



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم طب الأطفال

تقصي مستويات الغلوبولينات المناعية والمتممة وعلاقتها بحدوث الإنتانات المتكررة لدى مرضى داون

The Investigation of Immunoglobolins and Complement Levels in the Occurrence of Recurrent infections in Patient with Down Syndrome

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا

د. محمد علي العيسى

إشراف :

أ. د محمد علي عجلوني

أستاذ في كلية الطب البشري

شكر وتقدير

إلى الأستاذ الدكتور محمد علي عجلوني لاهتمامه ونصحه الدائم وتشجيعه خلال مرحلة إعداد هذه الرسالة .. لمقامك الكريم جزيل الشكر والامتنان.

إلى الدكتورة سوسن علي مشرفة الأمراض الصدرية في مشفى الأطفال الجامعي لعطائها ومحبتها لطلابها و لمساعدتها في جمع الأبحاث والبروتوكولات العالمية في دراستنا مع تمنياتنا لها بدوام الصحة والعافية.

إلى جمعية الرجاء الخيرية (المعنية بأطفال داون) وأطفالها وذويهم لإتاحة الفرصة لنا بلقاء ذوي الأطفال واستكمال أخذ العينات .. لكم كل الشكر والامتنان وبوركت جهودكم المعطاءة.

الإهداء

إلى معلمي الأول ، سدي الوحيد ، قدوتي في الحياة ... أبي

إلى حبي الأول ، عشقي الباقي إلى الأبد ... أمي

إلى شقيق الروح و رفيق الأيام الوفي .. أحمد سلوم

إلى صديق الأزمات ورجل المصمات الصعبة ... د. محمد الوز

إلى مصدر الدعم والنصح الدائم ... م . سامي علوش

إلى من انتشلني يوماً من جب الموت طيبي و صديقي ... د. أنس بدور

إلى الأخت والصديقة ، شريكة المناوبات ... شكرا لك .. هبة دخل الله

إلى صديقي الملمم .. القدوة في النجاح ... د. أبي خصرة

إلى عائلتي الثانية ، أطباء الدراسات العليا دفعة 2023

إلى كل من وقف بجانبني يوماً وخفف عني ثقل الأيام ... شكراً

إلى أطفال داون ... أبناء متلازمة الحب ... لكم كل الحب

محمد العيسى



فهرس المحتويات

9	الملخص باللغة العربية
10	الجزء التمهيدي
10	1 - المقدمة
10	2 - المشكلة البحثية
11	3- فرضية البحث
11	4 - هدف البحث
11	5 - مناهج البحث وأدواته
12	6 - محددات البحث
12	7 - الدراسات المرجعية
13	8 - مكونات البحث
14	الجزء الأول : القسم النظري
14	1 - المقدمة
14	2 - المناعة الخلقية
15	1-2 خلايا المناعة الخلقية
15	1-1-2 العدلات
16	2-1-2 البلاعم
17	3-1-2 الخلايا القاتلة الطبيعية
18	2-2 استتباب جهاز المناعة الخلقية
18	3-2 المتممة
20	1-3-2 السبيل الكلاسيكي
20	2-3-2 السبيل البديل
21	3 - المناعة التلاؤمية (المكتسبة)
22	1-3 المستضدات

23	2-3 الأضداد (الغلوبولينات المناعية)
24	3-3 خلايا المناعة التلاؤمية
24	3-3-1 الخلايا البائية
25	3-3-2 الخلايا التائية
25	3-4 الاستجابة المناعية التلاؤمية
27	5 - المناعة الخلوية
28	6 - الجوانب المناعية في أدواء عوز المناعة
29	6-1 عيوب حوائل العدوى التشريحية والفيزيولوجية
30	6-2 التظاهرات السريرية لعوز الاضداد
30	6-3 العوز المناعي الشائع المتغير
31	6-4 عوز IgA
32	6-5 عوز الأصناف الفرعية للغلوبولين IgG
33	6-6 عيوب المناعة المتواسطة بالخلايا التائية
34	6-7 قلة العدلات
34	6-8 قلة اللمفاويات
35	7 - العوز الموروث لجملة المتممة
35	7-1 الأعواز الأولية لجملة المتممة
37	7-2 الاضطرابات الثانوية للمتممة
38	8 - متلازمة داون
38	8-1 مقدمة
39	8-2 الأنماط الجينية للمتلازمة
40	8-3 أعراض المتلازمة
41	8-4 الجهاز المناعي لدى مرضى داون
42	8-5 الدراسات العالمية لجهاز المناعة عند مرضى داون

43	6-8 نظرية فرط النشاط التأكسدي (SOD)
46	الجزء الثاني : القسم العملي
46	الفصل الأول - أهداف البحث - التصميم - المواد والطرائق
46	1-2 خلفية البحث
46	2-2 أهداف البحث
47	3-2 عينة الدراسة
47	4-2 معايير القبول والاستبعاد
47	5-2 متغيرات الدراسة والاستمارة البحثية
48	6-2 تصميم الدراسة وطريقتها
48	7-2 التحليل الإحصائي
49	الجزء الثالث : النتائج
49	1-3 العينة النهائية
49	2-3 توزيع العينة حسب الجنس
49	3-3 توزيع العينة حسب العمر
50	4-3 توزيع العينة حسب الآفات المزمنة
50	5-3 توزيع العينة حسب حالة الإنتانات المتكررة
51	6-3 نتائج التقييم المناعي حسب تعداد اللمفاويات
51	7-3 نتائج التقييم المناعي للغلوبولينات المناعية
53	8-3 نتائج التقييم المخبري لعناصر التمتمة
54	9-3 توزيع المشاركين حسب نوع العوز المناعي
54	10-3 متغيرات الدراسة وعلاقتها بالإنتانات المتكررة إحصائياً
55	11-3 المناقشة
56	12-3 دراسات المقارنة
58	13-3 البروتوكولات العالمية حول الإنتانات المتكررة لمرضى داون

59	الجزء الرابع : الاستنتاجات والتوصيات
59	1-4 الاستنتاجات
59	2-4 صعوبات البحث
60	3-4 التوصيات
60	الموافقة المستتيرة
61	المراجع
64	الملخص باللغة الإنجليزية

فهرس الجداول

49	الجدول-1 توزع المشاركين حسب الجنس
50	الجدول-2 توزع المشاركين حسب العمر
50	الجدول-3 توزع العينة حسب الآفات المزمنة
51	الجدول-4 توزع المشاركين حسب الحالة الإنتانية
51	الجدول-5 نتائج التقييم المناعي حسب تعداد اللمفاويات
52	الجدول-6 نتائج التقييم حسب نتائج IgM
52	الجدول-7 نتائج التقييم حسب نتائج IgG
53	الجدول-8 نتائج التقييم حسب نتائج IgA
53	الجدول-9 نتائج التقييم حسب نتائج C3
53	الجدول-10 نتائج التقييم حسب نتائج C4
54	الجدول- 11 المتغيرات الإسمية وعلاقتها بالإنتانات المتكررة
57	الجدول-12 جدول مقارنة الدراسات

فهرس الأشكال والمخططات

20	الشكل 1 : آلية عمل السبيل الكلاسيكي بالتمتمة
43	الشكل 2: أسباب الإنتانات المتكررة حسب الدراسة الامريكية
45	الشكل 3 : نتائج دراسة فرط النشاط التأكسدي
45	الشكل 4 : مخطط أسباب الإنتانات الصدرية لدى مرضى داون
56	الشكل 5 : نتائج تقييم الغلوبولينات المناعية في الدراسة الهولندية

فهرس المصطلحات

Pattern recognition receptors	PRRS
Complement receptors	CRs
Natural killers	NK
Killer cells inhibitor receptor	KIR
Membrane attack complex	MAC
Immunoglobolins	Igs
T-cell receptor	TCR
Antigen presenting cells	APCs
B-cells receptor	BCR
T-cell helper	Th
Epstein Barr virus	EBV
Systemic lupus erythematosus	SLE
Mannose binding lictin	MBL
Catalase	CAT
Super oxide dismutase	SOD

الملخص

خلفية البحث: مع زيادة عدد القبولات المشفوية للأطفال المصابين بمتلازمة داون بسبب الإنتانات المتكررة لديهم ولاسيما الصدرية منها ، وظهر كثير من الدراسات العالمية التي تتحدث عن وجود عيوب مناعية خلقية مرافقة للمتلازمة تسهم بزيادة عدد وحدة الإنتانات لديهم قمنا بإجراء هذه الدراسة لتقييم الحالة المناعية لدى أطفال متلازمة داون .

هدف البحث: تقصي الحالة المناعية لدى مرضى داون من الأطفال ومقارنتها سريريا مع الإنتانات المتكررة لديهم وعدد القبولات المشفوية وتحديد العيب المناعي المرافق وتأثيره المباشر في الحالة الإنتانية ، وعليه سيتم وضع بروتوكول علاجي ووقائي للتقليل من الإنتانات المتكررة لدى هذه الفئة من الأطفال .

طرائق البحث: دراسة حشدية مستقبلية أجريت في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق امتدت من 2021/3/1 حتى 2022/3/1 تضمنت 50 طفلا مشخصاً لديهم متلازمة داون من المقبولين في الشعب الطبية أو المراجعين للعيادات الخارجية

النتائج: تبين وجود اضطراب مناعي لدى 88 % (44 طفلاً من أصل 50) لديهم عوز مناعي؛ إذ تشير النتائج أن أشيع الأعواز المناعية كان نقص عدد اللفوايات بنسبة 57% (28 طفلاً) يليه نقص الغلوبولين المناعي IgM بنسبة 41%، أما عوز C3 فيأتي بالمرتبة الثالثة بنسبة 31 % ،ومن ثم يليه عوز C4 بنسبة 18.5 %، ومن ثم عوز IgG بنسبة 12.2 % وأقل الاضطرابات شيوعاً هو عوز IgA بنسبة 10 % ، أما بحسب نوع العوز المناعي فالعوز المناعي المشترك شكّل النسبة الأكثر شيوعاً بنسبة 44 % من المشاركين ، أما سريريا فقد تبين وجود إنتانات متكررة لدى 68% (32 طفلاً) في حين أن 30% (15 طفلاً) لم يكن لديهم إنتانات متكررة .

الاستنتاج : إن التقييم السابق يُظهر بوضوح وجود عوز مناعي مرافق لدى الاطفال المصابين بمتلازمة داون، وهذا ما يؤدي إلى إنتانات متكررة تستدعي قبولات مشفوية متكررة ، وعليه فإن تطبيق بروتوكول وقائي والنظر إلى أن أطفال داون من ذوي الخطورة العالية المعرضين للإنتانات يسهم لاحقاً في تقليل تكرار الإنتانات لديهم ولاسيما القبولات المشفوية، ويسهم في تعزيز المناعة وسهولة دمجهم بالمجتمع ضمن فئاتهم العمرية المناسبة .

الكلمات المفتاحية : أطفال ، داون ، المناعة ، الإنتانات ، غلوبولينات مناعية ، المتممة .

الجزء التمهيدي

1 - المقدمة :

يحيط بالإنسان مجموعة ضخمة من العوامل الممرضة الفيزيائية والكيميائية والجراثومية والشعاعية ، وهذا ما يفرض عليه أن يكون دفاعه متنوعاً يلبي احتياجات تحصين الجسم والحفاظ على صحته ، ويدعى الجهاز المسؤول عن الدفاع عن الجسم بـ(الجهاز المناعي) الذي يؤدي بمجمله وظيفتي التحصين ضد العوامل الممرضة protection، وتحمل الذات self-tolerance

وتنتج الأمراض عن خلل هاتين الوظيفتين سواء بالنقص أم بالزيادة، وتقسم الاستجابة المناعية للجسم تقليدياً إلى نوعين رئيسيين هما : المناعة السليقية innate الموجهة ضد مكونات جزيئية أو عناصر بيئية متعددة ، وتوجد هذه المناعة منذ الولادة والمناعة التلاؤمية (التكيفية) التي تؤديها خلايا متخصصة تتفاعل مع ما تقدم المناعة الخلقية لها من إشارات ومواد لتتعامل معها بتأن وتفرز بعض المواد التي تعطي تأثيرها مباشرة أو تتبادل التأثير مع خلايا الدفاع الجسمية الأخرى.

2 - مشكلة البحث :

من المعروف عالمياً أن لدى أطفال داون قبولات مشفوية متكررة بسبب الآفات المزمنة المرافقة للمتلازمة ولكن بسبب كثرة الشكاوى الانتانية لديهم تم توجيه الاتهام لوجود خلل مناعي مرافق يساهم بزيادة عدد وشدة الانتانات لديهم وبناء على ذلك تم إجراء العديد من الدراسات العالمية لتقييم الجهاز المناعي عند مرضى داون

في بحثنا سنقوم بدراسة حول الجهاز المناعي لدى مرضى داون سريرياً ومخبرياً وذلك بعد وجود دراسات متعددة تتحدث عن وجود حالة من العوز المناعي المرافق لهذه المتلازمة ،وعليه سنقوم مخبرياً بتحديد العيب المناعي المرافق وما يترتب عليه من إنتانات مع تحديد المسببات وطرق علاجها.

أما سريرياً فمن خلال تجميع بيانات عن حالة الطفل المناعية، وسوابق القبولات المشفوية، ومدة الاستشفاء، و مدى الالتزام باللقاحات، وكذلك في حال وجود أدوية مطبقة تدعم المناعة أو تضعفها، وجود فيتامينات معطاة تؤثر في الجهاز المناعي.

