة السيطرة .

جدول (4-2): مستوى الغلوبيولين المناعي IgM لدى مجموعة السيطرة والمصابين ببكتريا *H. pylori* تبعا إلى العمر.

المجموعة		مستوى IgM (ملغم / د.لتر) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		16	113.55±5.60 A	71.80	145.30
المصابون	30-20 سنة	14	125.54± 2.89 B	101.00	140.00
	40-31 سنة	9	105.50±6.24 C	76.40	133.80
	50-41 سنة	7	76.84 ±5.78 D	58.20	101.20
	60-51 سنة	10	44.55± 3.22 EF	29.90	58.20
	70-61 سنة	5	29.94±2.64 F	22.50	37.50
	المجموع الكلي	61	92.74±4.75	22.50	145.30

تشير هذه النتائج إلى إن متوسطات كل من الأجسام المضادة من نوع IgG وIgM للمجاميع المختبرة تكون مرتفعة في بداية الإصابة وعند مراحل عمرية غير متقدمة ثم تبدأ بالانخفاض تدريجيا مع تقدم العمر مقارنة مع مجموعة السيطرة . توافقت نتائج هذه الدراسة مع Nwodo وجماعته (2009) والذي بين وجود اختلاف معنوي في مستويات الأجسام المضادة IgG وIgM باختلاف الفئات العمرية لمرضى القرح المعدية والمصابين ببكتريا *H. pylori* ، إذ أظهرت نتائجه بدأ ارتفاع مستويات تلك الغلوبيولينات المناعية ضمن الفئات العمرية ما بين (20-30) سنة حتى تصل إلى أعلى مستوياتها ضمن الفئة العمرية (31-40) سنة ثم تبدأ بالانخفاض بعد سن 40 سنة مقارنة مع مجموعة السيطرة.

كما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل إليه Rosenstock وجماعته (2000) والذي بين ارتفاع مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM في المصل لدى الأشخاص غير المتقدمين في العمر إذ ترتفع مستويات الأجسام المضادة بعد فترة وجيزة من الإصابة كتحفيز للجهاز المناعي ، ومع التقدم بالسن تنخفض مستويات تلك الأجسام المضادة تدريجيا خاصة بعد سن 40 سنة وهذا ما أظهرته نتائجه وقد بين إن هذا الانخفاض يدل على قدم الإصابة بهذه البكتريا .

كما يمكن أن يعزى قلة تركيز الغلوبيولينات المناعية في أمصال مرضى القرح المعدية والمسنين إلى قلة إفراز الحامض والكاسترين في المعدة مع تقدم العمر حيث تلعب هذه المركبات دورا كبيرا في إفراز البروتينات المصلية اذ توجد علاقة طردية بين قلة تركيز الغلوبيولينات وقلة إفراز الكاسترين (Chopra & May,1989).

فيما ارجع سبب زيادة عدد المسنين والمصابين بالقرح المعدية والحاملين لبكتريا *H. pylori* بتقدم العمر إلى انخفاض مستويات الغلوبيولينات المناعية بعد التقدم بالعمر والتي تعمل هذه الغلوبيولينات كخطوط دفاع في الجسم ضد هذه البكتريا (Graham *et al.*,1991)، كما وإن الاستجابة ضد هذه البكتريا عن طريق الغلوبيولينات المناعية في الجسم يكون نادراً لدى كبار السن بسبب تضائل نسبها في المصل (Xia & Talley, 1997) .

وفي دراسة أجريت خارج جسم الإنسان لوحظ ارتفاع مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG, IgM في مصل الفئران وقد فسر سبب الارتفاع في بداية الإصابة من خلال دور الخلايا التائية المساعدة T-helper (Th cells) حيث تتحفز هذه الخلايا بفعل الإصابة والتي تلعب

دورا كبير في تحفيز الاستجابة المناعية المكتسبة من خلال زيادة إنتاج الأجسام المضادة وكذلك تحفز استجابة عوامل مناعية أخرى مثل الانترلوكينات (Fiona, & Richard,2001).

وفي دراسة أخرى أجريت على الفئران أيضا فسر فيها سبب الارتفاع في معدلات الغلوبيولينات المناعية IgG, IgM في المصل وفي بداية الإصابة إلى دور الاسواط التي تمتلكها تلك البكتريا بعد حدوث اتصال بين تلك البكتريا وبين الخلايا المعدية . ووجد أن احد مكونات تلك الاسواط وهو Flagellin–A والذي يعد كمستضد مهم ويسبب عند ارتباطه مع خلايا الجسم تحفيز إنتاج تلك الغلوبيولينات المناعية IgG وIgM في المصل (Ji *et al.*, 2005). بينما تناقضت النتائج المسجلة من خلال هذه الدراسة مع آخرون منهم Meijer وجماعته (1997) والذي بينوا تزايد معدل إنتاج الأجسام المضادة مع العمر . فيما بين Culter وجماعته (1993) إن الأجسام المضادة تزداد مستوياتها في المصل مع العمر بنسبة 1% كل سنة.

2.2.4. علاقة التدخين بمستويات الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM:

1.2.2.4. مستوى الغلوبيولين المناعي IgG وعلاقته بكمية التدخين :

أظهرت نتائج الاختبار انخفاض تركيز الغلوبيولين المناعي الكلي IgG في أمصال المدخنين مقارنة بمجموعة السيطرة إذ بلغ تركيز IgG لدى المدخنين بقلة 745.44 ملغم / د.لتر ، ولدى متوسطي التدخين 662.33 ملغم / د.لتر ، أما المدخنين بشدة فقد بلغ لديهم متوسط تركيز IgG إلى 695.26 ملغم / د.لتر مع ظهور فرق معنوي عالي ($P>0.05$) بين المدخنين بقلة وبين متوسطي التدخين وكذلك المدخنين بشدة مقارنة بمجموعة السيطرة والتي بلغ معدل تركيز الغلوبيولين المناعي IgG لديهم في المصل 1044.33ملغم / د.لتر كما في الجدول (4-3)

جدول (4-3) : مستوى الغلوبيولين المناعي IgG لدى مجموعة السيطرة والمدخنين .

المجموعة		مستوى IgG (ملغم / د.لتر) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	أقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		23	1044.33±66.84 A	743.10	1940.20
المدخنون	مدخن قليل	5	745.44 ±91.54 BCD	392.70	925.70
	مدخن متوسط	21	662.33±43.86 CD	282.80	964.00
	مدخن بشدة	12	695.26±50.03 D	451.10	925.70
	المجموع الكلي	61	819.65±38.63	282.80	1940.20

2.2.2.4. مستوى الغلوبيولين المناعي IgM وعلاقته بكمية التدخين :

أوجدت النتائج في جدول (4-4) ظهور انخفاض معنوي بين المدخنين بشكل متوسط والمدخنين بشدة وبين مجموعة السيطرة إذ بلغ معدل تركيز الغلوبيولين IgM الكلي لدى متوسطي التدخين 78.20ملغم / د.لتر أما لدى المدخنين بشدة فقد بلغ 76.33 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة، في الوقت الذي انخفض فيه معدل تركيز الغلوبيولين الكلي IgM بشكل غير معنوي لدى المدخنين بقلة 109.74 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة والذي بلغ لديهم تركيز IgM 110.87 ملغم / د.لتر.

جدول (4-4) : مستوى الغلوبيولين المناعي IgM لدى مجموعة السيطرة والمدخنين .

المجموعة		مستوى IgM (ملغم /د. لتر) في المصل			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	أقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		23	110.87± 4.99 A	58.20	145.30
المدخنون	مدخن قليل	5	109.74±4.99 ABC	49.70	133.80
	مدخن متوسط	21	78.20±9.11 BC	22.50	139.50
	مدخن بشدة	12	76.33 ±10.19 C	37.50	132.50
	المجموع الكلي	61	92.74±4.75	22.50	145.30

يعد التدخين عاملاً ضاراً بالقناة الهضمية ومنها المعدة كونه يضعف الجهاز المناعي (Bateson, 1993) ، فقد أظهرت النتائج خارج الجسم إن تعريض الجرذان والفئران إلى كميات زائدة من دخان السجائر بمقدار1 ملغم لكل كغم ولمدة ثلاثين يوما يؤدي إلى انخفاض مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG وIgM في المصل مقارنة بمجموعة السيطرة وقد يعزى ذلك إلى تأثير النيكوتين في الاستجابة المناعية للخلايا التائية T cells إذ تؤدي الكمية الزائدة من النيكوتين إلى تقليل نمو وانقسام الخلايا التائية Proliferation T cells فيؤدي إلى خفض إنتاج الغلوبيولينات المناعية IgG, IgM في المصل ، كما وجد إن تعرض تلك الحيوانات المختبرة إلى النيكوتين يحفز فعالية الإنزيمات Phoshpolipase و Tyrosin وKinase التي تعمل هذه الأنزيمات على تقليل إنتاج الخلايا التائية T cells(Kalra *et al*., 2000) .

3.2.4.علاقة الإصابة ببكتريا *H. pylori* والتدخين في مستويات الغلوبيولينات المناعية IgG وIgM :

1.3.2.4. مستويات الغلوبيولين المناعي IgG وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين:

تشير النتائج في الجدول (4-5) والتي سجلت في الدراسة الحالية إلى وجود اختلافات في تركيز الغلوبيولين المناعي الكلي IgG في المصل بين مجموعة (المصابين- غير المدخنين) والذي بلغ معدل تركيز الغلوبيولين المناعي IgG لديهم 909.27 ملغم / د.لتر وبين مجموعة السيطرة (غير المصابين- غير المدخنين) والذي بلغ معدل تركيز الغلوبيولين المناعي IgG لديهم 1290.58ملغم / د.لتر مع وجود دالة إحصائية بين المجموعتين ($P< 0.05$).في الوقت الذي جرت فيه مقارنة بين مجموعة (المصابين- المدخنين) ومجموعة السيطرة (غير المصابين- المدخنين) إذ بلغ معدل تركيزه لدى مجموعة المدخنين المصابين 672.22 ملغم / د.لتر بينما كان معدل تركيزه لدى مجموعة السيطرة 763.21ملغم / د.لتر لكن هذا الاختلاف لم يصاحبه ظهور فرق معنوي بين المجموعتين.

