

The effect of smoking, age and infection with *Helicobacter pylori*

on immunoglobulin's IgG, IgM

تأثير التدخين والعمر والإصابة ببكتريا *Helicobacter pylori* في مستويات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM *

علياء عزيز جبير الموسوي د. هيام عبد الرضا كريم العواد

جامعة كربلاء

*مستل من رسالة ماجستير للباحث الأول

المستخلص

من خلال هذه الدراسة تم تسليط مزيدا من الضوء لمعرفة التغير في مستويات الغلوبولينات المناعية لدى المصابين ببكتريا *Helicobacter pylori* وكذلك معرفة العلاقة بين الإصابة والتدخين وتأثيرهما على تلك المستويات المناعية ، فقد تضمنت الدراسة الحالية 45 شخص من مرضى القرحة المعدية gastric ulcers الذين خضعوا لفحص التنظير، فضلا عن 16 شخص (أصحاء ظاهريا) واعتبروا كمجموعة سيطرة للدراسة حيث تم جمع تلك العينات من مستشفى الحسيني التعليمي في محافظة كربلاء (وحد التنظير) خلال الفترة الزمنية من 2010/11/1 ولغاية 2011 /4/1. فحصت أمصال 45 مريضا بالقرحة المعدية و 16 من الأصحاء (مجموعة السيطرة) للكشف عن وجود الأجسام المضادة IgG و IgM ضد العزلة المحلية باستخدام طريقة الانتشار المناعي المفرد (Signal Radial Diffusion (RID)).

1. اظهرت النتائج عن وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز الغلوبولين المناعي IgG في المصل لدى الفئات العمرية الثلاثة الأخيرة (41-50)(51-60)(61-70) سنة إذ بلغ معدل التركيز 753.76 ملغم / د. لتر 559.01 ملغم / د. لتر 430.94 ملغم / د. لتر على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين كان الانخفاض غير معنوي لدى الفئتين العمريتين (20-30)(31-40) سنة مقارنة مع مجموعة السيطرة.
2. ارتفع مستوى IgM بشكل معنوي ($P < 0.05$) للفئة العمرية الأولى (20-30) إذ بلغ 125.54 ملغم / د. لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما عاد لينخفض بشكل غير معنوي لدى الفئة العمرية الثانية (31-40) ويأخذ تركيز IgM بالانخفاض تدريجيا مع العمر بشكل معنوي بين الفئات الثلاثة العمرية الأخيرة (41-50)(51-60)(61-70) وبين مجموعة السيطرة ليبلغ 76.84 ملغم / د. لتر و 44.55 ملغم / د. لتر و 29.94 ملغم / د. لتر .
3. بينت نتائج قياس مستوى الغلوبولين المناعي IgG في أمصال المدخنين عن حدوث انخفاض معنوي ($P < 0.05$) لدى المدخنين بقله ومتوسطي التدخين وكذلك المدخنين بشدة والذي بلغ لديهم معدل تركيز IgG 695.26 ملغم / د. لتر و 662.33 ملغم / د. لتر و 745.44 ملغم / د. لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة .
4. اظهرت النتائج إن الانخفاض في تركيز IgM كان معنويا ($P < 0.05$) لدى المدخنين بشكل متوسط والمدخنين بشدة والذي بلغ 78.20 ملغم / د. لتر و 76.33 ملغم / د. لتر في حين لم يلاحظ وجود فرق معنوي في مستويات الغلوبولين المناعي IgM وبين المدخنين بقله وبين مجموعة السيطرة إذ بلغ 109.74 ملغم / د. لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة.
5. اظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستويات الغلوبولينات المناعية في أمصال الأشخاص المدخنين والمصابين في الوقت ذاته مقارنة مع مجموعة السيطرة (غير المدخنين غير المصابين)

Abstract

The aim of this study was to shed more light on the change in the levels of immunoglobulin's IgG, IgM 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 of gastric ulcers who have undergone screening endoscopy , as well as 16 people (apparently healthy) and considered as a group to study the control of where the samples were collected from a hospital Al-Husseini education in the province of Karbala (unified theory) during the time period from 1/11/2010 until 1/4/2011.