3 - فرضيات البحث

معرفة الحالة المناعية لمرضى داون المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي وتحديد التدبير الطبي الأمثل لهذه الفئة من المرضى، ورفع كفاءة الجهاز المناعي من خلال بروتوكولات وقاية وتوصيات عملية لتقليل الإنتانات لديهم مما يترتب عليه تحسين نمط الحياة لهذه الفئة من المجتمع.

4 - هدف البحث

- 1 - دراسة الحالة المناعية لدى مرضى داون.
- 2 - تحديد نوع الاضطراب المناعي الخلقي لدى مرضى داون.
- 3 - تحديد مسببات الأمراض الإنتانية بناء على نوع العوز المناعي المرافق.
- 4 - تسليط الضوء على طرق الوقاية والبروتوكولات الموصى بها لدعم المناعة لدى مرضى داون.

5- مناهج البحث وأدواته :

تصميم الدراسة : دراسة حشدية مستقبلية

معايير القبول :

- 1 - كل طفل مشخص له متلازمة داون.
- 2 - العمر منذ الولادة حتى عمر 13 سنة ،وهو السن القانوني للقبول في مشفى الأطفال الجامعي.

معايير الاستبعاد :

- 1 - الأطفال الموضوعين على علاجات مثبتة للمناعة.
- 2 - الأطفال المشخص لهم سابقا أمراض عوز مناعة.

أدوات البحث :

تعداد الكريات البيض والصيغة (CBC) ، والغلوبولينات المناعية (IgA,IgM,IgG)

عناصر المتممة (C3 , C4)

طريقة العمل :

سيتم اختيار جمهرة من الأطفال المصابين بمتلازمة داون المقبولين بالشعب الطبية في مشفى الأطفال أو المراجعين للعيادات، وسيتم إجراء تقييم مناعي لديهم وذلك بإجراء التحاليل التالية :

IgM, IgG, IgA, C3, C4, CBC مع مقارنتها بالقيم الطبيعية حسب العمر وفق الجداول العالمية (وفي دراستنا تم اعتماد جداول مرجع Harriet Lane) وربطها بالمعلومات السريرية لكل طفل عبر الاستبيان السريري لوضع تقييم مناعي سريريا ومخبريا وتمثيله بيانيا وفق المخططات المناسبة، ومن ثم تحديد العوز المناعي المرافق وما يترتب عليه من الإصابة بعوامل مرضية نتيجة هذا الاضطراب المناعي .

6- محددات البحث :

نظراً إلى قلة وجود مراكز طبية أو تأهيلية تجمع مرضى داون كان من الصعب لقاء عدد كبير منهم، كما أن ارتفاع التكاليف المادية للتحاليل المناعية وعدم توفرها بمشفى الأطفال ولاسيما التنميط للمفاوي حدّ من الدراسة ونتائجها.

7- الدراسات المرجعية :

في السنوات القليلة الماضية صدرت كثير من الدراسات العالمية التي تتحدث عن وجود عوز مناعي لدى مرضى داون وتناولت عدة جوانب للجهاز المناعي، ولكن الدراسات التي تحدثت عن عوز بالغلوبولينات المناعية كانت قليلة نسبياً، وبعضها تناول أنواعاً مختلفة عن المذكورة في دراستنا؛ لذلك تم اختيار أقرب الدراسات العالمية لمحور دراستنا وأحدثها، وهي :

1 - دراسة أعدّها مجموعة باحثين في مشفى جيرون بوش بهولندا سنة 2010 عن تعداد الأنماط

الفرعية للمفاويات B وانخفاض عدد الخلايا التائية المساعدة وتضمنت الدراسة تقييماً مخبرياً

للغلوبولينات المناعية للمشاركين فيها. (1)

2 - دراسة ج - غرام و ج - تشين في مشفى الأطفال في تكساس بولاية هيوستن أمريكا سنة 2011

التي تحدثت عن عوز المناعة عند أطفال داون، وبحثت في أسباب الإنتانات المتكررة لديهم. (2)

3 - دراسة أجراها مجموعة باحثين في البرازيل عام 2013 عن فرط المؤكسدات والنشاط التأكسدي عند مرضى داون وربطها بالإنتانات المتكررة لديهم.⁽³⁾

4 - دراسة منشورة في مجلد Current Trends In immunity and respiratory infections عام 2018 بعنوان (اضطراب المناعة الخلطية عند الأطفال المصابين بنقص IgG الفرعي وانتانات الجهاز التنفسي المتكررة).⁽⁴⁾

خلاصة الدراسات المرجعية:

أظهرت الدراسات السابقة وجود اضطراب في عدد الخلايا اللمفاوية بمعظم أنواعها وكذلك وجود في اضطراب في آلية عملها وهذا يعود إما إلى خلل في عملية التكوين أو في عملية التمايز، كما أظهرت الدراسات وجود نقص في مستويات الغلوبولينات المناعية وأصنافها الفرعية في مختلف الفئات العمرية لدى أطفال داون وترافق ذلك بشكل واضح مع الانتانات المتكررة، أما فيما يخص المؤكسدات فقد تبين وجود فرط في مستوياتها المخبرية وارتفاع فعاليتها لدى أطفال داون المشاركين في الدراسات مما يفسر وجود زيادة سلبية في عملية الموت الخلوي المبرمج وما له من أثر سلبي على أنسجة الجسم.

8 - مكونات البحث :

يتألف البحث من أربعة فصول، وهي :

الجزء الأول : القسم النظري الذي يتحدث عن مكونات الجهاز المناعي وآلية تكوينه وعمله والاضطرابات الوظيفية فيه، كما يتحدث عن متلازمة داون وخصائصها العامة.

الجزء الثاني : القسم العملي، وهو يشمل مواد البحث وطرائقه والمناقشة .

الجزء الثالث : قسم النتائج، ويشمل نتائج التقييم المخبري والدراسة الإحصائية.

الجزء الرابع : الاستنتاجات والتوصيات وصعوبات البحث.

الجزء الأول : القسم النظري

1 - المقدمة :

يحيط بالإنسان مجموعة ضخمة من العوامل الممرضة الفيزيائية والكيميائية والجراثومية والشعاعية ، وهذا ما يفرض عليه أن يكون دفاعه متنوعاً ليلبي احتياجات تحصين الجسم والحفاظ على صحته ، يدعى الجهاز المسؤول عن الدفاع عن الجسم (الجهاز المناعي) الذي يؤدي بمجمله وظيفتي التحصين ضد العوامل الممرضة protection، وتحمل الذات self-tolerance.

وتنتج الأمراض عن خلل هاتين الوظيفتين سواء بالنقص أم بالزيادة، وتقسم الاستجابة المناعية للجسم تقليدياً إلى نوعين رئيسيين هما: المناعة السليقة innate الموجهة ضد مكونات جزيئية أو عناصر بيئية متعددة ، وتوجد هذه المناعة منذ الولادة، والمناعة التلاؤمية (التكيفية) التي تؤديها خلايا متخصصة تتفاعل مع ما تقدم المناعة الخلقية لها من إشارات ومواد لتتفاعل معها بتأن وتفرز بعض المواد التي تعطي تأثيرها مباشرة، أو تتبادل التأثير مع خلايا الدفاع الجسمية الأخرى.

2 - المناعة الخلقية :

تمتاز المناعة الخلقية بسرعتها خلال دقائق عادة ، وعدم نوعيتها؛ فهي تستجيب بالطريقة نفسها لكل العوامل الممرضة الغريبة التي تفعلها ، ولا تتغير مكوناتها لدى الشخص مدى الحياة ، ولا تحتفظ بذاكرة لما قامت به من وظائف؛ فهي تستجيب بالطريقة نفسها إن تفعلت مرة أخرى، ويزول تأثيرها سريعاً عادةً خلال مدة قد تدوم ساعات أو أيام، وغالبا ما تترافق هذه المناعة سريريا مع أعراض وعلامات التهابية: (تورم واحمرار وارتفاع درجة الحرارة وألم) وهذه العلامات موضعية أو معممة بحسب طريقة دخول العامل الممرض .

تتألف المناعة الخلقية من الحوائل الفيزيائية وجهاز المتممة الذي يستجيب إلى عوامل عديدة ممرضة خارجية وداخلية ، ومتفاعلات الطور الحاد ولاسيما البروتين الارتكاسي C والليكتين الرابط للمانوز الذي يؤدي أدواراً متعددة في الجسم ، وبضعة أنواع من الخلايا مثل الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killers cells، والخلايا البلعمية Phagocytes، والخلايا مفصصة النواة Polymorphonuclear cells، والخلايا البدينة Mast cells مع مفرزاتها (5).

يشكل الجلد والأغشية المخاطية والظهارية عنصر المجابهة الأول بين العامل الممرض والجهاز المناعي ، وهو مكون المناعة الخلقية الأول لدى البشر عادة ، ويؤدي وظيفة الدفاع لأنه يشكل حاجلاً فيزيائياً مهماً يمنع العوامل الممرضة من عبوره بواسطة الارتباط المتين بين خلاياه وحركة الأهداب الظهارية ، وتقرّر هذه الخلايا المخاط الذي يقوم باحتجاز العوامل الممرضة وبعض المواد التي تنقص pH في الجلد والأمعاء مثلاً لتجعل الوسط غير مناسب لعبور العوامل الممرضة الحية أو تطردها بواسطة بعض الزيوت الكارهة للماء أو تقتلها بواسطة بعض الأنزيمات ، كذلك تمنع سرعة التجدد الكبيرة لهذه الخلايا الجلدية والظهارية الاستيطان من قبل العوامل الممرضة عموماً .

تتعرف خلايا المناعة الخلقية على العوامل الممرضة بواسطة مستقبلات التعرف على النموذج Pattern recognition receptors (PRRs) وهي إما مستقبلات على غشاء هذه الخلايا أو مستقبلات هيولية أو مستقبلات مفرزة ، تستجيب المناعة الخلقية للعوامل الممرضة الغازية إما مباشرة بإفراز وسائط كيميائية متعددة أو على نحو غير مباشر بتقديم المستضدات إلى خلايا المناعة التلاؤمية .

1-2 خلايا المناعة الخلقية :

تشمل الخلايا التي تتعامل مع العامل الممرض في خط الدفاع الأول البلعميات Phagocytes ، وهي العدلات والوحيدات والبلاعم Macrophages ، وهي مكون أساسي في جهاز المناعة الخلقية ، وتُسهم خلايا أخرى في المناعة في أماكن مختلفة من الجسم، منها الخلايا الظهارية والخلايا البدينة والصفائح .

1-2-1 العدلات Neutrophils :

تؤدي هذه الخلايا الجوّالة دوراً مهماً في دفاع الجسم ضد العدوى ، وهي أكثر خلايا البلعمية في الدوران عدداً ، وتنجذب إلى موقع الالتهاب والعدوى بواسطة عدد من السيتوكينات والكيموكينات التي تتحرر في ذلك الموقع، منها اللوكترين B4 ومكونا المتممة المفعلان C3a و C5a، ومكونات حبيبات الخلايا البدينة، وسيتوكينات تفرزها الخلايا التائية المساعدة Th1 والكيموكين IL-8 الذي تفرزه خلايا المناعة الخلقية الأخرى والخلايا الظهارية وغيرها .

تحمل العدلات مستقبلات لجزيئات الالتصاق، وهذا ما يسمح لها بالالتصاق بالأوعية الدموية والهجرة منها إلى موقع العدوى ، وتتفعل هذه الخلايا أكثر عندما تكون الكائنات الحية الغازية مغلفة بالطاهيات

Opsonins وهي الأضداد النوعية للمستضد من نوع الغلوبولينات المناعية التي ترتبط بالعدلات بمستقبلات خاصة بالقطعة Fc من الضد IgG على وجه الخصوص وتدعى FcγR ، إضافة إلى مكونات المتممة الفعالة التي ترتبط بالعدلات بمستقبلات خاصة Complement receptors (CRs) ولاسيما للمكون C3b ، وتبتلع العدلات الكائنات الحية بآلية البلعمة phagocytosis مشكلة يبلوعات phagosomes في الخلية ، وتندمج اليبلوعات مع حبيبات داخل خلوية تفرز منها مواد سامة للجراثيم منها ما لا يفرز إلا داخل اليبلوع مثل الفا - ديفنسين α-defensins ، وعوامل مؤكسدة عالية التفاعل مثل مايلوبيروكسيداز myeloperoxidase و أكسيداز NADPH ، ومنها ما يفرز داخل الخلية وخارجها مثل لاكتوفيرين Lactoferrin ، كذلك توجد حبيبات تحتوي بروتياز خاصة مهمة في عملية قتل الجراثيم مثل الإيلاستاز و cathepsin G ، وهي تتفعل عندما تدخل إلى اليبلوعات المُقلّونة .

تعيش العدلة قرابة 5 أيام، ويموت قرابة 100 بليون خلية عدلة في الجسم يومياً ويدخل مثلها الدوران من نقي العظم ، وتزال هذه الخلايا المستميتة Apoptotic من دون أن تسبب التهاباً، وذلك بآلية قبر الخلايا Efferocytosis التي تؤديها البلاعم والخلايا المتغصنة .⁽⁵⁾⁽⁶⁾

2-1-2 البلاعم Macrophages :

تعد البلاعم شكلاً ناضجاً من الوحيدات monocytes التي تشتق من الخلايا الجذعية البدائية في نقي العظم وتجول ساعات في الدوران قبل دخولها إلى الأنسجة حيث تنتضج مشكلة البلاعم وتعيش أشهراً على شكل بلاعم ناضجة .