جدول (4-5) : مستويات الغلوبيولين المناعي IgG تبعا إلى الإصابة والتدخين .

المجاميع	العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مصاب- مدخن	30	672.22±34.86 A	282.80	965.10
مصاب- غير مدخن	15	909.27±31.27 B	421.60	925.70
غير مصاب - مدخن (سيطرة)	8	763.21±64.16 AB	743.10	1205.90
غير مصاب - غير مدخن (سيطرة)	8	1290.58±154.47 C	850.90	1940.20
المجموع الكلي	61	819.65±38.63	282.80	1940.20

2.3.2.4. مستويات الغلوبيولين المناعي IgM وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين:

من خلال ما أظهرته نتائج الجدول(4-6) كان هناك انخفاض في مستوى تركيز الغلوبيولين المناعي IgM في أمصال المصابين المدخنين إذ بلغ معدل تركيزه لدى مجموعة المصابين المدخنين 78.33ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة(غير المصابين- المدخنين) والذي بلغ معدل تركيزه لديهم 97.45 ملغم / د.لتر مع عدم ظهور فرق معنوي بين المجموعتين، كما ارتفع مستوى الغلوبيولين المناعي الكلي IgM لدى مجموعة السيطرة (غير مصابين- غير مدخنين) ليبلغ 129.61 ملغم / د.لتر بينما انخفض لدى مجموعة المصابين- غير المدخنين ليبلغ 100.85 ملغم / د.لتر مع عدم وجود فرق معنوي بين المجموعتين .

جدول(4-6): مستويات الغلوبيولين المناعي IgM تبعا إلى الإصابة والتدخين.

المجاميع	العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مصاب - مدخن	30	78.33 ±7.55 A	22.50	139.50
مصاب - غير مدخن	15	100.85±6.45 B	58.20	140.00
غير مصاب –مدخن (سيطرة)	8	97.45±6.91 AB	71.80	128.10
غير مصاب –غير مدخن (سيطرة)	8	129.61±3.56 B	115.80	145.30
المجموع الكلي	61	92.73±4.74	22.50	145.30

من خلال ملاحظة النتائج نجد إن معدل تركيز كل من الغلوبيولين المناعي IgG وIgM للمدخنين والمصابين قد انخفضت قياسا بمجموعة السيطرة (الأصحاء - المدخنين) وان كان هذا الانخفاض غير معنوي بينما كان هذا الانخفاض معنويا بين غير المدخنين المصابين و بين مجموعة السيطرة (الأصحاء - المدخنين) وهذا يؤكد إن كل من الإصابة والتدخين قد كان لهما دورا هاما في تقليل تركيز هذه الغلوبيولينات المناعية إلى هذا المستوى.

جاءت نتائج الدراسة الحالية مع Koivisto وجماعته (2008) إذ بين إن التدخين يسبب تقليل الاستجابة المناعية ضد بكتريا *H. pylori* من خلال تقليل مستويات الأجسام المضادة في المصل serum ضد هذه البكتريا حيث لوحظ انخفاض معدلات تلك الأجسام المضادة في دراسة أخرى أجريت على مرضى القرح المعدية Gastric ulcers مع وجود فرق معنوي ، إذ لوحظ إن الأجسام المضادة تنخفض لدى المدخنين مقارنة مع غير المدخنين كما يأخذ في الحساب تأثير كمية النيكوتين التي يتعرض لها .

أما ما أظهرته نتائج هذه الدراسة من وجود انخفاض في معدل تركيز الغلوبيولينات المناعية لدى المصابين غير المدخنين مقارنة مع مجموعة السيطرة (غير المدخنين وغير المصابين) فهذا يدل على التأثير الواضح للإصابة ببكتريا *H. pylori* ودورها في تقليل مستويات الغلوبيولينات المناعية في المصل اتفقت هذه النتائج مع ما توصل إليه Chou وجماعته (2000) والذي بين وجود انخفاض في مستويات الغلوبيولينات المناعية لدى المصابين بهذه البكتريا، وربما يعود السبب في انخفاض البروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين والكاما كلوبيولين في المصل لمرضى القرح المعدية إلى انخفاض معدلات تخليق البروتينات في الكبد أو انخفاض معدلات هدمها في الجسم أو الاثنان معاً (Coles,1986)

وقد يعزى أيضا سبب تناقص مستوى البروتينات المناعية لدى مرضى القرح المعدية إلى توسع الطيات المعدية ونقصان البروتين في القناة الهضمية (Wolfsen e*t al.*,1993 ; Yamada e*t al.*,1997) . وقد اتفقت هذه النتيجة مع ما أشار إليه Al-Muhammadi وجماعته (2003) إذ فسر إن السبب في انخفاض بروتينات المصل في مرضى القرحة المعدية يعود إلى ذرف البروتين من خلال منطقة الإصابة أو النسيج الملتهب في القناة المعدية .

3.4. مستويات الحركي الخلوي IL-8 لدى المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori* :

1.3.4. علاقة مستويات الحركي الخلوي IL-8 مع عمر المدخنين المصابين ببكتريا *H. pylori*:

أظهرت نتائج الاختبار في جدول (4-7) لقياس تركيز IL-8 في المصل باستخدام تقنية الاليزا لحساب تركيزه في المصل عن وجود ارتفاعاً طردياً واضحاً في مستوى IL-8 في أمصال الأشخاص المصابين وبتقدم الفئات العمرية إذ بلغ مستواه 62.71 ، 66.11 ، 71.43، 76.80 ، 80.20 بيكو غرام / مل ولجميع الفئات العمرية سنة على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة والبالغ معدل مستواه 18.25 بيكو غرام / مل مع ظهور فرق معنوي ($P< 0.05$) بين جميع الفئات العمرية وبين مجموعة السيطرة .

جدول (4-7) : مستوى الحركي الخلوي IL-8 لدى مجموعة السيطرة والمصابين ببكتريا *H. pylori* حسب الفئات العمرية.

المجموعة		مستوى IL-8 (بيكو غرام / مل) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	أقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		16	18.25± 0.86 A	12.00	24.00
المصابون	20- 30 سنة	14	62.71±3.70 BC	46.00	98.00
	31- 40 سنة	9	66.11 ± 1.66 CD	59.00	73.00
	41- 50 سنة	7	71.43±2.68 DEF	64.00	85.00
	51- 60 سنة	10	76.80±2.96 EF	62.00	91.00
	61- 70 سنة	5	80.20±4.87 F	70.00	97.00
	المجموع الكلي	61	56.30±3.21	12.00	98.00

يلاحظ من الجدول (4-7) بان تركيزIL-8 بدأ بالارتفاع تدريجيا مع العمر مع ظهور فروق معنوية واضحة بين الفئات العمرية المتقدمة في السن وبين مجموعة السيطرة ، وكون IL-8 هو مادة التهابية أولية Pro-inflammatory فيظهر تأثيره واضحا لدى تلك الفئات في زيادة ظهور القرح المعدية. وقد جد Crabtree وجماعته (1995) إن بدأ ارتفاع مستويات IL-8 في المصل مع بداية الإصابة ببكتريا *H. pylori* وفي مراحل غير متقدمة من العمر يعود إلى إن بعض سلالات هذه البكتريا تنتج ذيفانات بكتيرية من نوع cag-A toxin وToxinvag تعمل هذه الذيفانات على حدوث التهابات معدية تحفز تلك الالتهابات على زيادة إنتاج IL-8 كجاذب للخلايا العدلة إلى تلك الأنسجة المتضررة في حين لوحظ انخفاض مستويات IL-8 في أمصال الأشخاص المصابين بالسلالات البكتيرية غير المنتجة لهذه الأنواع من الذيفانات.

كما إن جزيئة Adherence اللاصقة لها دور في تحفيز إفراز IL-8 في المصل إذ تعد هذه الجزيئة احد عوامل الفوعة لهذه البكتريا وكمستضداً مناعياً هاماً عند دخولها للجسم وعند التصاقها بالخلايا المعدية Gastric cells إذ تستحث خلايا البلاعم الكبيرة على زيادة إفراز IL-8 في المصل (Fisher *et al.*, 1999).

استنتج Perez-Perez و Portal-Celhay (2006) بأن الجهاز المناعي يتحسس لوجود البكتريا عن طريق مستقبلات خاصة تسمى Toll- like- receptors (TLRs) توجد تلك المستقبلات على سطح بعض الخلايا المناعية والتي تسمى Antigen presenting cells منها الخلايا الوحيدة Monocytes فعند حدوث إصابة بالبكتريا ومنها الإصابة ببكتريا *H. pylori* تعمل تلك المستقبلات على زيادة إطلاق السايتوكينات ومنها عامل التنخر الورمي و IL-8 كجاذب للخلايا البيضاء بشكل موضعي (في المعدة) وفي المصل أيضا.بينما ارتفاع IL-8 في المصل يعود إلى إنتاج مواد مستضدة Antigenic Substances من قبل هذه البكتريا مثل إنتاج إنزيم اليوريز Urease و Lipopolyscharides (LPS) تسبب هذه المواد التهاب لبطانة المعدة تستحث تلك المواد استجابة الجهاز المناعي إذ ترتفع مستويات العديد من الخلايا المناعية وانجذابها نحو منطقة الالتهاب ومن تلك الخلايا هي الخلايا التائية T cells والخلايا البلعمية phagocytic cells مثل (Macrophage وPlasma cells) كما وتعمل تلك المواد على تحفيز تلك الخلايا على رفع إنتاج IL-8 (Aihara *et al.*, 1997) .