1. The results showed the presence of a significant reduction ($P < 0.05$) in the concentration of immunoglobulin IgG in the serum in the last three age groups (70-61) (60-51) (50-41) years with an average concentration 753.76 mg / d. L 559.01 mg / d. L 430.94 mg / d. L, respectively, compared with the control group, while the decline was not significant in age groups (40-31) (30-20) years compared with the control group.

2. The level of IgM is moral ($P < 0.05$) for the age group I (30-20), reaching level of 125.54 mg / d. Liter, compared with the control group returned in the fall, while insignificant in the second age group (40-31) and takes the focus of IgM decline gradually with age is significant among the three age years (70-61) (60-51) (50-41) and between group control to reach 76.84 mg / d. liter and 44.55 mg / d. liter and 29.94 mg / d. liters.

3. The results of measuring the level of immunoglobulin IgG in sera of smokers a significant decrease in smokers low and middle-smoking and smoking as well as hard and who have reached the average concentration of 695.26 IgG mg / d. L and 662.33 mg / d. L and 745.44 mg / d. Liter, compared with the control group. sera were examined for the 45 peptic ulcer patients and 16 healthy control to detect IgG and IgM antibodies specific for the local solute of *H. pylori* by signal radical immune diffusion .

4. The results showed that the decline in the concentration of IgM was significantly in smokers are average and smoking heavily, which amounted to 78.20 mg / d. Liter and 76.33 mg / d. Liter while not noticed a significant difference in the levels of immunoglobulin IgM and among smokers low and the control group as was 109.74 mg / d. liter compared with the control group.

5. The results showed a significant decrease ($P < 0.05$) in the levels of immunoglobulin's supplements and immune serum in smokers and people living at the same time, compared with the control group (non infected-non smokers people) .

المقدمة Introduction

تعرف القرحة المعدية peptic ulcer نسيجياً بأنها حدوث تآكل موضعي في الغشاء المخاطي في جدار المعدة . وقد تتكون القرحة في المعدة فقط أو في الجزء الأول من الأمعاء والمسمى بالاثني عشر أو في الاثني عشر نادراً ما تكون في أجزاء الجهاز الهضمي الأخرى كاسفل المريء مثلاً (1) . تحدث القرحة المعدية في حالة وجود خلل في آليات الحماية والزيادة المفرطة في إفراز الحامض المعدي والإنزيمات الهاضمة (2) .

أشارت عدد من المصادر إلى وجود تأثير للقرحة الهضمية على تركيز بروتينات المصل إذ وجد إن هناك انخفاضاً في تركيز البروتين الكلي ، الألبومين ، الكلوبولين ، الكاما كلوبولين في مرضى قرحة المعدة وقرحة الاثني عشر مقارنة بالأصحاء (3) . كما وجد (4) إن هناك تناقصاً في مستوى البروتين والألبومين لدى مرضى القرحة الهضمية مقارنة بالأصحاء. أما (5) 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 . تؤدي الإصابة ببكتريا *H. pylori* إلى تحفيز إنتاج الأجسام المضادة ، تقريباً كل الأشخاص المصابين بهذه البكتريا (أكثر من 90%) تظهر لديهم الأجسام المضادة من نوع IgG وحوالي 70% من المصابين بهذه البكتريا يظهر لديهم IgA بينما تظهر الأجسام المضادة من نوع IgM أقل من 7% لدى الأشخاص المصابين بهذه البكتريا (6). كما أظهرت الدراسات ارتفاع الأجسام المضادة خاصة IgG بعد حصول الإصابة بهذه البكتريا في حين لوحظ انخفاض نسبيها في المصل بشكل كبير بعد تلقي العلاج ، إذ وجد إن نجاح المعالجة مرتبط بنقصان 40-50 من مستويات IgG بعد مرور 6 أشهر من المعالجة (7).