يوجد تنوع كبير في البلاعم النسيجية؛ فهي متغايرة في تركيبها واستقلابها؛ فهناك بلاعم متحركة مثل البلاعم السنخية في الرئة والبلاعم الصفاقية ، وهناك بلاعم ثابتة في الكبد تدعى خلايا كوبفر Kupffer ، وبلاعم جلدية هي خلايا لانغرهانس Langerhans ، والدبقيات microglia في الدماغ والخلايا المسراقية الكبيبية mesangial cells في الكلية وناقضات العظم osteoclast وغيرها ، والوظيفة الأولية لتلك الخلايا وحيدة النواة هي بلعمة الكائنات الحية الغازية والخلايا المستميتة والمعقدات المناعية immune complexes والمستضدات antigens ، وتستخدم هذه الخلايا لإنجاز مهماتها حبيبات يحلوية lysosomal قوية تحتوي هيدرولاز حمضية وأنزيمات على نحو مشابه لما ذكر سابقاً بما يتعلق بالعدلات، ويذكر أن البالعة macrophage تعيش مدة أطول من العدلة بعد ابتلاع المستضد ، تستطيع البلاعم إطلاق مونوكينات

monokines مثل العامل المنخر للورم TNF أو الانترلوكين-1 (IL-1) التي تزيد الالتهاب في الأنسجة الملتهبة أصلاً ، وهي تحمل على سطحها جزيئات مستضد الصنف II من معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC II) ومستقبلات عديدة السكاريد الشحمية LPS ومستقبلات الغلوبولينات المناعية سابقة الذكر FcR بأنماطه الثلاثة، ويذكر أن هذه المستقبلية موجودة على البلاعم ولا تحملها الوحيدات الدموية ، وللبلاعم القدرة على تقديم المستضدات إلى التائيات لبدء المناعة التلاؤمية في حين لا تؤدي الوحيدات الدموية هذه الوظيفة . (5)(8)

3-1-2 الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killers :

يمكن للخلايا الفاتكة الطبيعية NK أن تقتل الخلايا المستهدفة بغياب أي من المستضد أو التنبه الضدي ، وبخلاف البلعميات الأخرى يمكن لهذه الفاتكات الطبيعية أن تتفعل بأسلوب لا نوعي بالعوامل المحدثة للانقسام الفتيلي Mitogenetic والإنترفيرون interferon و IL-12 وتعد هذه الخلايا مفيدة على وجه الخصوص في الاستجابة المبكرة للعدوى الفيروسية ، وهي تملك مستقبلات على سطحها يمكنها أن تتعرف على أجزاء Moieties كربوهيدراتية على الخلايا المستهدفة لتبدأ عملية القتل ، وكما هو الحال مع الخلايا الأخرى توجد مستقبلات مثبطة للخلايا الفاتكة الطبيعية receptors killer inhibitor التي تدعى أيضاً مستقبلات الفاتكات الطبيعية الشبيهة بالغلوبولينات المناعية (KIR) ترتبط مع أليل allele على الصنف I من مستضدات MHC ، وهذا ما يمنع قتل الخلايا المستهدفة . تتراقف العدوى الفيروسية وخبثا الخلية مع تثبيط لجزيئات MHC I عليها مما يجعلها مستعدة للقتل بواسطة الفاتكات الطبيعية ، وتؤكد الدراسات على الخلايا الفاتكة الطبيعية لدى الحيوانات على زيادة العدوى الفيروسية والخبثاات كثيراً عند عوز هذه الخلايا ، وهذا ما يشير لامتلاكها لقدرة (الترصد المناعي immunological surveillance) .

تستطيع الوحيدات والعدلات والخلايا الفاتكة الطبيعية قتل المستضدات المغلفة بالأضداد بما يدعى السمية الخلوية المتواسطة بالخلايا المعتمدة على الضد ADCC، ويعتمد هذا القتل على تعرف الخلايا المستقلة التي تحمل على سطحها مستقبلات الغلوبولينات المناعية FcYR على القطعة Fc من الأضداد على سطح الخلية المستهدفة ، ولا توجد حاجة هنا إلى تعرف متزامن بواسطة جزيئات MHC، تشمل الآليات التي تتمكن بها الفاتكات الطبيعية بعد تفعيلها من قتل الخلايا المستهدفة إطلاق حبيبات من الفاتكات الطبيعية مثل بيرفورين PERFORINS و غرانزيم GRANZYMES إلى داخل الخلية المستهدفة فتخربها بآلية الاستماتة APOPTOSIS إضافة إلى آليات أخرى غير معروفة . (6)(7)

3- استتباب جهاز المناعة الخلقية :

إن استمرار الاستجابة المناعية بعد زوال العامل المسبب إسرار ضار؛ لذلك تحمل كل آلية استجابة مناعية تحدث في الجسم السليم عوامل إنهاؤها، غالباً ما يتحقق الاستتباب المناعي بين آليتين محرضتين على الاستجابة المناعية ومثبطة لها ، ومع نهاية التفاعل بين المستضدات والأضداد تتفعل آلية التجدد استعداداً لتفاعل جديد ، ومن الأمثلة على هذا الاستتباب ما تؤديه البلاعم إذ تثبط بلاعم الأسناخ الرئوية مثلاً نضج الخلايا المتغصنة في الحالة السوية ومع تعرف مستقبلاتها على PAMP تتفعل هذه الخلايا بادئة الاستجابة الالتهابية ، وفي الوقت نفسه تبدأ بإطلاق وسائط مضادة للالتهاب مثل IL-10 وعامل النمو المحول بيتا $TGF-\beta$ والبروستاغلاندين E2 وتثبط هذه الوسائط وظائف البلاعم والمتغصنات ، وتُرجع الكفة لمصلحة التفاعل الالتهابي طالما توجد مستضدات منبهة ، في حين تسيطر الآلية المثبطة بعد زوال تلك المستضدات ، ومن المثير للإهتمام أن البلاعم تتعرف على الخلايا المستميتة APOPTOTIC فتفرز الوسائط المضادة للالتهاب . ومن آليات الاستتباب الأخرى مكونات المتممة والكولكتين والليكتين الرابط للمانوز التي ترتبط بالخلايا المستميتة وهذا ما يسهل التخلص منها . (5)(7)

4- المتممة Complement :

تعد المتممة من أقدم دفاعات البشر ، وتُشمل ضمن المناعة الخلقية على الرغم من ارتباطها الوثيق بالأضداد Antibodies وتتألف جملة المتممة من سلسلة بروتينات حساسة للحرارة يفرز الكبد معظمها في البلازما على شكل طليعة عاطلة ينشط جزء منها لتفعيلها ، وتوجد المتممة أيضاً بتركيز منخفض في باقي سوائل الجسم وفي السائل داخل الخلوي Intracellular fluid ، وتعد جميع مكونات المتممة من بروتينات الطور الحاد، ويزداد معدل إنتاجها بعد الإصابة أو العدوى بوقت قصير ، ويوجد تأثير مهم بين جملة المتممة والسبل الأخرى مثل سبل التخثر وحل الفيبرين والكينين . إن الوظيفة الرئيسية لجملة المتممة هي المساعدة على طهاية Opsonization الكائنات الحية الدقيقة والمعقدات المناعية ، وهذا ما يسهل تعرف البلعميات على هذه المكونات المرتبطة مع الأضداد .

يشطر كل مكون من مكونات المتممة بعد تفعيله جزء المكون التالي لتفعيله بالتتابع ، ويرمز للشطر الرئيس بالرمز b وللشطر الآخر الصغير بالحرف a وللشطر b موقعان فعالان بيولوجياً ، أحدهما من أجل الارتباط

بغشاء الخلية المستهدفة والآخر من أجل تفعيل المكون التالي ، ويتلشى جزء مكون المتممة إن لم يرتبط بالغشاء أو يفعل مكوناً آخر .

تُشهم شذفات المتممة الصغيرة بالاستجابة المناعية بتفعيل الاستجابة الالتهابية؛ فمثلاً يزيد بعضها النفوذية الوعائية بفعله التآقي الشكل $C3a$ و $C5a$) ويعد بعضها من الجاذبات الكيميائية للمعدلات والبلاعم ($C5a$) إضافة إلى تعزيز كثرة الكريات البيض في نقي العظم وجذب تلك الخلايا إلى موقع الالتهاب .

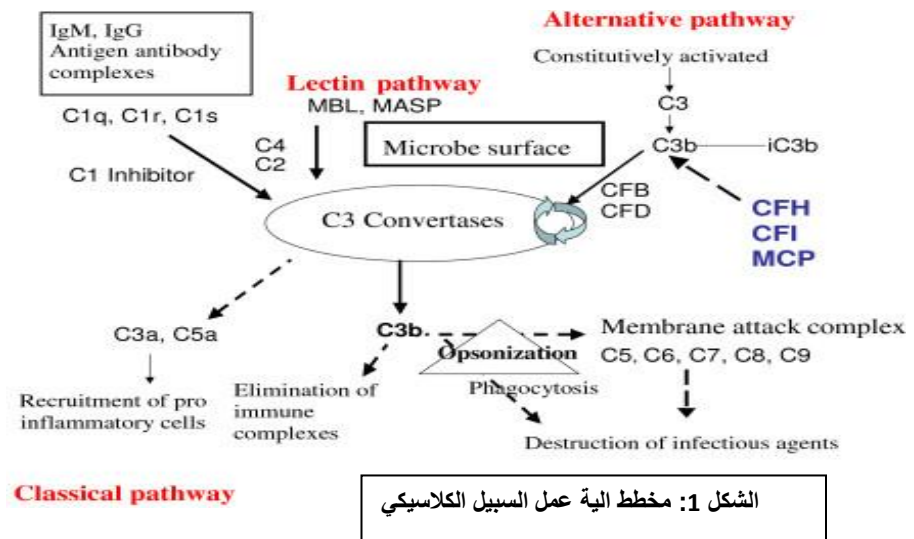
إن الخطوة الحاسمة في تفعيل المتممة هي شطر المكون $C3$ بواسطة أنزيم مشتق من المتممة نفسها هو كونفيرتاز $C3$ ، وينتج عن ذلك $C3b$ الذي يتواسط عدداً من الأنشطة البيولوجية الحيوية و $C3a$. إن بدء شطر $C3$ يحدث بواسطة السبيل الكلاسيكي أو البديل أو الليكتين ويتحدد نوع السبيل بحسب المنبه .

يفعل كونفيرتاز $C3$ المكون $C5$ ليتكون كونفيرتاز $C5$ ثم تتفعل المكونات الأخرى للمتممة $C6$ حتى $C9$ بالترتيب ، حتى ينتج المكون الحال النهائي الذي يدعى معقد الهجوم الغشائي $membrane attack$ (mac) الذي يحل الخلية المستهدفة التي ربما تكون كرية حمراء أو خلية مصابة بفيروس أو جرثوم أو غيرها ، وأظهر الفحص بالمجهر الإلكتروني أن هذا المعقد يرتبط بغشاء الخلية ويتقبه فتعبر الأملاح والماء عبر الثقب لتملأ الخلية وهذا ما يسبب تحطمها .

تعد مقايضة المتممة $C3$ و $C4$ الكيميائية المناعية الأكثر فائدة ، إن انخفاض مستوى $C3$ و $C4$ مع مستوى طبيعي من العامل b يقترح تفعيل السبيل الكلاسيكي ، ومن الأمثلة على ذلك مرضى الذئبة الحمامية الجهازية أو التهاب الأوعية ، في حين يدل انخفاض $C3$ و $C4$ والعامل b على تفعيل السبيل البديل أيضاً بواسطة عرى الارتجاع أو التفعيل المتزامن ، ويشير هذا إلى تجرثم الدم بسليبات الغرام أحياناً ، وتقترح مستويات $C4$ الطبيعية مع انخفاض مستويات $C3$ والعامل b تفعيل السبيل البديل فقط ، ويشير ارتفاع جميع مكونات المتممة الثلاث عادة إلى إنتان حاد أو مزمن، ومن الأمثلة على ذلك حمى الروماتيزم الحادة.(7)

1- 4 السبيل الكلاسيكي Classical Pathway :

هو السبيل المعتاد، وتُحطَّم فيه معقدات الضد - مستضد بوجود المتممة الكائن الحي الغازي يبدأ تفعيل هذا السبيل بارتباط أول مكون من المتممة c1q المكون من ست وحدات فرعية كروية مع القطعة fc لجزيئين من الغلوبولين المناعي IgG أو مع جزيء واحد من الغلوبولين المناعي IgM ذي الهيئة الخماسية المرتبطة بالخلية المستهدفة بالقطعة المتغيرة Fab؛ إذ يحتاج تفعيل هذا المكون إلى ارتباط رأسين كرويين على الأقل ، ولا تفعل هذه المكونات IgA و IgD و IgE السبيل الكلاسيكي . يفعل C1q المرتبط بالمكونين المساعدین c1r و c1s بدوره C4 و C2 منتجاً المعقد C4b2a وهو كونفيرتاز للمكون C3 في السبيل الكلاسيكي الذي يشطر C3 إلى C3a الذي يعد أكثر أهمية؛ لأنه يشكل المعقد C4b2a3b وهو يعد كونفيرتاز للمكون C5 الذي يبدأ معقد الهجوم الغشائي الحال للغشاء الخلوي ويذكر هنا أن C4b يؤدي وظيفة الطهارة الخلوية أيضاً .⁽⁵⁾⁽⁷⁾