ارجع سبب ارتفاع مستويات IL-8 لدى كبار السن غير الأصحاء إلى إن الخلايا البلعمية الكبيرة Macrophage والخلايا التائية T cells ترتفع بشكل معنوي في المصل لدى البالغين والمصابين ببكتريا *H. pylori* إذ تؤدي هذه الخلايا دورا هاما في حماية الجسم من المواد الغازية لكنها في الوقت نفسه تساهم في تطور الالتهابات المعدية الناتجة عند الإصابة بهذه البكتريا من خلال دورها في تعزيز إنتاج IL-8 والذي يعد عاملا التهابيا Pro-inflammatory إذ تستحث الإصابة ببكتريا *H. pylori* زيادة إنتاج البلاعم الكبيرة من نخاع العظم وهذه الخلايا تعمل بدورها على زيادة إنتاج IL-8 في الجسم ومنها زيادته في المصل ، في حين وجد إن مستويات تلك الخلايا تكون معتدلة لدى كبار السن غير المصابين (Gordon,2003; Krauss-Etschmann *et al.*, 2005).

ففي دراسة أخرى خارج جسم الإنسان أجريت على الفئران وجد Yoshida وجماعته (1993) إن إيقاف نشاط الخلايا البلعمية يقلل من حدة الالتهاب المعدي الناتج عن الإصابة بهذه البكتريا .

2.3.4. مستوى الحركي الخلوي IL-8 وعلاقته بكمية التدخين :

تبين نتائج الجدول (4-8) عن وجود ارتفاع معنوي ($P< 0.05$) في معدلات تركيز IL-8 لدى مجموعتي المدخنين بشكل متوسط والمدخنين بشدة إذ بلغ مستواه 63.67 بيكو غرام / مل و 69.08 بيكو غرام / مل على التوالي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة والبالغ معدل مستويات IL-8 لديهم 44.83 بيكو غرام / مل فيما كان الارتفاع ذو دلالة غير معنوية بالنسبة إلى مجموعة المدخنين بقلة مقارنة مع مجموعة السيطرة إذ بلغ معدل تركيزه عند تلك المجموعتين 47.40 بيكو غرام / مل و 44.83 بيكو غرام / مل على التوالي .

جدول(4-8) : مستوى الحركي الخلوي IL-8 في المصل لدى مجموعة السيطرة والمدخنين.

المجموعة		مستوى IL-8 (بيكو غرام / مل) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		23	44.83±4.69 A	12.00	70.00
المدخنون	مدخن قليل	5	47.40±11.61 ABC	18.00	68.00
	مدخن متوسط	21	63.67±4.41 BC	19.00	97.00
	مدخن بشدة	12	69.08±8.35 C	20.00	98.00
	المجموع الكلي	61	56.29±3.21	12.00	98.00

أوضحت نتائج الدراسة الحالية إن هناك ارتفاع في معدلات IL-8 لدى جميع المجاميع المختبرة مقارنة مع مجموعة السيطرة وان كان هذا الارتفاع غير معنوي بين المدخنين بقلة وبين مجموعة السيطرة بينما كان هذا الارتفاع معنوي بين المدخنين بشكل متوسط والمدخنين بشدة وبين مجموعة السيطرة وهذا يبلور دور التدخين في رفع الحالة الالتهابية من خلال زيادة الحركي الخلوي IL-8.

وهذا يتفق مع ما توصل إليه Shimoyama وجماعته (2001) إذ فسروا سبب ارتفاع معدل تركيز IL-8 في أمصال المدخنين ، كون دخان السجائر يحتوي على تراكيز عالية من المواد الالتهابية Inflammatory mediators تسمى تلك المواد Reactive oxygen species (ROS) ومنها المواد فوق المؤكسدة Super oxidative mediators والجذور الحرة Free radicals فعند

تعرض أنسجة المعدة لهذه المواد المجهزة مع الدم الوافد إليها عن طريق الشرايين سوف تسبب هذه المواد التهاب معدي يحفز هذا الالتهاب الخلايا البلعمية الكبيرة على رفع مستويات IL-8 بشكل موضعي ثم يتحفز إطلاقه إلى جهاز الدوران فيزداد تركيزه في المصل كجاذب للخلايا العدلة Neutrophil cells .

3.3.4. مستويات الحركي الخلوي IL-8 وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين:

تبين النتائج المدونة في الجدول (4-9) أدناه من خلال المقارنة التي أجريت بين المجاميع لبيان تأثير الإصابة والتدخين في مستويات IL-8 في المصل ارتفاعا معنويا واضحا ($P< 0.05$) مستوياته في أمصال مجموعة مصابين- مدخنين فقد كان معدل مستواه 74.16 بيكو غرام / مل مقارنة بمجموعة السيطرة غير مصاب- مدخنين الذي بلغ معدل مستواه عند هذه المجموعة 20.50 بيكو غرام / مل، أما عن مستويات هذا الحركي الخلوي عند مجموعة المصابين- غير المدخنين فقد كان الارتفاع واضحا فقد بلغ 60.21 بيكو غرام / مل فيما بلغ لدى مجموعة السيطرة غير مصاب- غير مدخن 16.00بيكو غرام / مل وقد صاحب ذلك ظهور دالة إحصائية بين المجموعتين.

جدول (4-9) : مستويات الحركي الخلوي IL-8 تبعا إلى الإصابة والتدخين .

المجاميع	العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مدخن - مصاب	30	74.16±1.91 A	59.00	98.00
غير مدخن - مصاب	15	60.21±2.17 B	46.00	70.00
مدخن - غير مصاب (سيطرة)	8	20.50±0.65 CD	18.00	24.00
غير مدخن - غير مصاب (سيطرة)	8	16.00±1.15 D	12.00	21.00
المجموع الكلي	61	56.29±3.21	12.00	98.00

توضح نتائج المقارنات بين المرضى المدخنين وبين مجموعة السيطرة (الأصحاء والمدخنين) بأن للتدخين تأثيراً على الإصابة بهذه البكتريا فقد أظهرت النتائج وجود ارتفاع في مستوى IL-8 وان كان غير معنوي بين المدخنين وبين غير المدخنين فهذا الارتفاع ناتج عن تأثير التدخين كعامل محفز في الالتهاب.

المصادر تشير إلى ارتفاع مستويات IL-8 في أمصال المدخنين فقد لاحظ Mochida-Nishimura وجماعته (2001) ارتفاع مستويات IL-8 في أمصال المدخنين مقارنة مع غير المدخنين ويعزى إلى كون التدخين يحوي على مواد محفزة للالتهابية تستحث هذه المواد زيادة الترجمة لعامل كايبا NF-κB الذي يعد المفتاح الرئيسي المنظم للعمليات الالتهابية حيث يعمل على زيادة إطلاق IL-8 بشكل موضعي Locally وفي المصل أيضا .

اتفقت نتائج هذه الدراسة مع ما أورده Lai وجماعته (2002) والذي بين وجود ارتفاع في مستويات IL-8 في أمصال الأشخاص المصابين ببكتريا *H. pylori* مقارنة مع الأصحاء غير المصابين . بينما عزى Mowat وجماعته (1988) ارتفاع معدلات مستويات IL-8 يعود إلى دور الخلايا الدموية المحيطية Peripheral blood cells في إنتاج أنواع مختلفة من الحركيات الخلوية ومنها IL-8 في الدم .

في حين فسر سبب ارتفاع IL-8 في أمصال مرضى القرح المعدية والحاملين لهذه البكتريا الى وجود ارتباط بين IL-8 polymorphism (وهي عبارة عن جينات واقعة في منطقة Promoter للانترلوكين مسؤولة عن التعبير الجيني للانترلوكين IL-8 gen expression عند التعرض لتحفيز معين) وبين أجسام مضادة من نوع anti –p53 Antibodies في المصل فقد لوحظ ارتفاع مستويات IL-8 مرتبط بارتفاع مستويات تلك الأجسام المضادة والناتج عن التحفيز من الإصابة بهذه البكتريا إذ تحفز الإصابة زيادة التعبير الجيني للانترلوكين بشكل موضعي ثم يزداد إطلاقه إلى مجرى الدم وبالتالي زيادة مستوياته في المصل (Okada *et al.*,2009) .

بينما تناقضت هذه النتائج مع ما وجده Kuipers وجماعته (1995) والذين بينوا وجود انخفاض معنوي في مستويات IL-8 لدى المصابين بالقرح المعدية فقد بين إن الانترلوكين يقوم بدور هام في الدفاع ضد البكتريا في الجسم ويعد انخفاضه هو السبب في زيادة تطور القرح لدى المصابين بهذه البكتريا .

4.4. مستويات المتممات المناعية C3 و C4 لدى المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori* :

1.4.4. علاقة مستويات المتممات المناعية C3 و C4 مع عمر المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*:

1.1.4.4. مستوى الجزيئ المناعي C3:

سجلت النتائج في الجدول (4-10) باستخدام الانتشار المناعي المفرد Signal Radial Immune Diffusion (SRID) إن معدلات تركيز الجزيئ المناعي C3 انخفضت معنوياً ($P<0.05$) لدى جميع الفئات العمرية خاصة لدى الفئة العمرية (61-70) سنة مقارنة مع مجموعة السيطرة إذ بلغت اقل معدلاته 49.54 ملغم / د.لتر ومن ثم الفئات العمرية (20-30) -50)(15-60) (31-40)(41 على الترتيب فقد بلغت معدلات تركيز الجزيئ المناعي C3 69.92 ملغم / د.لتر 73.18 ملغم / د.لتر،72.76 ملغم / د.لتر،55.08 ملغم / د.لتر على التوالي من مجاميع المدخنين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة والذي بلغ معدل تركيز الجزيئ المناعي C3 لدى أفرادها ملغم / د.لتر 102.91 .