يعتبر التدخين من أهم المخاطر التي تواجه البشرية فلا يقتصر تأثيره على المدخنين وإنما يمتلك تأثير على غير المدخنين أيضاً حيث بينت منظمة الصحة العالمية إن التدخين هو السبب الرئيسي في زيادة معدلات الوفيات سنوياً في العالم حيث يعتبر التدخين أكبر مشكلة صحية تواجه العالم ، بالإضافة إلى تأثيره على الجهاز التنفسي وجهاز الدوران فهناك ارتباط وثيق بين التدخين وقرحة المعدة فقد أوجدت العديد من الدراسات إن التدخين يعد عامل الخطورة الرئيسي للجهاز الهضمي خاصة المعدة (8) . وهناك تأثير للتدخين على الجهاز المناعي في الجسم فقد أظهرت الدراسات إن التدخين يضعف الجهاز المناعي في الجسم، حيث وجد انخفاض مستويات الأجسام المضادة IgM , IgG في أمصال المدخنين مقارنة مع أمصال الأشخاص غير المدخنين (9).

المواد و طرائق العمل Materials and Methods

1. جمع عينات الدراسة Samples of study:

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 الآتي :

أولاً: مصابين ببكتريا *H. pylori* – مدخنين patients - smoking :

تضمنت هذه المجموعة (30) شخص تتراوح أعمارهم بين (20-70) سنة، هذا وقد تم تقسيم المدخنين إلى ثلاثة مجاميع تضمنت المجموعة الأولى المدخنين بقلة (1-10) سيجارة يوميا والتي بلغ عدد أفرادها (7) شخص، أما المجموعة الثانية وهم المدخنين بشكل متوسط (10-20) سيجارة يوميا وعددهم (14) شخص، و المجموعة الثالثة وهم المدخنين بشدة أكثر من (20) سيجارة يوميا والبالغ عددهم (9) شخص اعتمادا على عدد السجائر لكل يوم (10). مع الأخذ بنظر الاعتبار عمر المدخن وكمية التدخين لكل شخص .

ثانياً: مصابين ببكتريا *H. pylori* – غير مدخنين patients - non smoking :

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

ثالثاً: 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 بنظر الاعتبار كونهم مماثلين لأشخاص مرضى قرحة المعدة من حيث التقارب في الفئات العمرية وهذه المجموعة قسمت بدورها إلى مجموعتين (مدخنين غير مصابين وعددهم 8 أشخاص) و(غير مدخنين غير مصابين وعددهم 8 أشخاص أيضا) .

2. سحب عينات الدم وتحضير المصل 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 وحدث التجلط أو الخثرة gloat وتم فصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي Centrifuge (3000 دورة لمدة 5 دقائق) ثم تزال الخثرة باستخدام العود stick ثم تفصل مرة أخرى باستعمال الطرد المركزي للحصول على مصل سائل ثم تم جمع المصل باستخدام micropipette في أنابيب بلاستيكية appendroff tubes نظيفة ومعقمة وحفظ في الثلجة بدرجة (-10)م⁰ لحين الاستخدام (11).

3. تخزين العينات Samples storing :

حفظت العينات serum samples بعد جمعها من الأشخاص تحت درجة حرارة (-10)م⁰ في أنابيب إبندروف appendroff tubes قسم من المصل استخدم لتحديد المصابين ببكتريا *H. pylori* وقسم آخر لإيجاد مستويات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM.

4. مبدأ وطريقة عمل العدة التشخيصية لبكتريا *H. pylori*

:principle and procedure of *H. pylori* diagnosis kit

إن مبدأ عمل هذا الاختبار يعتمد 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 antigens التي تكون معطلة (مجمدة) ، بعد إضافة عينة المصل specimen إلى الحفرة well لشريحة الاختبار سوف تتفاعل تلك الأجسام المضادة مع المستضد *H. pylori* إذ يصبح المستضد مغلف بتلك الجزيئات في كل حفرة well بعد ذلك ينتشر هذا الخليط mixture على 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 دوماً في منطقة خط الاختبار (T) وتعرف هذه المنطقة بمنطقة السيطرة .