2- 4 السبيل البديل Alternative pathway :

هو السبيل الذي اكتُشف بعد السبيل الكلاسيكي ويعد تفعيل C3 الخطوة الأولى من أجل بدء هذا السبيل أيضاً ، لكن هذه الخطوات لا تشمل تفعيل المكونات C1 أو C2 أو C4 ولا توجد حاجة للأضداد على سطح الهدف . توجد كمية صغيرة من المكون C3 فعالة باستمرار حتى ترصد وجود أية كائنات حية غازية ، ويكون C3b الناتج غير مستقر ويتلاشى إذا لم توجد المستقبلات المناسبة له ويصبح غير فعال ، ويرتبط C3b بمستقبلات جدران الخلايا الجرثومية والذيفانات الداخلية ليربط العامل B الذي يخضع بدوره إلى تفعيل بواسطة العامل D الذي يشطره إلى Ba لا يعرف دوره جيداً ، و Bb فيشكل كونفيرتاز C3 من C3bBb

وهذا يستقر بدوره بواسطة البروبيدين properdin (p) ليتشكل المعقد C3bBbp ويستمر تفعيل المكون C3 بواسطة المعقد الناتج لتنتج كميات كبيرة من C3b تترسب على جدار الخلية المستهدفة ، كذلك يستكمل السبيل المشترك للمتممة بتفعيل C5 بواسطة معقد مكون من جزيئين من C3b مع العامل Bb . يعرف العامل I بأنه معطل Inactivator لمكوني المتممة C3b و C4b سواء المرتبطين مع الخلايا أم الجوالين ، ويعد من عوامل ضبط تفعيل السبيل البديل للمتممة ، وهو بروتياز يشطر C3b إلى C3c و C3d ويؤدي الأخير دوراً في تعزيز استجابة البائيات ، ومن عوامل التحكم بسبيل المتممة أيضاً العامل H، وهو بروتين سكري يجول في الدم ليضمن توجيه المتممة نحو الممرضات وليس ضد خلايا الثدي؛ إذ يشكل عاملاً مساعداً للعامل I من أجل تدرك المتممة C3b إضافة إلى أنه يسرع تلاشي كونفيرتاز C3 في السبيل البديل C3bBb وتستطيع عديدات السكاريد الشحمية على بعض الجراثيم والذيفانات الداخلية وبعض البروتينات السكرية الفيروسية والمعقدات المناعية التي تحتوي IgA وبعض الخلايا الورمية التملص من تفعيل السبيل البديل بربطها للعامل H على سطحها، وهذا ما يمنع ارتباطها بالمتممة . (5)(7)

5 - المناعة التلاؤمية Adaptive Immunity :

تدعى أيضاً المناعة النوعية ، وتقسم إلى نمطين هما: المناعة الخلوية والمناعة الخلوية لمستضد معين ، وتتوسط الخلايا للمفاوية البائية والتائية نوعي الاستجابة على الرغم من وجود تأزر وتأثر بين هذه الخلايا ، وتحدث الاستجابة الخلوية لمستضد Antigen معين بواسطة الأضداد Antibodies وهي بروتينات ذات بنى متشابهة تدعى غلوبولينات مناعية (Igs) Immunoglobulins ولها أنماط متعددة ، في حين تحدث الاستجابة الخلوية للمستضدات بواسطة الخلايا السابقة ، والأضداد بروتينات ذات بنى متشابهة يمكن تقسيمها إلى أصناف متنوعة من الغلوبولينات المناعية .

استمر الظن بأن المناعة ناتجة عن الأضداد فقط حتى أواسط القرن العشرين عندما وجد أن اللمفاويات تؤدي دوراً أساسياً في المناعة ، ثم وجد أن التوتة ذات دور مهم في المناعة إذ لا ترفض الحيوانات بعد استئصال التوتة لديها أو إن كانت مصابة بفقد توتة خلقي الطعم المغروس مع استمرار قدرتها على إنتاج بعض الأضداد ، ومن ناحية أخرى ترفض الحيوانات غير القادرة على إنتاج الأضداد الطعوم ، وتستمر قدرتها على التعامل مع بعض الأمراض المعدية الفيروسية والفطرية وبعض الأمراض الجرثومية ووجد أن

استئصال جراب فابريشيوس لدى الدجاج يجعلها غير قادرة على إنتاج الأضداد مع احتفاظها بقدرتها على رفض الطعوم .

يجب أن تتوفر حتى تحدث الاستجابة المناعية مواد تؤدي دور المسبب أو المستضد Antigen الذي قد يكون أجنياً عن الجسم أو ذاتياً ، وهناك مستقبلات على الخلايا التائية والبائية يمكن بواسطتها التعرف على تلك المستضدات ؛ ففي حالة الخلايا البائية تعد الأضداد على سطحها مصدراً رئيساً (لكنه ليس وحيداً) للتعرف على المستضدات ، وتتميز هذه الخلايا البائية عند تفعيلها إلى خلايا بلازمية تنتج كمية كبيرة من الأضداد التي تُفرز إلى الدم وسوائل الجسم لمنع التأثيرات الضارة للمستضد ، كذلك تملك الخلايا التائية مستقبلات مشابهة تدعى مستقبلات الخلايا التائية TCR التي تستقبل المستضدات بواسطة معقد التوافق النسيجي الكبير الموجود على الخلايا المقدمة للمستضد وتستجيب هذه الخلايا بإفراز مراسيل ذوابة مثل الإنترلوكينات أو السيتوكينات التي تؤثر التائيات بواسطتها ولبدء الاستجابة المناعية الخلقية والتلاؤمية تتصل بعض الخلايا مع غيرها بوسائط أخرى غير المستقبلات هي جزيئات الالتصاق .(7)

1 - 5 المستضدات Antigen :

تعرف المستضدات بأنها مواد ترتبط بمستقبلات نوعية سواء كانت المستقبلات أضداداً أم مستقبلات الخلايا التائية ، ويمكن أن تمتلك هذه الجزيئات المستضدية محددات مستضدية متعددة تدعى الحواتم epitopes وتستطيع كل منها ربط ضدٍ نوعي ، وبذلك يتمكن مستضد واحد من الارتباط مع أضداد مختلفة كثيرة بواسطة مواقع ربط مختلفة ، إلا أن بعض الجزيئات صغيرة الوزن الجزيئي لا تستطيع تحريض استجابة مناعية رغم قدرتها على التفاعل مع الأضداد الموجودة ، وتحتاج هذه الجزيئات التي تدعى النواشب haptens مثل الأدوية إلى التزاوج مع جزيء حامل حتى تصبح مستضدية ، وغالباً ما يكون هذا الحامل أحد بروتينات المضيف ، وتعد هذه البنية الثلاثية للجزيء إضافة إلى متواليات الحمض الأميني مهمة في تحديد الاستضاد ، وتعد بعض البنى مثل الشحوم والدنا مستضدات ضعيفة عموماً .

تقسم المستضدات إلى مستضدات معتمدة على التوتة وأخرى مستقلة عنها ، وتحتاج المستضدات المعتمدة على التوتة إلى مشاركة الخلايا التائية ، وتشكل معظم البروتينات والكريات الحمراء الغريبة أمثلة على تلك الجزيئات التي تقدم بالخلايا المقدمة للمستضد APCs بعد معالجتها داخل هذه الخلايا وتحويلها إلى حواتم ، في حين لا تحتاج معظم المستضدات المستقلة عن التوتة إلى مشاركة التائيات من أجل إنتاج الأضداد ، بل

تعرض للمفاويات البائية مباشرة بارتباط الحواتم على سطح هذه المستضدات مع مستقبلات على سطح البائيات بدلاً عن ذلك ، وينتج عن هذا الارتباط أصداد من نمط IgM و IgG2 في المقام الأول ولا يتعرض بذلك نشوء خلايا ذاكرة ، وتقع معظم عديدات السكاريد الجرثومية (الموجودة في جدران الخلايا الجرثومية) في هذه الفئة ، ولا يقتصر عمل بعض عديدات السكاريد مثل عديدات السكرية الشحمي على تحريض تفعيل خلايا بائية معينة بل يمكنها أن تحرض خلايا بائية متعددة النسل (7)(8).

2 - 5 الأضداد Antibodies :

IgM هو الصنف الأقدم من الغلوبولينات المناعية وهو جزيء كبير يتألف من خمس وحدات أساسية ترتبط مع بعضها بسلسلة J ويكمن دور IgM الرئيس في تحييد الكائنات الحية الخلوية داخل الأوعية ، ولاسيما الفيروسات منها ، ويعود الفضل في هذا الدور الفيزيولوجي المهم إلى احتوائه على خمسة مواقع رابطة للمتممة ، وهذا ما يسبب تفعيلًا ممتازاً لها ، ويسمح هذا التفعيل بإزالة قطعة من معقدات المتممة - المستضد - الضد بواسطة مستقبلات المتممة على الخلايا البلعمية أو بانحلال الكائنات الحية المتواسط بالمتممة ، ومع ذلك يعد هذا الجزيء منخفض الألفة نسبياً للارتباط بالمستضد على عكس جزيء IgG كذلك لا ينفذ IgM إلى داخل الأنسجة بسبب حجمه الكبير نسبياً .

على عكس ما سبق يشكل جزيء IgG جزيئاً أصغر ينفذ بسهولة إلى داخل الأنسجة وتوجد أربعة أصناف من IgG يفعل IgG1 و IgG3 المتممة بفعالية ويساعد في التخلص من معظم المستضدات البروتينية بما يشمل التخلص من المكروبات بواسطة خلايا البلعمة . في حين يتفاعل IgG2 و IgG4 بالدرجة الأولى مع المستضدات الكربوهيدراتية ، وهذان الجزيئان طاهيان ضعيفان نسبياً ويعد IgG الجزيء الوحيد الذي يعبر المشيمة لتحسين الوليد مناعياً .

يتألف الغلوبولين المناعي المخاطي الرئيس IgA من وحدتين أساسيتين ترتبطان بسلسلة J وتقي إضافة جزيء إفرازي من هضمه بواسطة الإنزيمات الموجودة في المفرزات المخاطية والمعوية وهو فعال كثيراً في تعديل المستضدات التي تدخل عبر الطرق المخاطية و IgA1 هو جزيء ال IgA الأساسي في المصل لكنه حساس للتعطيل بواسطة بروتياز المصل وبذلك يكون أقل فعالية في الدفاع ووظيفته غير واضحة حتى الآن

كما يوجد صنفان آخران، أولهما هو IgD الذي تخلقه الخلايا البائية الحساسة للمستضد، وهو يشارك في تفعيل تلك الخلايا بواسطة المستضد، وثانيها هو IgE الذي تنتجه الخلايا البلازمية ويرتبط مع مستقبلات

نوعية له على الخلايا البدينة ويؤدي هذا الجزيء دوراً مهماً جداً في التفاعلات الأرجية وطرده الطفيليات المعوية ، وكذلك يُسهم IgE في زيادة النفوذية الوعائية وتحريض عوامل الجذب الكيميائي بعد زوال حبيبات الخلايا البدينة . (9)(10)

3 - 5 خلايا المناعة التلاؤمية :

1-3-5 الخلايا البائية :

تنتج الأضداد من الخلايا البائية الناضجة التي تدعى الخلايا البلازمية plasma cells وتحمل تلك الخلايا الغلوبولينات المناعية على سطحها ، ففي المرحلة الأولى تحمل الخلايا البائية سلاسل μ داخلها ثم تظهر IgM على السطح وتحمل بعدئذ IgG أو IgA أو IgE على سطحها بواسطة ظاهرة تبديل النمط الأسوي isotype switching ويحدد الصنف الأخير من الغلوبولينات المناعية على السطح صنف الضد الذي تفرزه الخلية البائية ، ويتوسط عملية تبديل النمط الأسوي تآثر cd40 على سطح الخلية البائية مع cd40L على الخلية التائية المفعلة (المحرض بواسطة IL-4) لتحريض الخلية البائية على التبديل من جزيء IgM إلى نمط إسوي آخر ، ويسبب عوز CD40 أو CD40L عوزاً مناعياً شديداً يترافق مع انتاج IgM فقط من دون غيره من الأضداد ، فتحدث متلازمة فرط IgM HYPER IGM SYNDROME نتيجة عوز CD40L المرتبط بالصبغي X

تلتزم كل خلية بائية بإنتاج ضد يحمل توليفة VH-VL فريدة ويكون الغلوبولين المناعي السطحي مماثلاً للغلوبولين المناعي المفرز ، وتشكل هذه الملاحظات أساس نظرية الانتقاء النسيلي THEORY CLONAL SELECTION لبورنيت BURNET التي تقول إن كل خلية بائية تحمل غلوبوليناً سطحياً يعمل موقعاً لمستقبل المستضد عليها ، وعند التماس مع المستضد تنقسم الخلية البائية بوجود عوامل مساعدة تقدمها الخلية التائية المساعدة وتتمايز لإنتاج المزيد من ضد VH - VL نفسه ، ويصبح عدد من هذه الخلايا البائية خلايا ذاكرة ، وبذلك يتوفر عدد أكبر من الخلايا البائية النوعية للمستضد عند التماس الثاني بالمستضد نفسه ، وتعرف هذه الظاهرة بالتوسع النسيلي CLONAL EXPANSION الذي يساعد على تفسير الاستجابة التائية الأكبر والألفة الأعلى لربط المستضدات وترتبط هذه الأضداد مع المستضدات حتى إذا كانت مرتبطة أصلاً بأضداد، وهذا ما يساعد على التخلص من المستضد من الدوران بفعالية أكبر ، ومن المهم تذكر أن الخلية البائية لا تستجيب للمستضد مباشرة حتى بوجود الخلايا المقدمة للمستضد ؛ بل