جدول (4 -10) : مستوى الجزيئ المناعي C3 لدى مجموعة السيطرة والمصابين ببكتريا *H. pylori* تبعا إلى العمر.

المجموعة		مستوى C3 (ملغم / د.لتر) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	أقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		16	102.91± 10.75 A	45.00	182.40
المصابون	30-20 سنة	14	69.92±5.10 BCDEF	40.20	97.00
	40-31 سنة	9	73.18±6.45 CDEF	48.70	96.50
	50-41 سنة	7	72.76±10.52 DEF	51.30	120.40
	60-51 سنة	10	55.08±1.43 EF	48.70	61.40
	70-61 سنة	5	49.54±10.45 F	33.60	90.00
	المجموع الكلي	61	75.26±4.14	33.60	182.40

2.1.4.4. مستوى الجزيئ المناعي C4 :

تشير النتائج في جدول (4-11) إلى إن معدل تركيز الجزيئ المناعي C4 قد انخفض بشكل معنوي ($P< 0.05$) لدى كل من الفئات العمرية (41-50)،(51-60)، (61-70) سنة إذ بلغ 57.51 ملغم / د.لتر ، 54.08 ملغم / د.لتر ، 51.82 ملغم / د.لتر على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة ، فيما سجل انخفاض تركيز الجزيئ المناعي C4 في أمصال الأشخاص ضمن الفئة العمرية (20-30) وقد بلغت 64.34 ملغم / د.لتر، ومن ثم الفئة العمرية (31-40) سنة إذ بلغ 61.77 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة والذي بلغ لديهم معدل التركيز 66.29 ملغم /د. لتر، مع عدم وجود أي دالة إحصائية بين الفئتين العمريتين وبين مجموعة السيطرة .

جدول(4-11) : مستوى الجزيئ المناعي C4 لدى مجموعة السيطرة والمصابين ببكتريا *H. pylori* تبعا إلى العمر.

المجموعة		مستوى C4(ملغم / د.لتر) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		16	66.29±2.89 A	48.20	84.50
المصابون	30-20 سنة	14	64.34±2.43 AB	45.30	77.30
	40-31 سنة	9	61.77± 1.31 ABC	56.60	68.30
	50-41 سنة	7	57.51± 1.85 BCD	50.20	63.10
	60-51 سنة	10	54.08±1.37 CD	48.70	62.30
	70-61 سنة	5	51.82±4.79 D	42.80	66.60
	المجموع الكلي	61	60.98±1.23	42.80	84.50

جاءت هذه النتائج هذه الدراسة متوافقة مع Sjunnesson وجماعته (2003) في دراسة أجريت داخل الجسم *In vivo* لوحظ ارتفاع مستوى المتمم المناعي C3 في أمصال الحيوانات المختبرة (الفئران) في بداية الإصابة والتي عرضت للإصابة ببكتريا *H. pylori* كما لوحظ ارتفاع مستويات الأجسام المضادة في أمصال تلك الحيوانات مقارنة مع مجموعة السيطرة ، يعزى ارتفاع مستويات المتممات المناعية والأجسام المضادة في المصل إلى دور جزيئة adherence اللاصقة عند ارتباطها مع الخلايا المعدية حيث تتحفز الخلايا الكبدية عن طريق تنشيط المسار الكلاسيكي Classical pathway للمتمم يرفع مستويات تلك المتممات المناعية في المصل إذ تكون نسبها واطئة عادة في المصل في الحالات الطبيعية وعند حدوث الإصابة بالبكتريا تحدث استجابة مناعية للمضيف إذ تستحث بزيادة معدلاتها على الزيادة وعندها ترتبط تلك المتممات المناعية مع الغلوبيولينات IgG وIgM و تكون معقد مناعي لمهاجمة تلك البكتريا .

يلاحظ ارتفاع مستويات المتممات المناعية بعد الإصابة بفترة معينة لكن هذا الارتفاع لا يستمر طويلا إذ يبدأ بالانخفاض تدريجيا مع تقدم السن وهذا قد يعود إلى قابلية تلك البكتريا في إنتاج العديد من الأنزيمات ومنها أنزيم اليوريز والذي يسبب حدوث اعتلال في وظائف الخلايا الكبدية على تصنيع تلك المتممات المناعية وانخفاض مستوياتها في المصل ، إذ إن الخلايا الكبدية هي الخلايا الوحيدة القادرة على تصنيع بروتينات المتممات المناعية في الجسم لذلك فان حدوث أي ضرر في تلك الخلايا كالإصابة ببعض أنواع البكتريا ومنها بكتريا *H. pylori* يقلل مستويات المتممات المناعية في المصل كما يثبط تحفيز المسار الكلاسيكي (Chen *et al.*, 1994) .

2.4.4. علاقة التدخين بمستويات المتممات المناعية C3 وC4:

1.2.4.4. مستوى الجزيئ المناعي C3 وعلاقته بكمية التدخين:

يظهر تأثير التدخين على الاستجابة المناعية ومنها المتممات المناعية من خلال تقليل استجابتها للأجسام الغازية ومنها عند الإصابة ببكتريا *H. pylori* إذ أظهرت نتائج الاختبار المدونة في جدول (4-12)إن تركيز C3 الكلي كان ذات انخفاض طردي معنوي ($P< 0.05$) بزيادة كمية التدخين في أمصال المدخنين ، فقد بلغ لدى المدخنين بقلة 60.200 ملغم / د.لتر ، أما لدى متوسطي التدخين إذ بلغ 55.36 ملغم / د. لتر ، ولدى المدخنين بشدة أيضا كان 55.77 ملغم / د.لترمقارنة بمجموعة السيطرة والذي بلغ لديهم معدل تركيز C3 الكلي في المصل 106.91ملغم / د.لتر،

جدول(4-12) : مستوى الجزيئ المناعي C3 لدى مجموعة السيطرة والمدخنين .

المجموعة		مستوى C3 (ملغم / د.لتر) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		23	106.91±30.54 A	53.30	182.40
المدخنون	مدخن قليل	5	60.200±4.69 BCD	48.70	76.70
	مدخن متوسط	21	55.36±3.03 CD	33.60	90.00
	مدخن بشدة	12	55.77±2.30 D	40.20	70.50
	المجموع الكلي	61	75.28±4.13	33.60	182.40

2.2.4.4. مستوى المتمم المناعي C4 وعلاقته بكمية التدخين :

تبين نتائج الجدول (4-13) وجود انخفاض معنوي في مستوى الجزيئ المناعي C4 الكلي في أمصال مجموعة المدخنين بشكل متوسط وقد بلغ 58.48 ملغم / د. لتر و كذلك لدى المدخنين بشدة إذ بلغ 52.43 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة إذ بلغ تركيز المتمم المناعي لديهم 66.20 ملغم / د.لتر بينما لوحظ وجود ارتفاع غير معنوي لدى مجموعة المدخنين بقلة إذ بلغ لديهم معدل التركيز 67.98 ملغم/ د.لتر .

جدول (4-13) : مستوى الجزيئ المناعي C4 لدى مجموعة السيطرة والمدخنين .

المجموعة		مستوى C4(ملغم / د.لتر) في مصل الدم			
		العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		23	66.20 ±1.74 A	51.80	84.50
المدخنون	مدخن قليل	5	67.98± 4.40 A	59.80	80.00
	مدخن متوسط	21	58.48±1.86 B	42.80	73.60
	مدخن بشدة	12	52.43 ± 1.58 C	45.30	66.60
	المجموع الكلي	61	60.98±1.23	42.80	84.50

تظهر نتائج الجدول (4-13) إلى إن مستويات المتممات المناعية C3 وC4 تتجه نحو الانخفاض تدريجيا مع زيادة كمية التدخين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، كما يلاحظ من خلال هذه النتائج إلى مجموعة المدخنين بقلة هم اقل عرضة للتأثر بالتدخين إذ لم يلاحظ وجود فرق معنوي بينهم وبين مجموعة السيطرة وهذا يعود إلى إن كمية التدخين غير كافية للتأثير في فعالية الجهاز المناعي لدى هذه المجموعة بينما ظهر تأثير التدخين جليا في مجموعة المدخنين بشكل متوسط والمدخنين بشدة إذ لوحظ إن تلك المواد البروتينية قد فقدت كثير من فعاليتها الناتجة عن تأثير كثافة التدخين في الجهاز المناعي وهذا ما توافق مع نتائج An و Zhan (2010) واللذان بينا إن كمية النيكوتين المستهلكة والكحول تؤثر في نشاط الخلايا الكبدية وعلى المسارات الحيوية المنشطة لفعالية المتممات المناعية ومنه المسار الحيوي الكلاسيكي .

3.4.4. علاقة الإصابة ببكتريا *H. pylori* والتدخين في مستويات المتممات المناعية C3 وC4:

1.3.4.4. مستويات الجزيئ المناعي C3 وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين :

توضح نتائج الجدول (4-18) أدناه على إن مجموعة المصابين- غير المدخنين قد بلغ لديهم تركيز الجزيئ المناعي C3 لديهم 90.67 ملغم / د. لتر مع وجود دالة إحصائية ($P< 0.05$)، بين هذه المجموعة وبين مجموعة السيطرة غير المصابين- غير المدخنين إذ بلغ لديهم معدل التركيز 142.04 ملغم / د.لتر، كما اظهرت النتائج عن وجود انخفاض في مستوى الجزيئ المناعي C3 لدى مجموعة المصابين- مدخنين والذي بلغ متوسط مستواه 54.06 ملغم / د. لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة غير المصابين-المدخنين إذ بلغ معدل تركيزه 63.78 ملغم / د. لتر مع عدم ظهور فرق معنوي بين المجموعتين، كما في الجدول (4-14)

جدول (4-14) : مستويات الجزيئ المناعي C3 تبعا إلى الإصابة والتدخين .