تم تشخيص الإصابة حسب طريقة عدة القياس الموصى بها من قبل الشركة المصنعة وكالاتي:

1. 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 .
2. بعد ذلك تم الحضان تحت درجة حرارة (8-2)م⁰بعيدا 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 المستضد antigen *H. pylori* أما في حالة عدم وظهور الخط في منطقة الاختبار (T) فهذا يدل على عدم وجود مستضد antigen *H. pylori* وبالتالي عدم وجود إصابة.
5. مبدأ وطريقة عمل العدة التشخيصية للغلوبولينات المناعية الكلية

: principle and procedure of *H. pylori* IgG and IgM kit

استخدمت العدة التشخيصية kit من قبل الشركة LTA.s.r.i المنتجة لتقدير مستويات كل من الغلوبولينات المناعية IgG, IgM بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد (signale Radial immune diffusion) ويعتمد مبدأها على تكوين حلقة الترسيب المناعي إذ إن الامينوغلوبيولين (IgG , IgM antibodies) سينتشر 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 plate، تتفاعل هذه الأجسام المضادة مع ذلك الوسط وتكون معقد مناعي immune- complex بعد الحضان لمدة 72 ساعة تحت درجة حرارة (8-2)م⁰ 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 globulin's وكذلك تركيز المتمات المناعية complements C3,C4 وقد تم التعبير عن القيمة ب ملغم/ ديسي لتر.

تم احتساب تركيز كل من IgG , IgM حسب طريقة عدة القياس التشخيصية الموصى بها من قبل الشركة المصنعة وكالاتي :

1. تم إزالة الغطاء من الصفيحة plate وتركها تحت درجة الحرارة لبضع دقائق للسماح لقطرات الماء المكثف في الحفر wells أن يتبخر.
2. أضيف 5 مايكروليتر من المصل باستخدام الماصة الدقيقة micropipette إلى كل حفرة من الصفيحة من النموذج المصاب أو نموذج السيطرة بعد تذيبه تحت درجة حرارة الغرفة أيضا ، وتركها لفترة وجيزة ليكتمل امتصاصها وحدث تفاعل قبل حمل الصفيحة إلى مكان آخر.
3. غطيت الصفيحة بالغطاء بصورة محكمة وتوضع في مكان رطب تحت درجة حرارة (2-8) درجة مئوية تترك تحت فترة الحضان المطلوبة (72) ساعة ولتسريع وقت التحلل توضع هذه الصفائح في مكان أكثر حرارة تصل إلى (30) م⁰.
4. تم قراءة النتائج بعد مرور 72 ساعة من الحضان باستخدام العدسة Jewelers viewer لتحديد قطر الحلقة ring المتكونة حول كل حفرة well ومن خلال قطر الحلقة نستدل على تركيز الأجسام المضادة antibodies بوجود ملحق بكل صفيحة kit تحوي على التراكيز concentrations التي تقابل تلك الأقطار.

النتائج والمناقشة Results and Discussion

مستويات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM الكلية لدى المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*:

1.1. مستويات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM الكلية مع عمر المدخنين والمصابين ببكتريا *H. pylori*:

1.1.1. مستوى الغلوبولين المناعي IgG :

أظهرت النتائج باستخدام الانتشار المناعي المفرد Signal Radial Diffusion (RID) لقياس تركيز الغلوبولينات المناعية الكلية في المصل إن هنالك انخفاض غير معنوي في مستويات الغلوبولين المناعي 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، في حين كان الانخفاض معنويًا ($P < 0.05$) لدى الفئات العمرية (61-70)، (51-60)، (50-41) سنة وقد بلغ 753.76 ملغم / د.لتر، 559.01 ملغم / د.لتر، 430.94 ملغم / د.لتر على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة من الأشخاص غير المصابين والذي بلغ متوسط الغلوبولين المناعي لديهم 1026.89 ملغم / د.لتر، كما في الجدول (4).