يجب وجود إشارة ثانية تقدمها الخلايا التائية عادة ، ويذكر أن الخلايا البائية التي لا تتلقى تنبيهها مستضدياً لا تعيش إلا أياماً ، وهذا مايدل على ورود إشارات من مستقبلية الخلية البائية BCR مهمة من أجل بقيا هذه الخلايا . إن تنبيه البائيات المستقل عن التائيات يحرض إنتاج خلايا بلازمية غير قادرة على التبديل الكامل SWITCHING على عكس التنبيه المرتبط بالتائيات الذي يساعد على التمايز الكامل للبائيات إلى خلايا ذاكرة ، وعلى إنتاج بائيات طويلة العمر . إن إنتاج الأضداد السليم بحاجة أيضاً إلى عوامل محرضة للبائيات ، أهمها عامل تفعيل البائيات BAFF والجين المنبه للتكاثر APRIL .⁽⁶⁾

2-3-5 الخلايا التائية

تنشأ التائيات من سليفات اللمفاويات في نقي العظم وفي المراحل الجنينية تهاجر التائيات إلى التوتة على شكل موجات مع تطور قدرة التوتة وخلاياها الظهارية والمتغصنات على انتقاء التائيات المناسبة . لا تحمل الخلايا التائية الباكرة CD4 ولا CD8 لذلك تدعى خلايا توتية مزدوجة السلبية (CD4⁻, CD8⁻) ومع تطورها تصبح مزدوجة الايجابية (CD4⁺, CD8⁺) وتنضج في النهاية إلى خلايا توتية أحادية (CD4⁺, CD8⁻) أو (CD4⁻, CD8⁺) تتحرر فيما بعد من التوتة إلى الدوران .

يموت أكثر من 95 % من الخلايا التوتية خلال تطورها في التوتة بواسطة عمليتي الانتقاء الإيجابي لها أو الانتقاء السلبي للذين يهدفان إلى وقاية الجسم من المناعة الذاتية فيما يدعى بتحمل الذات SELF TOLERANCE ، وينحو أقل من 5% من الخلايا لتصبح خلايا ناضجة .⁽⁶⁾

4-5 الاستجابة المناعية التلاؤمية :

تشمل الخطوة الأولى في بدء الاستجابة المناعية لمستضد معين بالضرورة تعديل المستضد بواسطة خلايا متخصصة تدعى الخلايا المقدمة للمستضد ، ومن دون ذلك لن تستطيع التائيات التعرف عليه ؛ فالخلايا المقدمة للمستضد المفعلة بالمستضد تفرز السيتوكينات التي تفعل الخلايا التائية النوعية للمستضد ، ويتأثر هذا التأثير بين الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية بمجموعة من الجزيئات تدعى المنبهات المشاركة co- stimulators ، ومن الأمثلة على ذلك هو التأثير بين cd80 و cd86 على الخلايا المقدمة للمستضد من جهة مع المستقبلات CD28 و CTLA-4 على الخلايا التائية من جهة أخرى ، ويجعل غياب هذه المنبهات المشاركة الخلايا التائية غير قادرة على الاستجابة ، ويتأكد دور هذا السبيل سريريا بفائدة إعطاء مضادات المنبهات المشاركة السابقة في بعض الأمراض مثل (التهاب المفاصل الروماتويدي) وهذا ما

يمنع إفراز السيتوكينات من الخلايا التائية . إن أقوى الخلايا المقدمة للمستضد هي الخلايا المتغصنة التي تمتلك تركيزاً عالياً من مستضدات MHC من الصنف I و II وجزئيات التنبيه المشاركة وجزئيات الالتصاق على سطحها ، ويمكن توزيع تلك الخلايا إلى مجموعتين رئيسيتين متحركة وثابتة كما ذكرنا سابقاً ، فيمكن للخلايا المتحركة أن تلتقط المستضد في المحيط وتهاجر إلى العقد اللمفية الثانوية حيث تتضج وتتفاعل مع التائيات الساذجة . توجد من ناحية أخرى الخلايا المتغصنة الجريبية في المركز المنتش الجربي (منطقة الخلايا البائية) من العقد اللمفية ، وتمتلك تلك الخلايا مستقبلات من أجل المتممة والغلوبولينات المناعية ، ووظيفتها حبس المعقدات المناعية وتقديمها للخلايا البائية ، وذلك بعد ارتباط المعقد المناعي بالمعالج الذي يحوي المستضد مع جزئيات الصنف II من MHC على سطح الخلايا المقدمة للمستضد ، وبذلك تفعل الخلايا البائية .

إن الخلايا التائية المساعدة TH لا تستجيب إلا للمستضدات التي تقدمها البلاعم التي تحمل الصنف II من MHC كمعقد على الخلايا المقدمة للمستضد ، وبعدئذ فقط تفرز الخلية التائية المساعدة سيتوكيناتها لبدء التفاعل ، وتتعرف الخلايا التائية على المستضد في سياق تهيؤ معقد التوافق النسيجي الكبير الخاص بها ، وهي لا تتعاون مع الخلايا البائية والبلاعم التي تبدي مستضدات من خلفية جينية مختلفة . عندما تصادف الخلايا التائية المساعدة مستضداً للمرة الأولى يتفعل عدد قليل من الخلايا فقط لمساعدة الخلايا البائية ، وعند التعرض الثاني للمستضد تزداد الخلايا التائية المساعدة النوعية كثيراً ، وتشكل هذه الخلايا نسيلة موسعة وتصبح الاستجابة المناعية أسرع وأقوى.

تساعد آليتان في هذا التفعيل السابق ، الأولى هي امتلاك خلايا ذاكرة لجزئيات الالتصاق أكثر عدداً للمستضد المرتبط بوظيفة اللمفاويات LYMPHOCYTE – FUNCTION ASSOCIATED ANTIGEN من النوعين I و 3 وجزئىء الالتصاق بين الخلايا ، و CD2 على سطحها إضافة إلى عدد من المستقبلات الأخرى ، وبذلك تنتج خلايا الذاكرة تركيزات عالية من IL-2 لتجنيد المزيد من الخلايا المساعدة Th1 و Th2 ويشمل التعرف على المستضد عدة مستقبلات على سطح الخلايا التائية ، وعلى العكس من ذلك تتعرف الخلايا البائية على المستضد بواسطة الغلوبولينات المناعية المرتبطة بالسطح وتتعرف على الحواتم نفسها على نحو مختلف نوعاً ما ، ولا تتعرف الخلايا التائية على النواشب haptens إلا إذا كانت مرتبطة مع بروتين حامل في حين تستطيع الأضداد التعرف على الناشبة بسهولة . (5)(6)(7)

6 - المناعة الخلوية Cellular Immunity :

تؤدي الخلايا التائية الاستجابة المتوسطة خلوياً ، ويمكن تقسيم الوظائف الرئيسية للخلايا التائية إلى فئتين : سمية الخلايا، بحل الخلايا التي تبدي مستضدات معينة ، وفرط التحسس المتأخر بإطلاق السيتوكينات وبدء الاستجابة الالتهابية، وتستخدم المناعة الخلوية في الصراع ضد الممرضات مثل الفيروسات وبعض الجراثيم والطفيليات غير المتاحة للأضداد .

تحل الخلايا التائية السامة للخلايا الخلايا المصابة بالفيروسات ، وتعد هذه السمية للخلايا نوعية للفيروس ، ولا تقتل إلا الخلايا التي تبدي تلك البروتينات الفيروسية على سطح الخلايا المصابة ، ولا يحدث هذا التحطيم إلا بوجود جزيئات الصنف I من MHC من الشخص نفسه ، وهذه التوليفة تفعل الخلايا CD8+ مباشرة وهي قاتلة قوية للخلايا المصابة بالفيروس . إن تحريض الخلايا التائية السامة للخلايا بحاجة إلى خلايا تائية طليعية وإلى IL-2 من الخلايا المساعدة ويخضع إلى تنظيم من قبل خلايا تائية أخرى .

تؤدي الخلايا التائية السامة للخلايا دوراً في رفض الطعم أيضاً؛ إذ تبين ذلك قبل سنوات في تفاعل مزيج من اللقائيات من شخصين مختلفين جينياً عندما وضعت في مزرعة فاستجابت الخلايا المساعدة للمستضد الغريب من الصنف II من MHC، لكن الخلايا التائية السامة للخلايا لم تستطع حل الخلايا الهدف التي تحمل جزيئات MHC من الصنف I التابعة للخلايا المنبهة (من الأفراد المختلفين جينياً) .

على العكس مما سبق تتواسط تفاعلات فرط التحسس من النمط المتأخر خلايا تائية نوعية تفرز سيتوكينات النمط TH1 عند التعرض للمستضد ، ومن الأمثلة على هذا النمط تفاعل PPD؛ أي اختبار السلين ، فعند حقن المستضد تحت جلد شخص أصيب سابقاً بالعدوى بالمتقطرات السلية يتطور تفاعل الجلد خلال 48-72 ساعة ويحدث تورم وقساوة جلدية بقطر < 10 مم في المكان ، ويمكن العثور على ارتشاح من الخلايا التائية والبلاعم بخزعة الجلد من هذه القساوة ، ولا يحدث حقن المادة نفسها للشخص غير المصاب بالعدوى قساوة أو تكون القساوة صغيرة وتكون خزعة الجلد سلبية ، إن الخلايا في تلك الحالة لا تقتل الكائن الحي ويحاط الكائن الحي لدى معظم الأشخاص المصابين بالعدوى في آفة التهابية متجينة لا تسمح للكائن الحي بالانتشار (8)(10).

7 - الجوانب المناعية في أدواء عوز المناعة :

إن الوظيفة الأساسية للجهاز المناعي هي منع العدوى الإنتانية ، ويجب الشك بعوز مناعي لدى كل مريض من كل الأعمار لديه عدوى متكررة أو مستمرة أو شديدة أو غير معتادة ، ويمكن أن ينتج عوز المناعة عن خلل داخلي في مكونات الجهاز المناعي (عوز مناعة أولي) أو عن خلل مرضي آخر يؤثر في الوظيفة المناعية سلباً (عوز مناعة ثانوي) ويعتمد النموذج الدقيق للعدوى على المكونات النوعية المتأثرة من الجهاز المناعي . (9)(10)

تنتج معظم أعواز المناعة الأولية عن عيوب في جينات مفردة وهي لذلك تنتقل بالوراثة ، وتنتج الأعواز الأخرى عن تأثير بين النمط الظاهري الجيني وتأثير البيئة مثل العدوى الفيروسية وتعد أعواز المناعة الأولية قليلة نسبياً وتقدر وقوعها بين 1/10000 الى 1/20000 ولادة حية ، وأعواز المناعة الثانوية أكثر شيوعاً في الممارسة السريرية وتنتج عن خباثات الخلايا المناعية أو إصابتها بعدوى فيروسية (HIV مثلاً) أو عن المعالجات الكابتة للمناعة أو المعالجات الشعاعية أو المعالجات البيولوجية النوعية أو عن زيادة ضياع الغلوبولينات المناعية كلياً أو هضماً ، وتصنف أعواز المناعة في ثمان فئات لكل منها تظاهراته السريرية الخاصة وهي :

1 - عوز مناعة نتيجة عيب في حوائل العدوى التشريحية أو الفيزيولوجية

2 - عوز الطاهيات أو الأضداد

3 - عوز الخلايا التائية

4 - عوز مشترك في الخلايا التائية والبائية

5 - عوز الخلايا البالعة

6 - عيوب تفعيل البلاعم

7 - عيوب الغلوبولينات المناعية

8 - عيوب استتباب الالتهاب

1-7 عيوب حوائل العدوى التشريحية والفيزيولوجية :

يعد عيب حوائل العدوى التشريحية والفيزيولوجية السبب المؤهب الأشيع للعدوى ، ومن العوامل التي تؤهب للعدوى ما يلي :

- عيب في سلامة الأغشية الظهارية ولا سيما السطوح الظهارية الوصفية المطبقة، مثل الجلد، وهو الحائل الأكثر فعالية ضد العدوى ، ومن الأمثلة: الحروق والأكزيما والرضوح (بما فيها الجراحة) وعيوب السائر العظمي لبعض الأعضاء ولاسيما كسور الجمجمة مع ضرر الصفيحة المصفوية plate cribriform التي تترافق مع تكرار نوبات من التهاب السحايا المقيح ، ويزداد الاستعداد للعدوى بوجود أجسام أجنبية أو مناطق لا وعائية
 - انسداد النزح من أنابيب أو أحشاء مجوفة، ومنها انسداد السبيل الصفراوي أو البولي أو القصبات.
 - نقص التروية أو اضطرابها بسبب الوزمة واعتلال الأوعية (بما فيها الاعتلال الناتج عن السكري).
 - تغير النبيت الطبيعي المطاع commensalism نتيجة الصادات الحيوية واسعة الطيف ، مما يؤهب للاستعمار بمرمضات قوية مقاومة للصادات الحيوية، يمكن أن تسبب مضاعفات محرضة بالعدوى أو بالذيفان ، مثل التهاب الكولون الغشائي الكاذب الناتج عن ذيفان المطثيات العسيرة clostridium difficile وعدوى العنقوديات المذهبة.
- إن الأدوات الجراحية وخطوط الإرواء والقناطر يمكن أن تسهل الغزو الميكروبي من أجل عبور الحوائل التشريحية والفيزيولوجية ، كذلك تشكل الأنسجة المتضررة بؤرة تؤدي إلى ترسيخ العدوى .
- يشير تكرار العدوى في موقع تشريحي معين غالباً إلى حوائل معيبة تشريحية أو فيزيولوجية مما يوجب بحثاً دقيقاً عن مثل تلك العوامل ، وتشمل الميكروبات المسؤولة عن مثل تلك العدوى الجراثيم المقيحة مثل العنقوديات المذهبة والجراثيم المطاعمة من الجلد أو السبيل المعوي، وتعد الفطور، ولاسيما المبيضات ممرضاً آخر في تلك الظروف .⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

الاضطرابات التي تتميز بعوز الأضداد :

يعرف عوز الأضداد بنقص في تركيز الغلوبولينات المناعية إلى أقل من الشريحة المئوية الخامسة بحسب العمر ، ويمكن أن يؤثر عوز الأضداد في جميع أصناف الغلوبولينات المناعية، أو يكون محدوداً بنمط إسوي isotype واحد .