المجاميع	العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مصاب- مدخن	30	54.06± 1.95 A	33.60	90.00
مصاب- غير مدخن	15	90.67±3.17 B	72.90	120.40
غير مصاب- مدخن (سيطرة)	8	63.78± 4.18 A	45.00	80.10
غير مصاب- غير مدخن (سيطرة)	8	142.04±6.35 C	120.00	182.40
المجموع الكلي	61	75.28±4.14	33.60	182.40

2.3.4.4. مستويات الجزيئ المناعي C4 وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين :

أظـهرت النتـائج المدونة في الجدول (4-15) عن وجود فرق معنوي بين مجموعة المدخنين المصابين وغير المصابين ($P<0.05$) ، والذي بلغ متوسط تركيزه 57.25 ملغم / د.لتر و59.86 ملغم / د.لتر على التوالي، بينما وضحت نتائج المقارنة بين غير المدخنين المصابين وغير المصابين عن وجود دالة إحصائية بين المجموعتين فقد بلغ متوسط تركيزه عند المجموعتين63.17 ملغم / د. لتر و72.71 ملغم / د. لتر على التوالي

جدول (4-15) :مستويات الجزيئ المناعي C4 تبعا إلى الإصابة والتدخين .

المجاميع	العدد	الخطأ القياسي±المعدل	اقل قيمة	أعلى قيمة
مصاب - مدخن	30	57.25±1.46 A	42.80	73.60
مصاب- غير مدخن	15	63.17±1.87 B	51.80	77.30
غير مصاب- مدخن (سيطرة)	8	59.86±4.28 AB	48.20	80.00
غير مصاب - غير مدخن (سيطرة)	8	72.71±2.40 C	64.80	84.50
المجموع الكلي	61	60.98±1.23	42.80	84.50

أشارت نتائج الاختبار لقياس معدلات تركيز المتممات المناعية C3 وC4 في الجدول (19-3) إلى وجود علاقة عكسية ما بين التدخين والإصابة من جهة وبين مستويات تلك المتممات المناعية من جهة أخرى إذ مع زيادة شدة التعرض للتدخين تقل مستويات تلك المتممات المناعية في الوقت الذي تؤدي فيه هذه البروتينات دورا هاما في قتل البكتريا الداخلة إلى الجسم من خلال تقديمها إلى الخلايا البلعمية للقيام بعملية البلعمة وذلك لدور النيكوتين كعامل مؤثر في نشاط الخلايا المناعية المنتجة لتلك المتممات المناعية ومنها خلايا الكبد والخلايا البلعمية فقد دعمت هذه النتائج مع ما توصل إليه Peter و Sarma (2011) والذين بينا إن التدخين يقلل مستويات المتممات المناعية في أمصال الأشخاص المعرضين لدخان السجائر كما إن للإصابة بهذه البكتريا دور كبير في تقليل دفاعات الجسم ومنها المتممات المناعية بفعل عوامل الفوعة التي تملكها .

فيما بينا Taylor و Keast (2004) في دراسة أجريت على الفئران خارج جسم الكائن الحي إن التدخين والكحول يؤثران في نشاط عملية البلعمة Phagocytosis كما يعمل على تقليل معدل المتممات المناعية في المصل.

وقد توافقت هذه النتائج مع Jung وجماعته (2004) إذ اظهرت نتائجهم إن المتممات ذات نشاط محلل للأجسام الغريبة Complement lysis activation لذلك يلاحظ ارتفاع مستوياتها في بداية الإصابة نتيجة لاستحثاث البكتريا استجابة تلك المتممات المناعية لكن استمرار هذا النشاط يعد مؤذياً لخلايا الجسم لذا يتم تنظيم نشاط تلك المتممات عن طريق مواد منظمة Regulatory mediators مثل بعض أنواع الانترلوكينات منها الجاذب الكيميائي IL-10 والخلايا البلعمية Phagocytes مثل البلاعم الكبيرة Macrophages والخلايا الأحادية Monocytes إذ تعمل تلك المواد المنظمة على تقليل مستويات تلك المتممات تدريجيا في المصل .

الاستنتاجات والتوصيات

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions and recommendations

1.4.الاستنتاجات:

من خلال نتائج هذه الدراسة تم استنتاج ما يلي :

1. إن الإصابة ببكتريا *H. pylori* تقلل مستويات البروتينات المناعية منها الغلوبيولينات المناعية IgG و IgM وكذلك أجزاء المتمم C3 وC4 في المصل تدريجيا مع تقدم في العمر وشدة التدخين .

2. هناك علاقة طردية بين زيادة مستويات IL-8 في المصل مع تقدم العمر للمصابين ببكتريا *H. pylori* ، إذ لوحظ ثمة تغيرات في الفروق المعنوية بين الفئات العمرية للمصابين ببكتريا *H. pylori* مقارنة بمجموعة السيطرة .

3. ظهور ارتفاع معنوي في معدلات IL-8 مع زيادة كمية التدخين لدى المدخنين والمصابين بالقرحة المعدية كمادة محفزة التهابية مما استنتج على وجود علاقة طردية بين كثافة التدخين وبين زيادة مستويات IL-8 في المصل .

التوصيات:

1. دراسة تأثير الإصابة والتدخين في مستويات الحركية الخلوية الأخرى مثل حركيات pro-inflammatory cytokines موضعيا في السائل المعدي وجهازيا في المصل.

2. قياس مستوى الغلوبيولينات المناعية المتخصصة لبكتريا *H. pylori* جهازيا وموضعيا.

3. دراسة تأثير بعض المستخلصات النباتية كنبات الزعتر والذي يعد مضاداً للأكسدة لمعالجة قرح الجهاز الهضمي المتسببة عن الإصابة ببكتريا *H. pylori* .

المصادر

REFFERENCES

المصـــــادر العربيـــــة :

Arabic References

الراوي ، خاشع محمود و خلف الله عبد العزيز(1980) . تصميم وتحليل التجارب الزراعية . مؤسسة دار الكتب للطباعة والنشر ، جامعة الموصل ، العراق .

ديفيدسون .(2005) .أمراض جهـاز الهضـم والبنكرياس . الطبعة الأولى ، دار القدس للعلوم :12-14.

سلامة ، ميرفانا ياسر. (2008) .الجهاز المناعي .الطبعة الأولى ، دار صفا للنشر والتوزيع:1-4.

سمث ، توم .(2005) . كيفية التعايش مع قرحة المعدة . الطبعة الأولى ، دار الفاروق للنشر: 42-115.

صالح ، صباح محمد . (2003) . دراسة مصلية وامراضية محاولة لتحضير لقاح من بكتريا اللولبيات الحلزونية *Helicobacter pylori* المعزولة محليا . أطروحة دكتوراه . كلية الطب – جامعة تكريت.

عثمان ، جمال محمد؛ بدح، محمد احمد والرطروط ،أسامة خالد (2007) . أساسيات علم المناعة والأمصال . الطبعة الأولى ،الإصدار الثالث ،دار الثقافة للنشر :35-41.

المـــــصادر الأجنبيـــــة

Foreign References

Aihara, M., Tsuchimoto, D., Takizawa, H. (1997). Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 production by a gastric cancer cell line, MKN45. Infect. Immunol. **65**, 3218–3224.

Al-Muhammadi, M. ; Al-Awady, H.J. & Al-Shook, M.M. (2003). Plasma proteins changes in patients suffering from peptic ulcer. Medical College . 3(7):871-879.

Anthony, J.D. ; Benjamin, S.B. & Hawes, H. (1997). peptic ulcer disease . Gastrointestinal.11 (1): 285.

Andress, H.J. ; Huttl, T.P. ; Endres,G. ; Kramling, H. ; Schmand, J. & Hatlz, R. (1999). Effect of immunization on gastrin release in rat antrum mucosa.Eur. J.M. R. (7): 282-92.

Atherton, J.C. ; Peek, R.M. ; Tham, K.T. ; Cover, T.L. & Blaser, M.J. (1997). Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA,* the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori.* Gastroenterology. 112: 92-9.

Bateson, M.C. (1993). Cigarette smoking and Helicobacter pylori infection. Postgrad Med J. 69: 41 – 44.

Betz, S.J. & Isliker, H. (1981). Antibody-independent interactions between *Escherichia coli* J5 and human complement component Immunol. 127:1748-1754.

Bikholz, S. ; Schneider, T. ; Knipp, U. ; Stallmach, A. & Zeitz, M. (1998). Decreased *Helicobacter pylori* – specific gastric secretory IgA antibodies in infected patients. Digestion. 59: 638-645.

Bizzozero, G. (1893). Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epitheles zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut . Archiv für mikroskopische . Anatomie. 42: 82–152.

Blanchard, S.S. ; Bauman, L. & Czinn, S.J. (2004). Treatment of *Helicobacter pylori* in pediatrics. Curr Treat Options Gastroenterol . 7: 407-12.

Blaser, M.J. (2005). An endangered species in the stomach. Sci. Am. 292 (2): 38–45.

Blaser, M.J. & Atherton, J.C. (2004). *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease . J. Clin. Invest. 113 (3): 321–33.

Bodger, K. & Crabtree, J.K. (1998) . *Helicobacter pylori* and gastric inflammation . Brit. Med. Bull .J. 54 (1) : 139-150 .

Borody, T.J. ; Cole, P. ; Noonan, S. ; Morgan, A. ; Lenne, J. ; Hyland, L. ; Brandl, S. ; Borody, E.G. & George, L.L. (1999). Recurrence of duodenal ulcer and Campylobacter pylori infection after eradication.

Bottcher, H . (1874) . Dorpater medicinische zietschrift. Cited by Blaser M.J. 1987. Gastric *Campylobacter*- like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. Gastroenterol. 93(2) : 371-383.

Catrenich, C.E. (1991). pathogenesis of infection by *Helicobacter pylori* .RID.J. 13(8) :655-656.