جدول (1) مستوى الغلوبولين المناعي IgG لدى مجموعة السيطرة و المصابين ببكتريا *H. pylori* تبعاً إلى العمر

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

2.1.1. مستوى الغلوبولين المناعي IgM :

أوضحت نتائج الاختبار لقياس مستوى IgM المناعي إن متوسط هذا الغلوبولين المناعي قد بلغ 125.54 ملغم / د.لتر لدى الفئة العمرية (20-30) سنة مع وجود فرق معنوي ($P < 0.05$) بين هذه الفئة العمرية وبين مجموعة السيطرة، في حين بلغ متوسط الغلوبولين المناعي IgM لدى الفئة العمرية (31-40) سنة 105.50 ملغم / د.لتر مع عدم ظهور فرق معنوي بين هذه الفئة العمرية وبين مجموعة السيطرة، وبلغ عند الفئة العمرية (41-50) سنة 76.84 ملغم / د.لتر، ويأخذ تركيز IgM بالانخفاض تدريجياً 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 الغلوبولين المناعي IgM 113.55 ملغم / د.لتر مع وجود فرق معنوي ($P < 0.05$) بين الفئات الثلاثة الأخيرة وبين مجموعة السيطرة، كما في الجدول (5)

جدول (2) مستوى الغلوبولين المناعي IgM لدى مجموعة السيطرة و المصابين ببكتريا *H. pylori* تبعاً إلى العمر

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

تشير هذه النتائج إلى إن متوسطات كل من الأجسام المضادة من نوع IgM و IgG للمجموع المختبرة تكون مرتفعة في بداية الإصابة وعند مراحل عمرية غير متقدمة ثم تبدأ بالانخفاض تدريجياً مع تقدم العمر مقارنة مع مجموعة السيطرة. توافقت نتائج هذه الدراسة مع (12) والذي بين وجود اختلاف معنوي في مستويات الأجسام المضادة باختلاف الفئات العمرية لمرضى القرحة المعدية والمصابين ببكتريا *H. pylori*، إذ أظهرت نتائجها بدأ ارتفاع مستويات الغلوبولينات 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 جاءت بعض هذه النتائج مؤيدة مع ما توصل إليه (13) والذي بين ارتفاع مستويات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM في المصل لدى الأشخاص غير المتقدمين في العمر ضمن الفئة العمرية (20-40) سنة وقد يعود ذلك الارتفاع إلى الإصابة الحديثة primary infective بهذه البكتريا لدى هذه الفئة العمرية إذ ترتفع مستويات الأجسام المضادة بعد فترة وجيزة من الإصابة كتحفيز للجهاز المناعي، ومع التقدم بالسن تتخفف مستويات تلك الأجسام المضادة تدريجياً خاصة بعد سن 40 سنة وهذا ما أظهرته نتائجه والذي يدل على قدم الإصابة بهذه البكتريا.

كما يمكن أن يعزى قلة تركيز الغلوبولينات المناعية في أمصال مرضى القرحة المعدية والمسنين إلى قلة إفراز الحامض والكاسترين في المعدة مع تقدم العمر حيث تلعب هذه المركبات دوراً كبيراً في إفراز البروتينات المصلية (14).

فيما عزی سبب زيادة عدد المسنين والمصابين بالقرحة المعدية والحاملين لبكتريا *H. pylori* بتقدم العمر والذي يعود ذلك إلى انخفاض مستويات الغلوبولينات المناعية بعد التقدم بالعمر والتي تعمل هذه الغلوبولينات كخطوط دفاع في الجسم ضد هذه البكتريا (15)، كما وإن الاستجابة ضد هذه البكتريا عن طريق الغلوبولينات المناعية في الجسم يكون نادر لدى كبار السن بسبب تضائل نسبها في المصل (16). وفي دراسة أجريت على الفئران (17) إذ لوحظ ارتفاع مستويات الغلوبولينات المناعية IgG, IgM في مصل الفئران وقد فسر سبب الارتفاع في بداية الإصابة من خلال دور الخلايا التائية المساعدة (T-helper (Th cells حيث تحفز هذه الخلايا بفعل الإصابة والتي تلعب دوراً كبيراً في تحفيز الاستجابة المناعية المكتسبة من خلال زيادة إنتاج الأجسام المضادة وكذلك تحفز استجابة عوامل مناعية أخرى مثل الأنترلوكينات.