2 - 7 التظاهرات السريرية لعوز الأضداد :

تحدث عدوى متكررة بالجراثيم المحفوظة في الحالة النموذجية لدى المصابين بعوز ضدي ، ومن هذه الجراثيم العقديات الرئوية والمستدمية النزلية من النمط B ، وأشيع الأماكن المتأثرة هي السبل التنفسية العلوية والسفلية والأذن الوسطى ، ويمكن للعدوى أن تنتشر من هذه المواقع بوساطة جريان الدم لإحداث عدوى نقيلية مثل التهاب السحايا أو عدوى العظم والمفصل ، وتكرر عدوى السبل التنفسي لدى المصابين بعوز الأضداد غير المعالجين بأسلوب مناسب بوجود ضرر رئوي بنيوي (مثل توسع القصبات والتليف الرئوي) ويسهم ذلك في زيادة المراضة والوفيات لديهم ، وعندما يرسخ ضرر السبل التنفسي يصبح المريض مؤهلاً لإنتان رئوي جيبى sinopulmonary ناتج عن ذراري غير منمطة من المستدمية النزلية ، ويحدث الإسهال أو سوء الامتصاص نتيجة الضمور الزغابي الناتج عن نمو الجراثيم المطاعمة في الأمعاء الدقيقة أو العدوى المزمنة بمرضات معوية (الجيارديا أو السلمونيلة أو العطيفة campylobacter)

لا يختلف سير العدوى الفيروسية غير المصحوبة بمضاعفات (الحماق أو الحصبة أو غيرها) كثيراً لدى المعوزين للغلوبولينات المناعية عن العدوى لدى الأشخاص الطبيعيين ، وهذا ما يشير إلى أن إنتاج الأضداد غير ضروري من أجل الشفاء من العدوى الفيروسية الحادة ، ولا تشكل مناعة طويلة الأمد ضدها، فيمكن أن تنكس العدوى ، ولا تعد عدوى الفطور والجراثيم داخل الخلوية مظهراً لعوز الأضداد .

تحدث اضطرابات المناعة الذاتية لدى قرابة خمس المصابين بعوز أضداد ناتج عن العوز المناعي الشائع المتغير، ويشمل ذلك الاضطرابات الدموية المناعية الذاتية (فقر دم انحلالي والفرقية قليلة الصفائح بالمناعة الذاتية وفقر الدم الوبيل) والاعتلالات الصماوية بالمناعة الذاتية والأمراض العصبية، مثل غيلان باريه والمتلازمة الشبيهة بالذئبة .

من الجدير بالذكر أن عوز الأضداد ونقص المناعة عموماً يترافق غالباً مع فشل نمو، ويرجح أن ذلك يعود إلى الإصابة بالعدوى المتكررة منذ الولادة . (11)(12)

4-7 العوز المناعي المشترك المتغير common variable immune deficiency cvid :

يجمع معظم مرضى عوز الأضداد الأولي تحت عنوان العوز المناعي الشائع المتغير وتتميز الحالة بنقص IgG و IgA ونقص متنوع في IgM وتعطل إنتاج الأضداد النوعية بعد التعرض للميكروبات الطبيعية أو التمنيع ويسيطر على cvid سريرياً تأثيرات عوز الأضداد ، فيصاب خمس المرضى تقريباً بأمراض المناعة الذاتية (التهاب أعصاب ونقص خلوية الدم ، واعتلالات غدية صماوية) ويصاب بعضهم بأورام حبيبية

غير متجينة تشبه الساركويد وترتفع في أعضاء متعددة (الرئتين والكبد والطحال والعقد اللمفية والجلد) ، ولا يعرف سبب الاضطرابات السابقة تماماً حتى الان .

إن 10 % من حالات مرضى العوز المناعي الشائع المتغير عائلية مع سيطرة الوراثة الصبغية الجسدية السائدة أو المتنحية ، وقد يُصاب أفراد من العائلة بالعوز المناعي الشائع المتغير ، ويصاب آخرون من العائلة نفسها بعوز IgA الانتقائي ، وتم التعرف على عيوب جينية عدة مؤخراً تصيب 10 - 15 % من مرضى العوز المناعي الشائع المتغير إجمالاً ، وتعد طفرة جين المفعّل عبر الغشائي ومحور الكالسيوم ومتأثر الجين سيكلوفيلين TACI العيب الأشيع في العوز المناعي الشائع المتغير ، و TACI من طائفة مستقبلات عامل نخر الورم، ويوجد على البائيات بالدرجة الأولى وعلى التائيات المفعلة.

يسبب عوز العامل المفعّل للبائيات أو مستقبلاته لدى الفئران خللاً في تطور الخلايا البائية وعوز الأضداد وتسبب إزالة جين TACI بآلية التعطيل الجيني لدى الفئران نقص مستويات IgA و IgM ونقص الاستجابة الضدية للمستضدات المعتمدة على التائيات ، وتميل هذه الفئران إلى الإصابة بالمناعة الذاتية وتكاثر اللمفاويات البائية ، وقد وجدت طفرات TACI لدى مرضى العوز المناعي الشائع المتغير وأقاربهم مع عوز انتقائي في IgA وهذا ما يشير إلى انتفاذ penetrance متغير لهذا العيب الجيني ، وتبين أن طفرات TACI تصيب أليلاً واحداً فقط عند معظم المرضى المعروفين حالياً، وهذا ما يشير إلى حدوث تأثير سلبي سائد للجين الطافر ، وربما يكمن تفسير ذلك في أن TACI مثل باقي أفراد طائفة مستقبلات TNF يخضع لترافق سابق مستقل عن الجين ويعمل عمل وحدات متعددة القسيمات ، ويمكن لاندماج سلسلة TACI مطفورة في المعقد متعدد القسيمات أن يخرب ارتباط الجين أو قدرته على نقل الإشارة ، وقد وجدت دراسات حديثة أن أفراد عائلة مرضى العوز المناعي الشائع المتغير الذين لديهم طفرات TACI متغايرة الألائل قد يمتلكون مستويات طبيعية تماماً من الغلوبولينات المناعية وتكون وظيفة البائيات لديهم طبيعية في الزواج ، ويقود هذا إلى الاستنتاج أن حدوث عوز الأضداد لدى من يحمل طفرات TACI متغايرة الألائل قد يعتمد على جينات معدلة أو عوامل بيئية . (12)(25)

5 - 7 عوز IgA:

يتميز عوز IgA بنقص مستويات IgA في المصل أو غيابه ، ويعد هذا العوز أشيع شكل من عوز الأضداد الأولي ويصيب قرابة 1/1000 من الناس وسطياً مع تنوع كبير بين الأعراق ، وهذا العوز نادر لدى بعض المجموعات العرقية (اليابانيين والافريقيين) ، ولا يُصاب معظم الأشخاص المعوزين ل IgA بالعدوى بسبب

قدرة IgM و IgG على تعويض نقص IgA، ويصنف عوز IgA بأنه شديد إذا كان تركيزه في المصل أقل من 7 مغ / دل وهو حد الكشف في معظم المقاييسات وذلك في الأعمار التي تتجاوز 4 سنوات ، ويصنف بأن العوز جزئي إذا كان تركيزه أكثر من 7 مغ / دل، وأقل من انحرافين معياريين من الحد الطبيعي يشكل IgA قرابة 70 % من الغلوبولينات المناعية في الجسم على الرغم من انخفاض تركيزه في المصل فهو يتركز في المفرزات المخاطية الأنفية والرئوية واللحبال والدمع وحليب الثدي ومفرزات السبل المعدية المعوية والبولية والتناسلية ، وهو مهم في المناعة المخاطية لتغليف الجراثيم ومنع التصاقها مع الأنسجة أو منعها من دخول الجسم .

أظهرت دراسات عديدة أن نسبة قليلة من المعوزين لـ IgA يصابون بعدوى رئوية أو معدية معوية دون أن ترتبط شدة الأعراض مع شدة العوز ، ويوجد لدى معظم المؤهين للعدوى من مرضى عوز IgA عوز مشارك في الصنف الفرعي IgG2 وعدم قدرة انتقائية على إنتاج أضداد عديدة السكاريد الخاصة بمحافظ الجراثيم ، ويترافق عوز IgA مع زيادة وقوع التآتب (مثل التهاب الأنف الأرجي والربو الأرجي) ومجموعة من أمراض المناعة الذاتية بما فيها التهاب المفاصل والمتلازمة الشبيهة بالذئبة والتهاب القولون التقرحي وداء كرون والاعتلال الصماوي المناعي الذاتي وقلة الكريات المناعية الذاتية ، وكشفت أضداد ذاتية متعددة في مصل قرابة 90 % من المصابين بعوز IgA، ويوجد أكثر من ضد ذاتي لدى قرابة ثلث المرضى ، وذكر حدوث اختبار حمل إيجابي كاذب لدى بعض المرضى ، ولا يعرف سبب تشكل أمراض المناعة الذاتية حتى الآن ، ومن الأسباب المقترحة عدم حدوث انتقاء سلبي للخلايا المتفاعلة للذات ، أو وجود عوامل وراثية تؤهب للمناعة الذاتية بطريقة مستقلة عن الأضداد .

يمكن لعوز IgA والعوز المناعي المتغير الشائع أن تؤثر في أفراد من العائلة نفسها بطريقة مختلفة، ونادراً ما يسبق عوز IgA ظهور العوز المناعي الشائع المتغير؛ لذلك يحتمل أن تكون الآليات الجزيئية المستبطنة للعوز المناعي الشائع المتغير وعوز IgA هي نفسها .⁽¹²⁾⁽¹³⁾

6-7 عوز الأصناف الفرعية للغلوبولين المناعي IgG:

تشمل IgG المصل أربعة أصناف فرعية تدعى IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 وتعكس الغزارة النسبية لهذه الأنماط الأسوية في المصل ، وتشخص أعواز هذه الأصناف الفرعية بنقص تركيزها في المصل بأكثر من انحرافين معياريين تحت القيمة المتوسطة المناسبة للعمر على الرغم من أن مستويات IgG الاجمالية قد

تكون طبيعية ، ومن الصعب قياس أصناف IgG الفرعية لغياب مستحضرات مرجعية مقبولة عالميا ، كذلك توجد اختلافات جينية تؤثر على مستويات هذه الأصناف الفرعية بين المجموعات العرقية المختلفة . يبقى بعض المصابين بأعواز أصناف IgG الفرعية من دون أعراض ، في حين يكون آخرون مستعدين للإصابة بعدوى رئوية جيبية متكررة ، ويظهر مثل هؤلاء المرضى نقص الاستجابة الضدية لعديدات السكاريد الخاصة بمحافظ الجراثيم ، ويشاهد الخلل السابق لدى المصابين بعوز IgG2 غالبا مع عوز IgA مشارك أو دونه ، ولا تعرف الآليات الجزيئية المستبطنة لأعواز أصناف IgG الفرعية . (13)(14)

7 - 7 عيوب المناعة المتواسطة بالخلايا (تظاهرات عوز الخلايا التائية) :

يمكن أن يزداد استعداد مرضى خلل وظيفة الخلايا التائية للإصابة بالعوامل الممرضة داخل الخلوية (الفيروسات والجراثيم داخل الخلوية والأوالي الحيوانية) ، ويمكن للعدوى بالفيروسات المتعلقة بالطفحية (الحصبة والحمق) أن تكون مميتة لدى الاطفال المعوزين للتائيات ، ولا تعد هذه الفيروسات مشكلة لدى البالغين لأنهم يمتلكون بقايا استجابات ضدية تحصينية تكونت بعدوى أولية أو تمنيع ، ويصاب البالغون المعوزون للتائيات في الحالة النموذجية بتفعيل الفيروسات الخافية (مثل الفيروس المضخم للخلايا والحلأ البسيط) التي يمكن أن تسبب عدوى منتشرة مهددة للحياة . كذلك يعد المرضى المعوزين للخلايا التائية مؤهين نموذجا للعدوى الفطرية ، فيسبب المتكيس الرئوي التهاب رئة خلالية واسماً لعوز الخلايا التائية ، وتحدث عدوى جلدية مخاطية بالمبيضات، وقد تحدث عدوى مجموعة بالفطريات الخيطية *Aspergillus* مثل: الرشاشية الدخنية، أو التهاب سحايا، أو عدوى جهازية بالمستخفية المورمة *Cryptococcus neoformans* .