Cerar, A. & Vodopivec B. (2003). Sydney and beyond: *Helicobacter pylori* gastritis. Update in Pathology. 89–93.

Chen, S.M. ; Lo, G.H. ; Lai, K.H. & Cheng , H.H. (1994). Serum and ascetic concentration of C3, C4 and protein in cirrhotic patients with spontaneous sciences. bacterial peritonitis. Zhongua Yi Xue Zazhi. 54(2): 87-92.

Chopra, S. & May, R.J. (1989). Pathophysiology &Gastrointestinal diseases. Little & Brown Company, Boston. U.S.A. 71-85.

Chou, N.H. ; Nok, K.T. ; Chang, H.T. ;Liu ,S.I. ;Tsai, C.C. ;Wang, B.W. & Chen, I.S. (2000) . Risk factors of mortality in perforated ulcer .Eur.J. syrg. 166(2):149-53.

Coles, E.H. (1986). Liver function. In: veterinary clinical pathology 4th Edition. W.D. Saundaer Company, Philadelphia, U.S.A. 129-151.

Cox, J.M. ; Clayton, C.L. ;Tomita, T. ;Wallace, D.M. ; Robinson, P.A. & Crabtree, J.E. (2001). cDNA array analysis of cag pathogenicity island associated *Helicobacter pylori* epithelial cell response genes. Infect Immun. 69: 6970-80.

Crabtree, J.E. ; Covacci, A. & Farmery, S.M. (1995) . *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. Clin Pathol. 48: 41-5.

Crabtree, J.E. ; Kersulyte, D. ;Hernandez, V. ; Lindley, I.J.D. & Berg, D.E. (1997). *Helicobacter pylori* induction of IL-8 synthesis in gastric

epithelial cells depends on genes throughout the cag pathogenicity island. Gut. 40 (1): A69.

Crabtree, J.E. & Naumann, M. (2006). Epithelial Cell Signaling in *Helicobacter pylori* Infection. Curr. Signal Transd. Ther. 1: 53-65.

Crowe, S.E. ; Alvarez, L. & Dytoc, M. (1995). Expression of interleukin-8 and CD45 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection *in vitro.* Gastroenterology . 108: 65-74.

Culter, A.F. ; Prasad, V.M. & Santogade, P. (1998). Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication reduction by neutrophils. Lancet. (7) : 532 – 534.

Cutler, A. ; Schubert, A. & Schubert ,T. (1993). Role of *Helicobacter pylori* serology in evaluating treatment success. Dig. Dis. Scien. 38 : 2262-2266.

Daniel, L. (2001). Pathologic Characters Of HP In Microbiology Second Edition Boston W C B Mc Grow – Hill.1232-1267.

De Boer, W.A. (1996). *Helicobacter pylori* . Thesis Universities van Amsterdam.

Dixon, M.F. (2000). Patterns of inflammation linked to ulcer disease. Bailli. Pract Res Clin Gastr . 14 (1): 27–40.

Egan, B.J. & O'Morain, C.A. (2007). A historical perspective of *Helicobacter* gastroduodenitis and its complications . Pract. Res. Clin. Gastroent. 21 (2): 335–46.

El Omar, E.M. ; Oien, K. ; El Nujumi, A. Gillen, D. ; Wirz, A. & Dahill, S. (1997) . *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acidhyposecretion. *Gastroenterology*. 113:15-24.

Enorth, H. (1999). *Helicobacter pylori* Bacterial diversity and Human disease. Dep. Med. Epidemio. ,Karolinska Institute. pp 80.

Escobar, M.L. & Kawakami, E. (2004). Evidence of mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection. Arq Gastroenterol. 41: 239-44.

Evans, D.G. ; Evans, D.J. ; MouldsM J.J. & Graham, D.Y. (1988) . N-acetylneuraminyllactose-binding fibrillar haema-gglutinin of *Campylobacter pylori*: A putative colonozation factor antigen. Infect. Immun. 56: 2896-2906.

Everhart, J.E. ; Kruszon-Moran, D. ; Perez-Perez, G.I. ; Tralka, T.S. & McQuillan, G. (2000). Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. J. Infect. Dis. 181 (4): 1359–63.

Fauci, A.S. ; Braunwald, E. & Isselbacher, K.J. (1998) . Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill.

Fiona, J.R. & Richard, L.F. (2001) . Effect of low-dose antigen exposure on development of immunity to *Helicobacter pylori* Infection in mice . infec. Imm. J. 69(8) : 5186–5188 .

Fisher, K.J. ; Kolesnikow, T. ; Mitchell, H.M. ; Wilson, J.E. ; O'Rourke, J. & Lee, A. (1999). cagE is essential for gastric colonisation in the Sydney strain mouse model. Gut. 45 (3): A24.

Glupczynski, Y. (1996). Culture of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing . In : *helicobacter pylori :* techniques for clinical diagnosis and basic research . Lee, A. and Megraud, F. (eds.). WB Saunders company Ltd. London. 17-32.

Goh, K.L. (2000) .Differences in prevalence of *Helicobacter pylori* and disease outcome according to race / environment factors in Southeast Asia . In : *Helicobacter pylori* basic Mechanism to Clinical Cure 2000. Hunt, R. and Tytgat, (eds.). Kluwer Academic publishers . London . 57-70.

Goldman. (2000). Cecil Textbook of medicine, 21st Edition.

Goodman, K.J. (1996). *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission paths. Amer. J. Epidemio. 144: 290–299.

Gordon, S. (2003). Alternative activation of macrophages. Nat. Rev. Immunol . 3:23–35.

Graham, D.Y. ; Malaty, H.M. & Evans, D.G. (1991). Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. Gastroenterology.100:1495–501.

Guyton, A.C. & Hall, J.E. (1996) . Textbook of Medical Physiology. 9th ed., W. Saunders Co., USA: 885.

Hammadi, M. ; Adi, M. ; John, R. ; Khoder, G.A.K. & Karam, S.M. (2009) . Dysregulation of gastric H,K-ATPase by cigarette smoke extract. World J Gastroenterol . 15(32): 4016-4022.

Hamlet, A. ; Thoreson, A.C. ; Nilsson, O. ; Svennerholm, A.M. & Olbe , L. (1999). Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in cagA genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers.*Gastroenterology*.116:259-268.

Hessey, S.J. ; Spencer, J. & Wyart, J.I. (1990) . Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut* . 31: 134-8.

Hizel, S. ; Ozden, A. ; Tanzer, F. & Kisa, U. (2010) . *Helicobacter pylori* infection in mother and infant pairs in Anatolia. Turk J Gastroenterol . 21 (2): 113-118.

Hofbauer, L. C. ; Muhlberg ,T. ; Konig, A. ; Heufelder, G. ; Schworm, H . D. & Heufelder. A. (1997) . Soluble interleukin-1recepter antagonist serum levels in smokers and non smokers with grave ophthalmopathy undergoning orpital radio therapy .J.Clin .Endo .And Metabol . 82(7):2244-2247.

Hoffelner, H. ; Rieder, G. & Haas, R. (2008). *Helicobacter pylori* vaccine development: optimisation of strategies and importance of challenging strain and animal model. Int. J. Med. Microbiol. 298 (1–2): 151–9.

Holm, M. ; Johansson, B. ; Pettersson, A. & Fandriks, L. (1998). Carbon dioxide mediates duodenal mucosal alkaline secretion in response to luminal acidity in the anaesthetized rat. Gastroenterology.115:680-685.

Ismail, H.F. ; Zhang, J. ; Lynch, R. G. ; Wang, Y. & Berg, D.J. (2003). Role for Complement in Development of *Helicobacter*-Induced Gastritis in Interleukin-10-Deficient Mice. Infection and Immunity. 7140–7148.

Ji, W.S. ; Hu, J.L. ; Wu, K.C. ; Qiu, J.W. ; Han, Z.Y. ; Ding, J. & Fan, D.M. (2005). Helicobacter pylori specific immune response induced by conservative flagellin linear B-cell epitope. World J. Gastroenterol. 11(23):3528-3532.

Josenhans, C. ; Eaton, K.A. ; Thevenot, T. & Suerbaum, S. (2000). Switching of flagellar motility in *Helicobacter pylori* by reversible length variation of a short homopolymeric sequence repeat in fliP, a gene encoding a basal body protein. Infect Immun . 68 (8): 4598–603.

Jung, M. ; Sabat, R. ; Kratzschmar, J. ; Seidel, H. ; Wolk, K.; Schonbein, C. ; Schutt, S. ; Friedrich, M. ; Docke, W. D. ; Asadullah, K. ; Volk, H. D. & Grütz, G. (2004). Expression profiling of IL-10-regulated genes in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells from psoriatic patients during IL-10 therapy. Eur. J. Immunol. 34:481-493.

Kaise, M. ; Yamasaki, T. ; Yonezawa, J. ; Miwa, J. ; Ohta, Y. & Tajiri, H. (2008). CpG Island Hypermethylation of Tumor-Suppressor Genes in *H. pylori*-Infected Non-Neoplastic Gastric Mucosa Is Linked with Gastric Cancer Risk. Helicobacter. 13: 35–41.

Kalra, R. ; Singh, S.P. ; Savage, S.M. ; Finch, G.L. & Sopori, M.L. (2000). Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in t cells and

depletes ip3-sensitive ca21 stores1. J. Pharmacol. Experime. Therapeut. 293 (11) : 66–171.

Kaptan, K. ; Beyan, C. & Ural, A.U. (2000). *Helicobacter pylori* – is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency?. Arch. Intern. Med. 160:1349-1353.

Keast, D. & Taylor, K. (2004). The effects of chronic tobacco smoke exposure from high-tar cigarettes on the phagocytic and killing capacity of polymorphonuclear cells of mice . Environmental Research . 31(1) : 66-75 .

Kindermann, A. & Lopes, A.I. (2009). *Helicobacter pylori* infection in pediatrics . Helicobacter.14 (1): 52-7.