وفي دراسة أخرى أجريت على الفئران أيضاً (18) فسر سبب الارتفاع في معدلات الغلوبولينات المناعية IgG, IgM في المصل وفي بداية الإصابة يعود إلى دور الاسواط التي تمتلكها تلك البكتريا بعد حدوث اتصال بين تلك البكتريا وبين الخلايا المعدية احد مكونات تلك الاسواط flagellin –A والذي يعتبر كمستضد مهم ويسبب عند ارتباطه مع خلايا الجسم تحفيز إنتاج تلك الغلوبولينات المناعية IgG و IgM في المصل. بينما تناقضت هذه النتائج المسجلة من خلال هذه الدراسة

مع آخرون (19) والذين بين تزايد معدل إنتاج الأجسام المضادة مع العمر. فيما بين (20) إن الأجسام المضادة تزداد مستوياتها في المصل مع العمر بنسبة 1% كل سنة.

2.1. علاقة التدخين بمستويات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM:

1.2.1. مستوى الغلوبولين المناعي IgG وعلاقته بكمية التدخين :

أظهرت نتائج الاختبار انخفاض تركيز 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 الغلوبولين المناعي IgG لديهم في المصل 1044.33 ملغم / د.لتر كما في الجدول (6)

جدول (3) مستوى الغلوبولين المناعي IgG لدى مجموعة السيطرة المدخنين تبعا إلى كمية التدخين

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
المدخنين	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
	معدل المجموع الكلي	61	819.65±38.63	282.80	1940.20

2.2.1. مستوى الغلوبولين المناعي IgM وعلاقته بكمية التدخين :

أوجدت النتائج ظهور فرق معنوي بين المدخنين بقلة وبين مجموعة السيطرة في الوقت الذي انخفض فيه معدل تركيز IgM لدى المدخنين بقلة 109.74 ملغم / د.لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة والذي بلغ لديهم تركيز IgM 110.87 ملغم / د.لتر ، كما انخفض معدل تركيز IgM لدى متوسطي التدخين 78.20 ملغم / د.لتر هذا وقد بلغ تركيزه لدى أمصال المدخنين بشدة 76.33 ملغم / د.لتر إذ وجد فرق معنوي ($P< 0.05$) بين مجموعة المدخنين بشكل متوسط وكذلك المدخنين بشدة وبين مجموعة السيطرة كما في الجدول (7)

جدول (4) مستوى الغلوبولين المناعي IgM لدى مجموعة السيطرة والمدخنين تبعاً إلى كمية التدخين

المجموعة		ملغم / د. لتر) في المصل IgM مستوى			
		العدد	الخطأ القياسي ± المعدل	أقل قيمة	أعلى قيمة
مجموعة السيطرة		23	110.87± 4.99 A	58.20	145.30
المدخنين	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
	معدل المجموع الكلي	61	92.74±4.75	22.50	145.30