يميل معوزو الخلايا التائية للإصابة بخبائث عدة تؤدي فيها العدوى الفيروسية دور عامل مشارك (مثل لمفوما لاهودجكن محرضة بالEBV) وساركوما كابوزي التي يشارك فيها فيروس الحلا البشري 8 كذلك تزداد الخبائث الجلدية عند التعرض لكميات كبيرة من الأشعة فوق البنفسجية مثل SCC و BCC . (5)(6)(12)

أعواز الخلايا البلعمية :

8 - 7 قلة العدلات :

تعرف قلة العدلات بنقص عددها في الدم إلى أقل من 1500 /ميكرو لتر وتبقى الحالات البسيطة من قلة العدلات غير مترافقة بأعراض غالبا ، إلا أن قلة العدلات الشديدة (أقل من 500 / ميكرو لتر) تترافق دوما مع خطر إنتان جرثومي مهددة للحياة ناتج عن مجال واسع من الجراثيم إيجابية الغرام (مثل العنقوديات المذهبة) وسلبية الغرام (مثل الأشريكية القولونية والزوائف والكلبسيلا) والفطور (المبيضات) وتعد العدلات مهمة على وجه الخصوص من أجل الحفاظ على سلامة الغشاء المخاطي؛ لذلك تشكل التقرحات الفموية والالتهاب حول الشرج مظاهر لقلة العدلات الشديدة .

تقسم حالات قلة العدلات إلى أولية وثانوية ، وتشمل الحالات الأولية طفرات متماثلة الألائل في جين البروتين x1 المرتبط مع HCLS1 في المتقدرات أو طفرات متغايرة الزيجوت في جين إيلاستاز العدلات ELA-2 او طفرة جين SBDS التي تترافق مع متلازمة shwachman-bodian-diamond ويعتقد أن لهذا الجين دوراً مهماً في أداء الريبوزومات لوظيفتها في كثير من الخلايا، وأهمها سليفات الكريات الحمر، وهذا ما يدل على دورها في تكون الكريات الحمر ، تشمل الحالات الثانوية لقلة العدلات من ناحية أخرى العدوى الفيروسية وبعض الأدوية والمعالجة الكيميائية والشعاعية وبعض الأورام وفطر نشاط الطحال وقلة العدلات المناعية الذاتية . (8)(15)

9-7 قلة اللمفاويات :

تمثل اللمفاويات حوالي 30 % من WBCs الدورانية عند الوليد ، تزداد عندئذ نسبة اللمفاويات بسرعة خلال الشهر الأول ، لتبلغ وسطيا 60 % في السنتين من العمر . إن التعداد السوي لللمفاويات عند الأطفال الأصغر من سنتين هو 3000-9500 / مكرو لتر وعند الكهول هو 1000-4800 / مكرو لتر . يكون الحد الأدنى للسوي في عمر ست سنوات هو 1500/ميكرو لتر . تكون حوالي 65% من لمفاويات الدم التائية هي لمفاويات تائية CD4 (مساعدة) . يملك معظم مرضى قلة اللمفاويات نقصاً في العدد المطلق لللمفاويات التائية خاصة في عدد اللمفاويات التائية CD4 ، إن العدد الوسطي لللمفاويات التائية CD4 في دم الكاهل هو 1100 /مكرو لتر المجال من 300-1300 / ميكرو لتر والعدد الوسطي لللمفاويات التائية CD8 الكابتة هو 600 /ميكرو لتر المجال من 100-900 /ميكرو لتر مع كون المعدل السوي ل CD8:CD4 هو 1.8-2

لا تسبب قلة المفاويزات عادة بحد ذاتها أعراضاً، وغالباً ما تكتشف عند تقييم أمراض أخرى ، خاصة العدوى الفيروسية والفطرية والطفيلية ، يمكن قياس الأصناف الفرعية للمفاويات بمقياس التدفق الخلوي FCM الذي يستخدم طراز التعبير عن المستضد لكي يصنف ويميز هذه الخلايا .(8)(15)

8 - العوز الموروث لجملة المتممة :

المشاركة في دفاع الثوي :

يمكن أن يعزز تصفية الفيروس بواسطة الضد ب C1 و C4 ويعزز أكثر بالتثبيت الإضافي ل C3b من خلال السبيل الكلاسيكي أو البديل . ومن ثم قد تكون المتممة مهمة خصوصاً بشكل خاص في الأطوار المبكرة من العدوى الفيروسية عندما يكون الضد محدوداً . يمكن أيضاً للضد ولمتواليه المتممة الكاملة أن تخفف على الأقل عدوانية بعض الفيروسات من خلال إنتاج ثقب متممة نموذجية كما هو مرئي بالمجهر الإلكتروني . قد يطهو تثبيت C1q (يعزز البلعمة) من خلال الارتباط إلى المستقبل C1q . يمكن للمعقدات المناعية غير الذوابة أن تنزوب إذا ربطت C3b على ما يبدو لأن C3b تقطع الشبكة المنظمة ، الضد - المستضد . يسمح أيضاً بربط C3b إلى المعقد بالتصاق الأول إلى مستقبلات C3 (C1) على كريات الدم الحمراء ، وعندئذ تنقل المعقدات البلاعم الكبدية والطحالية لكي تستوصل . قد تفسر هذه الظاهرة جزئياً على الأقل داء المعقد المناعي الموجود عند المرضى المعوزين ل C1, C2, C3, C4 . يخدم جهاز المتممة في ربط الأجهزة المناعية الفطرية والتلاؤمية، ويعزز اقتران C4b أو C3b مع المعقدات المناعية على ارتباطها إلى البلاعم المقدمة للمستضد ، والخلايا التغصنية والخلايا البائية، ويسمح اقتران المستضد مع C3d بالارتباط إلى C2 على الخلايا البائية، التي تنقص مقدار المستضد الضروري لإثارة الاستجابة الضدية من قبل العامل حتى 10000 مرة .(5)(6)

1 - 8 الأعواز الأولية لمكونات المتممة :

حدث لدى معظم مرضى عوز C1q الأولي متلازمة الذئبة الحمامية الجهازية أو متلازمة شبيهة بال SLE بدون مصليات SLE النموذجية أو طفحاً مزمناً أبدى التهاب أوعية مستبطناً في الخزعة ، أو التهاب كبد وكلية تكاثري غشائي MPGN. لدى بعض الاطفال المعوزين ل C1q عدوى جدية وتشمل انتان الدم والتهاب السحايا .

يحدث عوز C1rs بوصفه عيباً كاملاً ل C1r بالتشارك مع العوز المتنوع ل C1s ، الذي يظن أنه ناجم عن الارتباط القريب (الوثيق) لجينات تلك البروتينات على الصبغي 12 .

مثل أفراد عوز c1q و c2 و c4 و c3 وقوعا مرتفعاً لمتلازمة المناعة الذاتية خاصة SLE أو الشبيهة بال SLE التي يكون فيها مستوى الضد المضاد للنواة ليس مرتفعاً ، يرمز c4 من قبل جينين يسميان c4a و c4b يؤهب العوز الكامل ل c4a الموجود في حوالي 1 % من السكان ، أيضا إلى SLE مع أن مستويات c4 ناقصة فقط جزئياً. إن قلة من مرضى عوز c5,c6,c7,c8 لديهم متلازمة شبيهة بال SLE ، لكن عدوى النيسريات الراجعة أكثر ترجيحاً بكثير أن تكون المشكلة الرئيسية في هذه الزمرة ، إن سبب الحدوث المتزامن لأعواز مكونات المتممة وأمراض المناعة الذاتية هذه ليس واضحاً بالكامل ، لكن يسهل ترسب c3 على معقدات المناعة الذاتية استئصالها من الدوران عبر الارتباط إلى مستقبلات المتممة 1 (cr1) على الكريات الحمر وتقل إلى الطحال والكبد . تعجل المكونات الباكورة من تصفية الخلايا المتخثرة والمتموتة، التي هي مصادر للمستضدات الذاتية . إن عدم نجاعة أحد هذين الحدثين أو كليهما قد يفسر التأهب الخاص لداء المناعة الذاتية عند الأفراد الذين لديهم عيب في السبيل الكلاسيكي .

لدى مرضى عوز c2 أمراض إنتان دم مهددة للحياة متكررة تتجم على نحو شائع عن المكورات الرئوية . تتوضع جينات ال c2 والعامل b و c4 الواحد قرب الآخر على الصبغي 6 ، وقد يحدث هبوط جزئي لمستويات العامل b مقترنا مع عوز c2 . بسبب إمكانية تنشيط c3 من قبل c142 أو من قبل السبيل البديل ، فقد يعاوض عن عيب في وظيفة إحدى السبيلين ، إلى حد ما ومع ذلك ومن دون c3 لا تتولد الشدفة الكيميائية الجاذبة من c5 (c5a) ويكون طهي الجراثيم غير ناجح ، ويتشارك عوز c3 الوراثي مع عدوى بالجراثيم المقيحة ناجمة عن المكورات الرئوية والمكورات السحائية .(14)(15)

لدى قلة من الأفراد عوز العامل d من السبيل البديل وحدث لدى الجميع عدوى راجعة ناجمة غالباً عن النيسيريا ، حيث كان نشاط المتممة الحال للدم في مصلهم سوياً، لكن كان نشاط السبيل البديل معوزاً بوضوح أو غائباً .

إن MBL سبيل الليكتين الرابط للمانوز مكون مهم في الجهاز المناعي الفطري الذي يحمي ضد العدوى إلى أن تحدث الاستجابة المناعية النوعية، إن تعدد الأشكال polymorphism في ناحية المعزاز promoter من الجين المرمز ل MBL والطفرات في الجين البنائي تؤدي إلى اختلافات بين فردية واضحة في مستوى MBL الدوراني . يؤهب المستوى المنخفض جدا من MBL لعدوى مقيحة وفطرية راجعة بصورة أكثر شيوعاً عند الرضع والأطفال الصغار .(20)

2-8 الاضطرابات الثانوية للمتممة :

يوجد عوز جزئي في C1q عند مرضى العوز المناعي المختلط الوخيم أو نقص غاما غلوبولين الدم ، على ما يبدو تال لعوز IgG والذي يرتبط على نحو سوي إلى C1q بشكل عكوس ويمنع التقويض السريع .

تحتوي بلازما مرضى التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي المزمن بروتينا يسمى العامل الكلوي NeF الذي يعزز تنشيط السبيل البديل الشاطر ل C3 الذي يقي الإنزيم من التعطيل . والنتيجة هي زيادة استهلاك C3 ومع ذلك تختلف تراكيز C3 المصلية على نحو واسع من مريض لمريض . قد تحدث عدوى مقبحة بما فيها التهاب السحايا إذا هبط مستوى C3 المصل تحت حوالي 10% من السوي . وجد هذا الاضطراب عند الأطفال والكهول ذوي الحثل الشحمي الجزئي . إن الخلايا الشحمية هي المصدر الرئيسي للعامل D وتركب C3 والعامل B ويحرض التعرض ل NeF تحللها . إن العامل الكلوي IgG الذي يرتبط ويحمي C42 وهو كونفيرتاز C3 للسبيل الكلاسيكي ، إن استهلاك C3 الذي يميز التهاب الكلية بعد العقديات و SLE قد يكون ناجما عن هذا العامل أو عن تنشيط المتممة من قبل المعقدات المناعية أو عن كليهما .

يملك الولدان أعوازا خفيفة إلى معتدلة لكل مكونات المتممة المصلية ، قد يكون طهي النشاط الكيميائي الجاذب وتوليده في المصل عند الولدان بتمام الحمل معوزا على نحو صريح عبر أمرين السبيل الكلاسيكي أو البديل ، حتى إن نشاط المتممة هو أخفض عند الخدج . قد يملك مرضى تشمع الكبد أو القصور الكبدي أو سوء التغذية نضوبا كبيرا لمكونات النشاط الوظيفي للمتممة ، مع أن تصنيع المكونات يكون منخفضا في هذه الحالات، يبدو أن المصل من بعض مرضى سوء التغذية يحوي أيضا معقدات مناعية قد تسرع النضوب لدى مرضى الداء المنجلي نشاطا سويا للسبيل الكلاسيكي، لكن يملك بعضهم وظيفة معيبة للسبيل البديل في طهي العقديات الرئوية ، أو في حل الجراثيم أو طهي السلمونيلة أو في حل الكريات حمر الأرنب . وصف عيب السبيل البديل لدى حوالي 10% من الأفراد الذين خضعوا لاستئصال الطحال وعند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى ، إن الآلية المستبطنة لهذا العيب في هاتين الحالتين ليست معلومة ، وقد يملك أطفال المتلازمة الكلائية نشاطا مصليا طاهيا تحت سوي بالتشارك مع نقص المستويات المصلية للعوامل D و B

(14)(15)(20)

9 - متلازمة داون :

9-1 المقدمة :

تعرف متلازمة داون Down Syndrome : بأنها اضطراب كروموسومي يمتلك المصاب بها كروموسوماً زائداً أو خلاً في كروموسومات الخلية، وتؤثر متلازمة داون سلباً في التطور العقلي والجسدي للطفل. يرافق متلازمة داون مجموعة من الأعراض والمشاكلات الصحية، ومنها ضعف دائم في القدرة الذهنية، مصحوباً بمظاهر جسدية مميزة، وتتراوح شدة حالات داون من خفيفة إلى متوسطة وشديدة، وتعد السبب الوراثي الأكثر شيوعاً لإصابة الطفل بصعوبات التعلم، وتشكل نسبة 11% من حالات الإعاقة الذهنية. وقد كانت تعرف هذه الحالة سابقاً باسم المنغولية. تظل متلازمة داون هي الحالة الصبغية الأكثر شيوعاً التي يتم تشخيصها في الولايات المتحدة. كل عام ، حوالي 6000 طفل يولدون في الولايات المتحدة يعانون من متلازمة داون. وهذا يعني أن متلازمة داون تحدث في حوالي 1 من كل 700 طفل سنوياً. (16)(17)

9-2 الأنماط الجينية لمتلازمة داون

تتمثل التغيرات الكروموسومية في متلازمة داون بثلاث صور مختلفة، وينتج عن ذلك وجود 3 أشكال لمتلازمة داون، وقد تختلف الأعراض ودرجات الشخص المصاب تبعاً لاختلاف النوع، وفيما يأتي الأنماط الجينية لمتلازمة داون: (16)

* تتلث الصبغي 21

في حالة تتلث الكروموسوم رقم 21 (Trisomy 21) أو عدم الانفصال Nondisjunction: تحتوي كل خلايا الجسم على ثلاث نسخ بدلاً من نسختين (زوج) من الكروموسوم 21، ويصبح مجموع الكروموسومات في كل خلية 47 كروموسوماً بدلاً من 46. تحدث متلازمة داون من هذا النوع بسبب عدم انفصال زوج الكروموسومات رقم 21 في البويضة أو الحيوان المنوي. وقد يحدث لسبب غير معروف. ويمثل هذا النوع 90-95% من أنواع متلازمة داون، وهو الأكثر شيوعاً بين حالات داون الناتجة عن تقدم سن المرأة الحامل.