Ko, J.K. & Cho, C.H. (2000) . Alcohol drinking and cigarette smoking : a "partner" for gastric ulceration. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 63: 845 – 854.

Koivisto, T.T. ; Voutilainen, M.E. & Färkkilä, M.A. (2008) . Effect of smoking on gastric histology in *Helicobacter pylori* – positive gastritis. J. Gastroenterol . 43(10):1177-83.

Konturek, J.W. (2003) . Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer (PDF). J. Physiol. Pharmacol. 54 (3): 23–41.

Krauss-Etschmann, S.R. ; Gruber, K. ; Plikat, I. ; Antoni, H. ; Demmelmair, Reinhardt, D. & Koletzko, S. (2005) . Increase of antigen-presenting cells in the gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected children. Helicobacter. 10:214–222.

Kuipers, E.J. ; Thijs, J.C. & Feston, H.P. (1995). The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 9: 59-69.

Kuipers, E.J. ; Pena, A.S. & van-Kamp, G. (1993). Seroconversion for *Helicobacter pylori.* Lancet.342:328-31.

Kusters, J.G. ; Vliet, A.H. & Kuipers, E.J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 19 (3): 449–90.

Labigne, A. & de Reuse, H. (1996). Determinants of *Helicobacter pylori* pathogenicity. Infect. Agents Dis . 5: 191-202.

Lai ,Y.C. ; Wang , T.H. ; Liao, C.C. ; Huang, S.H. ; Wu, C.H. ; Yang , S.S. ; Lee, C.L. & Chen, T.K. (2002) . Correlation between the degree of duodenal bulbar deformity and the density of *Helicobacter pylori* infection in patients with active duodenal ulcers. J. Formos Med Assoc. 101: 263-267.

Leodolter , A. & Megraud , F. (2001). Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection . Curent Opinun in Gastroenterology. 17: S19-S23.

Lewise, S.M. ; Bain, B.J. & Bates, I. (2001) . Dacie and Lewis practical hematology. 19th ed. Churchill livingstone : 1-5.

Liewellyn, S.I.J. ; Furness, J.B. & Wilson, A.J. (1983).Organization & fine stucture of enteric ganglia. In EL vin .L.G.edn. Autonomic Ganglia. New york, John wiley .P.145.

Liu, Z.F. ; Chen, C.Y. ; Tang, W. ; Zhang, J.Y. ; Gong, Y.Q. & Jia, J.H. (2006). Gene-expression profiles in gastric epithelial cells stimulated with

spiral and coccoid *Helicobacter pylori*. J. Med Microbiol. 55 (8): 1009–15.

Mal, C.J.Y. & Cho, C.H. (1998). Mechanistic study of adverse actions of cigarette smoke exposure on acetic acid-induced gastric ulceration in rats. Life Sci. 62: 257-266.

Mancini E. Coil .(1965). Determination of the IgG protein , by radial immunodiffusion plate .Immunochemistry .2:235.

Marshall, B.J. (1994). *Helicobacter pylori*. Am J. Gastroenterol . 89:116-128.

Massarrat, S. (2008) .Smoking and gut .Arch Iranian Med .11(3) :293-305.

Mayer, E.A. ; Bradesi , S. ; Chang, L. ; Spiegel , B.M.R. ; Bueller , J.A. & Naliboff, B.D. (2008). Functional GI disorders: from animal models to drug development. Gut. 57: 384–404.

Meijer, B.C. ; Thijs, J.C. ; Kleibeuker, J.H. ; van Zwet , A.A. & Berrelkamp, R.J. (1997) . Evaluation of eight enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin G against *Helicobacter pylori* . J. Clin Microbiol. 35:292- 4.

Megraud, F. ;Bassens –Rabbe, M. P. ;Denis ,F. ;Belbouri , A, and Hoa ,D.Q. (1989). Seropidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations J. Clin. Micro .27:1870- 3.

Mitchell, B. (1999) ."Tobacco use and cessation: the adverse health effects of tobacco and tobacco-related products primary care: clinics in office practice. 26(3): 463-98.

Mizuki, I. ; Shimoyama, T. ; Fukoda, S. ; Liu, Q. ; Nakaji, S. & Munakata A. (2000) . Association of gastric epithelial apoptosis with the ability of

Helicobacter pylori to induce a neutrophil oxidative burst. J. Med. Microbiol. 49:521- 524.

Mochida-Nishimura, K. ; Surewicz, K. & Cross, V.J. (2001). Differential activation of MAP kinase signaling pathways and nuclear factor-kB in bronchoalveolar cells of smokers and nonsmokers. 7: 177–185.

Mowat, A.M. ; Felstein, M.V. & Parrott, D.M.V. (1988). Role of interferons in immunologically mediated enteropathy. Gut. 29: A1436.

Müller, H.J. & Götze, O. (1972). C3 proactivator convertase its mode of action. J. Exp. Med. 135:1003-1008.

Naumann, M. (2005). Pathogenicity island-dependent effects of *Helicobacter pylori* on intracellular signal transduction in epithelial cells. Int J Med Microbiol. 295: 335-41.

Nester, E.W. ; Roberts, C.E. ; Pearsall, N.N. ; Anderson, D.G. & Nester, N.T. (1998). Microbiology ,A human perspective . 2 edt.McGraw-Hill.

Nilius, M. & Malfertheiner, P. (1996).*Helicobacter pylori* enzymes. Aliment Pharmacol Ther. 10 (1): 65-71.

Noel, G.J. ; Mosser, D.M. & Edelson P.J. (1990) . Role of complement in mouse macrophage binding of Haemophilus influenzae type b.J. Clin. Investig. 85:208-218.

Nwodo, E.N. ; Yakubu, S.E. ; Jatau, E.D. & Yabaya , A. (2009). Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Gastritis and peptic ulcer disease in Kaduna, Kaduna State, Nigeria . African J. Bas. Appl. Scien. 1 (5-6): 123-128.

Okada, R. Rahimov, B. ; Ahn, K.S. ; Abdiev, S. ; Malikov, Y. ; Bahramov, S. ; Naito, M. & Hamajima, N. (2009). Interleukin-8 t-251a polymorphism

was associated with positive anti-p53 antibodies in uzbekistan population. Nagoya J. Med. Sci. 71: 151 -156.

O'Keeffe, J. & Moran, A.P. (2008). conventional, regulatory, and unconventional t cells in the immunologic response to *Helicobacter pylori . Helicobacter.* 13: 1–19.

Olbe, L. ; Fandriks, L. ; Hamlet, A. ; Svennerholm, A.M. & Thoreson, A.C. (2000). Mechanisms involved in *Helicobacter pylori* induced duodenal ulcer disease: an overview. World J Gastroentero . 6(5):619-623.

Olson, J.W. & Maier, R.J. (2002). Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*. Science . 298 (5599): 1788–90.

Ottemann, K.M. & Lowenthal, A.C. (2002). *Helicobacter pylori* uses motility for initial colonization and to attain robust infection. Infect. Immun. 70 (4): 1984–90.

Owen, R.J. (1995). Bacteriology of *Helicobacter pylori.* in: Bailleŕs Clinical gastroenteriology international practice and research (*Helicobacter pylori*).Calam .J. (ed.). Bailler Tindall .London .pp:415-446.

Parasher, G. & Eastwood, G.L. (2000). Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.12: 843-853.

Peek, R.M.J.R. (2001). Microbes and microbial toxins: Paradigms for microbial-mucosal interactions. IV. *Helicobacter pylori* strain-specific activation of signal transduction cascades related to gastric inflammation. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 280: G525-G530.

Portal-Celhay, C. & Perez-Perez, G.I. (2006). Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes Cynthia. Clinical Science (2006) 110, 305–314.

Prinz, C. ; Schoniger, M. ; Rad, R. ; Becker, I. ; Keiditsch, E. ; Wagenpfeil, S. ; Classen, M. ; Rosch, T. ; Schepp, W. & Gerhard, M. (2001). Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence during chronic gastritis inflammation. Cancer Resea. 61: 1903- 1909.

Quieroz, D.M.M. ; Mendes, E.N. ; Rocha, G.A. ; Oliviera, A.M.R. ; Oliviera, C.A. ; Cabral, M.M.D.A. ; Nogueira, A.M.M.F & Souza, A.F. (1999). Serological and direct diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric carcinoma: A case control study. J. Med. Microbiol. 48: 501-506.

Ramarkishnan, K. & Salinas, R.C. (2007) . Peptic ulcer disease . Amer. Fam.Phys . 76 (7) : 1005-1012.

Robbins, S.L. (2000). The gastrointestinal tract in pathology . 4th.edn. Saunders, philad . 928 – 933.

Rother, K. ; Späth, P.J. ; Wüthrich, B. ; Colten, H.R. ; Kirschfink, M. ; Binder, M. ; Tedesco, F. ; Pausa, M. ;Hänsch, G.M. & Daha, M.R. (1997) . Complement deficiencies in humans. In: Rother K, Till GO,Hänsch GM, eds. The complement system. 2 ed. Berlin : Springer-Verlag. 351-461.

Rosenstock, S. ; Jørgensen, T. ; Andersen, L. & Bonnevie, O. (2000). Seroconversion and seroreversion in IgG antibodies to *Helicobacter pylori*: a serology based prospective cohort study. J. Epid. Comm. Heal. 54:444–450.

Rust, M. ; Schweinitzer, T. & Josenhans, C. (2008). *Helicobacter* Flagella, motility and chemotaxis. in Yamaoka Y. *Helicobacter pylori:* Mole. Gene. Cell. Bio. Caister Academic Press.

Ryter, S.W. & Otterbein, L.E. (2004) . Carbon monoxide in biology and medicine. Bioessays . 26: 270 – 280.

Salama, N. R. ; Otto, G. ; Tompkins, L. & Falkow, S. (2001). Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* plays a role during colonization in a mouse model of infection. Infect. Immun. 69:730-6.