يعتبر التدخين عامل ضار بالقناة الهضمية ومنها المعدة كونه يضعف الجهاز المناعي (21) فقد أظهرت النتائج خارج الجسم إن تعريض الجرذان والفئران إلى كميات زائدة من دخان السجائر بمقدار 1 ملغم لكل كغم ولمدة ثلاثين يوماً يؤدي إلى انخفاض مستويات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM في المصل مقارنة بمجموعة السيطرة وقد يعزى ذلك إلى تأثير النيكوتين على الاستجابة المناعية للخلايا التائية T cells إذ تؤدي الكمية الزائدة من النيكوتين إلى تقليل نمو وانقسام الخلايا التائية proliferation T cells كما يؤثر النيكوتين على الخلايا الطحالية spleenocytes فيؤدي إلى خفض إنتاج الغلوبولينات المناعية IgG, IgM في المصل ، كما وجد إن تعرض تلك الحيوانات المختبرة إلى النيكوتين يحفز فعالية الإنزيمات phospholipase و tyrosin kinase تعمل هذه الأنزيمات على تقليل إنتاج الخلايا التائية T cells وبالتالي تقل مستويات الغلوبولينات المناعية في المصل (22) .

3.1. علاقة الإصابة ببكتريا *H. pylori* والتدخين في مستويات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM :

1.3.1. مستويات الغلوبولين المناعي IgG وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين:

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

جدول (5) مستويات الغلوبولين المناعي IgG

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

2.3.1. مستويات الغلوبولين المناعي IgM وعلاقته بالإصابة وكمية التدخين:

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

جدول (6) مستويات الغلوبولين المناعي IgM

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

من خلال ملاحظة النتائج نجد إن معدل تركيز كل من الغلوبولين المناعي IgG و IgM للمدخنين والمصابين قد انخفضت قياساً بمجموعة السيطرة (الأصحاء - المدخنين) وإن كان هذا الانخفاض غير معنوي بينما كان هذا الانخفاض معنوياً بين غير المدخنين المصابين و بين مجموعة السيطرة (الأصحاء - المدخنين) وهذا يؤكد إن كل من الإصابة والتدخين قد كان لهما دوراً هاماً في تقليل تركيز هذه الغلوبولينات المناعية إلى هذا المستوى.

جاءت هذه النتائج متوافقة مع (23) 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 أجريت على مرضى القرحة المعدية gastric ulcers مع وجود فرق معنوي ، إذ لوحظ إن الأجسام المضادة تنخفض لدى المدخنين مقارنة مع غير المدخنين كما يأخذ في الحسبان تأثير كمية النيكوتين التي يتعرض لها الجسم. إن انخفاض مستويات الغلوبولينات المناعية IgM و IgG يعود إلى انخفاض مستويات الخلايا البيضاء في الدم ، فقد لوحظ ارتفاع مستويات nitric oxide (NO) (وهي مادة التهابية ومؤثرة مناعيا وتعد المفتاح الأساسي لتحفيز الجهاز المناعي في الجسم) حيث تعمل هذه البكتيريا على تثبيط نشاط أنزيم nitric oxide synthase الذي يثبط نشاط هذه المادة ، يؤثر NO على نشاط البلاعم الكبيرة ومستوياتها وبالتالي يؤثر على مستويات إنتاج للغلوبولينات المناعية في المصل (24)

أما ما أظهرته نتائج الدراسة من وجود انخفاض في معدل تركيز الغلوبولينات 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 الغلوبولينات المناعية في المصل اتفقت هذه النتائج مع ما توصل إليه (25)، وربما يعود السبب في انخفاض البروتين الكلي والألبومين والكلوبيولين والكاما كلوبيولين في المصل لمرضى القرحة المعدية إلى انخفاض معدلات تخليق البروتينات في الكبد أو انخفاض معدلات هدمها في الجسم أو الاثنان معاً .

وقد يعزى سبب تناقص مستوى البروتينات المناعية لدى مرضى القرحة المعدية يعود إلى توسع الطيات المعدية ونقصان البروتين في القناة الهضمية (26) . وقد اتفقت هذه النتيجة مع ما أشار إليه (27) 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 .