Saleh, R.A. ; Dkhil, M.A. & Al Quraishy, S. (2010). Microscopic changes of the gastric mucosa in dyspeptic patients infected by *Helicobacter pylori.* African Journal of Microbio. Res. 4(23): 2543-2548.

Sarma , J.V. & Peter, A.W. (2011) The complement system. Cell Tiss. Res. .343:227–235.

Schreiber, S. ; Konradt, M. & Groll, C. (2004). The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101 (14): 5024–9.

Schubert, M.L. & Peura, D.A. (2008). Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology .134 (7): 1842–60.

Shimoyama, T. ; Everett, S. ; Dixon, M. ; Axon, A.T.R. & Crabtree, J.E. (2001). Semi-quantitative analysis of chemokine mRNA expression in gastric mucosa and its relation to severity of gastritis. Gut. 40 (1): A70.

Shiotani, A. & Graham, D.Y. (2002). Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. Med. Clin. North Am. 86 (6): 1447–66.

Smit, C.F. (2001) . Effect of cigarette smoking on gastropharyngeal and gastroesophageal reflux. Ann. Otol. Rhino. Laryngo. 110(2):190-3.

Smoot, D.T. (1997). How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Direct mechanisms. Gastroenterology .113 (6): 31–4.

Sjunnesson, H. ; Sturegård, E. ; Hynes, S. ; Wille´n, R. ; Feinstein, R. & Wadstro¨ m, T. (2003) . Five month persistence of *Helicobacter pylori* infection in guinea pigs. APMIS. 111: 634–42.

Suerbaum, S. ; Hur, C. ; Josenhans, C. & Michetti, P. (1999). Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori .* Curr. Opin. in Gastroenteroil. 15:11-16.

Taylor, T.V. (1989). Current indications for elective peptic ulcer surgery. Brit. J. Surg . 76: 427-8.

Tilg, H. (1992).Interleukin-8 serum concentrations after liver transplantation . Transplant .53:800-803.

Tsuji, S. ; Kawai, N. ; Tsujii, M. ; Kawano, S. & Hori, M. (2003). Review article : inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis- a perigenetic pathway. Alim. Pharmacol. Ther. 18 (1): 82–9.

Vorobjova ,T . ; Ren, Z. ; Dunkley, M. ; Clancy, R. ; Maaroos, H.I. ; Labotkin, R. ; Kull, K. & Uibo, R. (2006) . Respons of IgG1 and IgG2 subclasses to *Helicobacter pylori in* subjects with chronic inflammation of the

gastric mncosa , atrophy and gastric cancer in a country with high *Helicobacter pylori* infection prevalence. APMIS.114(5):372-80.

Weyermann, M. ; Rothenbacher, D. & Brenner, H. (2009) . Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. Am J. Gastroenterol. 104: 182-9.

Wolfsen, H.C. ; Carpenter, H.A. & Talley, N.J. (1993) . Menetrie،s disease a form of hypertrophic gastropathy or gastritis Gastroentrol .(104): 1310 – 1319 .

Xia, H.H. X. &Talley, N.J. (1997) . Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. Am J. Gastroenterol.92:1780–7.

Yamada, M. ; Sumazaki , R. ; Adechi , H. ; Ahmed, T. ; Matsubara, T. ; Hori, T. ; Nakahara, A. & Takita , H. (1997). Resolution of protein–losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori* Eur. J. ped. 156 (3) : 182-5 .

Yoshida, N.D.N. ; Granger, D. J. ; Evans, D.G. ; Evans, D.Y. ; Graham, D.C. ; Anderson, R.E. ; Wolf, & Kvietys, P.R. (1993) . Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Gastroenterology. 105 :1431–1440.

Yvonne, T.H.P. ; Duynhoven, V. & de Jonge, R. (2001). Transmission of Helicobacter pylori : a role for food?. Bulletin of the World Health Organization. 79 (5):460-455.

Zhan, Y.T. & An, W. (2010) Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver Disease. Wor. J. Gastroenterol. 7; 16(37): 4652-4660.

Ziver, T. ; Yuksel, P. ; Ipek, G.; Yekeler, I. ; Bayramoglu, & Z. Tireli, E. (2010) . Aneurysm and *Helicobacter pylori* relationship: the seropositivity of CagA, VacA and other antigens of *Helicobacter pylori* in abdominal and ascending aortic aneurysms. New Microbiologica . 33: 233-242 .

Summary

Through this study was to shed more light to see the change in the levels of certain variables immune to the peoples who infected with *Helicobacter pylori* as well as, knowledge of the relationship between infection and smoking and their impact on Immunoglobulin's levels ,the current study included 45 people (apparently healthy) as the control group to study serum samples were collected from a hospital-Husseini education in the province of Karbala (Endoscopy Unit) during the time period from 01.11.2010 until 01.04.2011. sera were analyzed 45 patients of infectious ulcers and 16 healthy (control group) to detect the presence of antibodies IgG and IgM immune supplements and C3 and C4 of the bacteria H. pylori using a Signal Radial Immune Diffusion (SRID), has also been measuring the level of IL-8 ELISA technique using the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

1. showed the results of the present study for low levels of immune-type Immunoglobulin's IgG and IgM levels, as well as immunological complements C3 and C4 in patients with bacteria H. pylori gradually with age, reaching a maximum concentration of IgG rates in the age group (20-31 years), amounting to 914.14, while the moral dropped to 430.94 mg / d. L. in the age group (60-71 years) compared with the control group, which amounted to 1026.89 mg / d. L. , as well as low levels of immunoglobulin IgM gradually with age in all groups under study appeared as a moral decline in the age group (40-51 years) to 105.50 mg / d. L. until you reach the lowest rates in the age group (60-71 years) 29.94 mg / d. L., compared with the control group, amounting to 1026.89 mg / d. L. , also found a significant decrease in the concentration of immunoglobulin molecule C3 in all age groups studied and the back of the decline is evident in the age group (60-71 years) reached 49.54 mg / d. L. as compared with the control group 102.91 mg / d. L., while the back of a moral decline in the concentration of immunoglobulin molecule C4 of the age group (40-31) years until he reached the age group (60-71 years) 51.82 mg / d. L. , compared with the control group, which has reached 66.29 mg / d. L. , while that recorded the results for the current high rates of motor cell IL-8 is a moral in all age groups and with aging It reached 62.71 pg / ml in the age group (20-31 years) and reached maximum rates in the age group (60-71 years) to 80.20 pg / ml, compared with the control group 18.25 pg / ml .

2. The results show that smoking reduces the levels of Immunoglobulin's directly proportional to the intensity of smoking with decreased concentration of IgG is significant with the increase in the amount of smoking in smokers low and moderately strongly to 745.44, 662.33, 695.26 mg / d. L. , respectively, compared with the control group and the average concentration of IgG with 1044 mg / d. L. , while the observed began to decline in concentration of IgM is moral in the middle-smoking and smoking strongly to reach 78.20, 76.33 mg / d. L. , respectively, compared with a control group of 110.87 mg / d. L. As for the effect of smoking on the levels of supplements immune rate has fallen molecule immune C3, is a moral to the group smoking low and in average, smokers strongly to 60.200, 55.36, 55.77 mg / d. L. , compared with the control group of 106.91 mg / d. L. , while the decline was significant in the concentration of the molecule immune C4 smokers are average, smokers strongly to reach 58.48, 52.43 mg / d. L. , compared with the control group 66.20, while the observed high concentration of IL- 8 with the intensity of smoking, with an average height and a moral to a moderate smokers and smokers strongly respectively 63.67, 69.08 pg / ml , compared with the control group, which was the rate of cellular concentration of motor 44.83 pg / ml .

3. recorded the results that each of the infection, smoking has an effect in the levels of Alglupulinat immune supplements immune as decreased IgG, IgM, C3 and C4 in patients and smokers at the same time to 672.22, 78.33, 54.06, 57.25 mg / d. L. , respectively, and that the decline was insignificant compared with the groups of control (not infected - smokers) 763.21, 97.45, 63.78, 59.86 mg / d. L. , respectively, as well, while the observed high level of IL- 8 is significant in people - smokers compared to 74.16 pg / ml with a group of control and have a 20.50 pg / ml .

In light of the demonstrated by the results we can deduce the existence of an inverse relationship between age and levels of immunoglobulin's IgG and IgM as well as the levels of supplements immune C3 and C4 in serum was observed low concentration of these proteins immune with age, while the relationship was direct correlation between the concentration of IL-8 and the aging , the results showed the existence of a negative effect of smoking on levels of immunoglobulin's IgG and IgM as well as supplements the immune C3 and C4 have decreased concentrations of protein in smokers with the increase in the amount of smoking until it reached its lowest level

in smokers heavily, while the rates increased IL-8 in serum-smokers with the increase in the amount of smoking until you reach higher levels in smokers heavily It also, concluded that a positive relationship between the incidence of bacteria H. pylori, smoking a negative impact on the levels of immunoglobulin's IgG and IgM as well as supplements the immune C3 and C4 as observed low levels of these proteins in the immune serum with bacteria *H. pylori*, smoking at the same time, while the relationship between the incidence of smoking and extrusive effect on the levels of IL-8 as it was noted the high level in serum patients and smokers.

Ministry of Higher Education & Scientific Research
University of Karbala
College of Education for pure sciences
Department of Biology

Study Of Some Immunological Variations Of Smoking Patients Infected With *Helicobacter pylori*

A Thesis
sinbmitted to the College of Education of Karbala University
Karbala partial fulfillment of the requirements for the degree of
Master of science in Biology / Zoology

By
Alyaa – Aziz AL-mossawei
B. Sc. College of Education for pure sciences
University of Karbala
2009

Supervised By
Dr. Hiyame Abdul Ridha AL-Awade

October/ 2011 A.D. **Du- Alkuada / 1433 A.H.**