المصادر :

- 1- Ramarkishnan, K. & Salinas, R.C. (2007) . Peptic ulcer disease .American Family Physician . 76 (7) : 1005-1012.
- 2- Dixon, M. F. (2000). "Patterns of inflammation linked to ulcer disease". *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 14 (1): 27–40.
- 3- 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.
- 4- 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. of syrgery* ,Feb . 166(2):149-53.
- 5- Anthony, J.D.; Benjamin, S.B. & Hawes, H. (1997). peptic ulcer disease *Gastrointestinal*.11 (1): 285.
- 6- Buck, G.E. (1987). *Campylobactor pylori*: A new organism implicated as a cause of gastritis and peptic ulcers. *Clin Microbiol Newsletter*.9:141-148.
- 7- Bikhholz, 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.
- 8- Kamholz, S.L. (2004) . Pulmonary and cardiovascular consequences of smoking. *Med Clin North Am* . 88: 1415-1430.
- 9- 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.
- 10- Hofbauer, L. C. ; Muhlberg ,T. ; Konig, A. ; Heufelder, G. ; Schworm, H . D. & Heufelder. A. (1997) . Soluble interleukin-1receptor antagonist serum levels in smokers and non smokers with grave ophthalmopathy undergoing orbital radio therapy .*J.Clin .Endo .And Metabol* . 82(7).2244-2247.
- 11- Lewis, S. M. ; Bain, B. J. & Bates, I. (2001) . *Dacie and Lewis practical hematology*. 19th ed. Churchill livingstone. Pp: 1-5.
- 12- 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 Journal of Basic & Applied Sciences*. 1 (5-6): 123-128.
- 13- Steffen, Rosenstock; Torben, Jørgensen; Leif, Andersen & Olaf, Bonnevie .(2000).Seroconversion and seroreversion in IgG antibodies to *Helicobacter pylori*: a serology based prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health* 54:444–450.

- 14- Chopra, S. & May, R.J. (1989). Pathophysiology & Gastrointestinal diseases. Little & Brown Company, Boston. U.S.A.p.71-85.
- 15- 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.
- 16- 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.
- 17- Fiona, J. Radcliff & Richard, L. Ferrero (2001) .Effect of Low-Dose Antigen Exposure on Development of Immunity to *Helicobacter pylori* Infection in Mice infection and immunity J., Vol. 69, No. 8 p. 5186–5188 .
- 18- Mattsson, A. ; Quiding-Järbrink, M. ; Lönroth, H. ; Hamlet, A. ; Ahlstedt, I. & Svennerholm, A. (1998). Antibody-secreting cells in the stomachs of symptomatic and asymptomatic *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Infect Immun* . 66: 2705-2712.
- 19- Meijer , B.C. ; Thijs, J.C. ; Kleibeuker, J.H. ; van Zwet , A.A. & Berrelkamp, R.J. (1997) . Evaluation oh eight enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin G against *Helicobacter pylori* . J. Clin Microbiol. 35:292- 4.
- 20- Cutler, A.; Schubert, A. & Schubert ,T. (1993). Role of *Helicobacter pylori* serology in evaluating treatment success. *Digestive Diseases and Sciences* 38: 2262-2266.
- 21- Bateson, Malcolm C.(1993). Cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection. *Postgrad Med J.* 69, 41 – 44.
- 22- Roma, Kalra ; Shashi, P. ; Singh, Susan M. ; Savage, Gregory L. ; Finch, & Mohan, L. Sopori. (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. the journal of pharmacology and experimental therapeutics. 293 (11) : 66–171.
- 23- 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.
- 24- Rezaei, N. ; Farhoudi, A. ; Pourpak, Z. ; Aghamohammadi, A. ; Moin, M. & Gharagozlou, M. (2004). Neutropenia in Patients with Primary Antibody Deficiency Disorders. *IRANIAN journal of allergy, asthma and immunology*. 3(2):77-80.
- 25- 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. of syrgery*. 166(2):149-53.
- 26- 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. of pediatrics*. 156 (3) : 182-5 .
- 27- Al-Muhammadi, M. ; Al-Awady, H.J. & Al-Shook, M.M. (2003). Plasma proteins changes in patients suffering from peptic ulcer. *Medical College, B.U.J.* 3(7):871-879.