* الفسيفسائية

في متلازمة داون الفسيفسائية (Mosaicism) : تحتوي بعض الخلايا على ثلاث نسخ من الكروموسوم 21، في حين تكون الخلايا المتبقية طبيعية؛ أي إن الجسم يحتوى على خلايا طبيعية تحتوي على 46

كروموسوماً وأخرى مصابة بتثلث الكروموسوم تحتوي على 47 كروموسوماً؛ فمثلاً قد تحتوي مجموعة من خلايا الدم على كروموسومات طبيعية، في أن خلايا أخرى مثل خلايا الجلد فقد تحتوي على تثلث الكروموسوم 21.

يمثل هذا النوع من 1-2% من أنواع متلازمة داون، ويحدث الخلل في الخلايا المصابة في الفسفيسائية بعد عملية التلقيح أو الإخصاب .

تعد متلازمة داون الفسفيسائية أخف أنواع متلازمة داون، بسبب وجود نسبة عالية من الخلايا الطبيعية لدى الشخص المصاب بها. لذا يتميز مرضى داون من النوع الفسفيسائي بقدرات عقلية وإدراكية أعلى مقارنة بالأنواع الأخرى.

* الإزفائية

وفي هذا النوع ينتقل جزء من الكروموسوم 21 ليلتصق أو يندمج مع أحد الكروموسومات الأخرى. وغالباً ما يحصل الالتصاق بين الكروموسوم 21 والكروموسوم 14 أو 15، وبهذا يبقى مجموع الكروموسومات في الخلية الواحدة 46 كروموسوماً، ولكن جزء من الكروموسوم 21 مندمج مع كروموسوم آخر. يمثل هذا النوع من 3-4% من أنواع متلازمة داون، وهو النوع الوحيد الذي لا يعتمد حدوثه على عمر الأبوين في أثناء حدوث الحمل، ويمكن أن ينتقل بصورة وراثية من أحدهم بصرف النظر عن العمر.

3 - 9 أعراض متلازمة داون

يتميز المصابون بمتلازمة داون بوجود صفات جسدية مميزة، ومنها ما يظهر بصورة خاصة على الوجه وأخرى على الجسم، ومن أبرز أعراض متلازمة داون التي يمكن ملاحظتها على الوجه ما يلي:

وجه مسطح.

رأس صغير.

جسر أنف مسطح.

شقوق جفنيه مائلة لأعلى.

وجود بقع ظاهرة داخل قرحة العين (بقع بروشفيلد).

فم وأنف صغيران

لسان بارز.

أذن صغيرة ذات ارتكاز منخفض.

جلد بارز مجعد في منطقة الرقبة من الخلف.

أما أعراض متلازمة داون الظاهرة على الجسم فتشمل:

قصر القامة.

قصر طول الأصابع.

ليوننة عالية في المفاصل.

وجود فراغ واسع بين الإصبع الأول والثاني لأصابع القدم

ظهور أعراض الشيخوخة في عمر مبكر. (16)(17)

*أمراض ترتبط مع متلازمة داون

تعد بعض المشاكلات الصحية والأمراض من أعراض متلازمة داون الشائعة، ومنها:

أمراض الجهاز العصبي: والتي تشمل انخفاض مستوى الذكاء والقدرات الإدراكية، ونقص التوتر في

العضلات، وانقطاع التنفس في أثناء النوم.

أمراض القلب، حيث تقدر نسبة المرضى المصابين بمتلازمة داون ويعانون أيضاً من أمراض خلقية للقلب

بحوالي 40% إلى 50 %، ومن هذه الأمراض خلل في الوسادة الشغافية ، وعيب الحاجز البطيني (vsd)

(Ventricular Septal Defect)، وعيب الحاجز الأذيني (Atrial Septal Defect) and ورياعي فالو

(Tetralogy of Fallot)

أمراض الجهاز الهضمي، التي قد تشمل تضيق الاثنا عشر والتهاب الكولون القرصي وداء كرون

أمراض الجهاز البولي التناسلي، والتي قد تشمل وجود تشوهات الكلية، وصغر حجم الأعضاء التناسلية،

وتأخر في البلوغ.

أمراض الجهاز الحركي و صغر حجم الأطفال ووزنهم منذ الولادة (فشل نمو).

أمراض جهاز الغدد الصماء، مثل قصور الغدة الدرقية (Hypothyroidism) ومرض السكري من النمط 1

أمراض الدم، ومنها ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد ALL و ابيضاض نقوي حاد AML. (17)(18)

4 - 9 الجهاز المناعي لدى مرضى داون :

بات من المعلوم أن مرضى داون بحاجة لقبولات مشفوية متكررة معظمها قائمة على أسباب إنتانية إما بشكل

مباشر أو غير مباشر ، ومن هذا المنطلق جرى توجيه الأبحاث والدراسات نحو اتهام الجهاز المناعي لدى

مرضى داون بقصور وظيفي أو محاولة الربط بين التشوهات الهيكلية والإنتانات المتكررة والبحث عن أسباب

جهازية مورفولوجية لدى هؤلاء المرضى أسهمت بضعف مقاومة الإنتانات أو إضعاف الجهاز المناعي

عموماً .

بالآونة الأخيرة نُشرت دراسات كثيرة أشارت إلى وجود عوز مناعي لدى مرضى داون حاول الباحثون من خلالها إظهار الخلل المناعي الموجود ومحاولة تفسير الآليات المسببة لهذا الاضطراب، وفيما يأتي سيتم استعراض بعض منها :

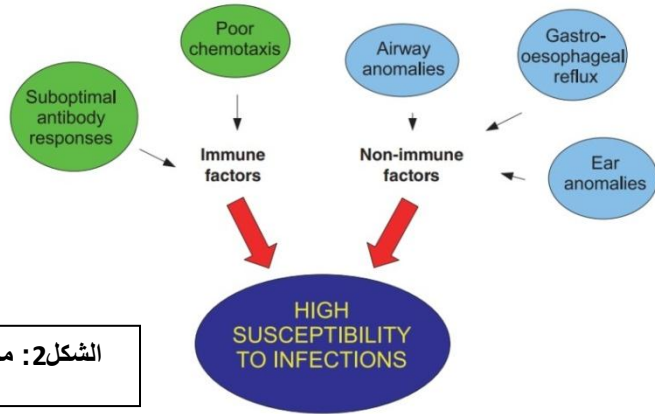
*دراسة ج- جرام و ج-تشينين المُعدّة في مشفى الأطفال في تكساس بولاية هيوستن - أمريكا عام 2011

تتحدث عن كثرة عدوى الطرق التنفسية لدى مرضى داون مقارنة بالأطفال غير المصابين بالمتلازمة حيث تم مراجعة 232 حالة لطفل داون على مدى خمس إلى ست سنوات، وجد أن إنتانات الطرق التنفسية السفلية هي السبب الأكثر شيوعاً للقبول المشفوي، حيث كان السبب الرئيسي يشكل 54% من أسباب القبول لديهم، كانت أعلى نسبة قبول بين المصابين للفئة العمرية 1-5 سنوات بنسبة 45% يليهم الأطفال الذين تقل أعمارهم عن سنة واحدة بنسبة 27 % أما الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 5-10 سنوات فكانت نسبة قبولهم حوالي 14 % وكذلك نفسها النسبة للفئة العمرية 10-17 سنة ، توزعت الأسباب الرئيسية إلى ذات رئة بنسبة 18 % والتهاب قصيبات 7 % والخانوق croup حوالي 5-6%، وتؤكد الدراسة أن وجود آفات قلبية أو ربوية مشخصة مسبقاً لم تؤثر في معدلات القبول سلباً بل كانت عامل خطر مستقل ، وتشير الدراسة إلى أن أطفال داون ليسوا فقط معرضين لمعدل قبول أعلى بمقدار الضعف بل أيضاً مدة استشفاء أطول وتكلفة أعلى مقارنة ببقية الأطفال بمقدار ثلاثة أضعاف ، وتضيف الدراسة إلى وجود نقص عددي وخلل وظيفي في الخلايا اللمفاوية لأنه بمتابعة 95 طفلاً يراجعون للمراقبة الدورية لقصور الدرق وجد أن لدى 77% منهم إنتانات متكررة كانت أعمارهم تتراوح بين 5-16 سنة حيث كان لديهم انخفاض بعدد الخلايا اللمفاوية T بمقدار النصف عن بقية الأطفال ، تضيف الدراسة أيضاً أنه بمتابعة 26 طفلاً وجد انخفاض بالغلوبولين المناعي IgG لدى 18 منهم تراكمت مع إنتانات متكررة وخاصة مستويات IgG2 ، وفي سياق التشوهات التشريحية تتحدث الدراسة عن دور التشوهات التشريحية في الأذن وتبرز اللسان في زيادة العدوى، فقد وجد لدى مجموعة من الأطفال ذوي الإنتانات المتكررة وبعد إجراء تنظير ليفي مرن للطرق الهوائية كانت نسبة تلين الحنجرة لدى مرضى داون بنسبة 50 % مقارنة ب 19 % فقط لدى أطفال غير مصابين بالمتلازمة ويعانون من إنتانات متكررة .

أما عن دور نقص التنسج الحاصل في منتصف الوجه (منطقة الأنف والفك العلوي) وتبرز اللسان إلى جانب ضخامة اللوزتين فإنها تُسهم بزيادة الإنتانات المتكررة عبر حدوث نوب من توقف التنفس ونمط التنفس الفموي وما يرافقه من إلعاب مستمر ومن ثم شردقة متكررة حيث وجد لدى 518 طفل داون ما يعادل

6%، أي حوالي 30 طفلاً لديهم أعراض انسدادية شديدة؛ خمسة منهم احتاجوا إلى فغر رغامي نتيجة انسداد الطرق الهوائية العلوية. (2)

يعاني ما يصل تقريباً 40-50 % من أطفال داون من تضيق قناة الأذن الخارجية وقناة أوستاش مما يسهم في تجمع للسوائل في الأذن الوسطى وهذا ما يسبب حدوث التهاب متكرر ومزمن فيها، وهذا ما يفسر أيضاً ارتفاع معدل نقص السمع وتأخر تطور النطق لدى مرضى داون.



الشكل 2: مخطط أسباب الانتانات المتكررة حسب الدراسة الأميركية

*دراسة تعداد الخلايا الفرعية للمفاويات B والخلايا المساعدة T في مشفى جيرون بوش في

هولندا 2010

قام الباحثون بأخذ عينة مكونة من 95 طفلاً مصاباً بـ داون ومقارنة عدد الخلايا للمفاوية B لديهم مع 33 طفلاً من العمر نفسه غير مصابين بالمتلازمة وكذلك معياراً مستوى الغلوبولينات لدى أطفال داون السابقين ومقارنة نتائجهم مع 962 طفلاً آخرين غير مصابين بالمتلازمة خلصت نتائج الدراسة إلى انخفاض تعداد الخلايا للمفاوية B (الانتقالية والساذجة) انخفاضاً كبيراً لدى أطفال داون، وفُسر ذلك بسبب عيب جوهري في تكوين الخلايا للمفاوية أو نقص التكاثر الناجم عن تثبيط المستضدات أو زيادة الموت الخلوي المبرمج ، كما أظهرت النتائج نقصاً في مستوى الغلوبولينات المناعية من دون وجود علاقة صريحة تربط بين نقص اللمفاويات البائية بنقص الغلوبولينات المناعية . (1)

6 - 9 نظرية SOD :

تأكل العدلة الأحياء المجهرية المطهورة opsonized (المحضرة للإبتلاع) من خلال عوامل ذوابة بالحرارة وعوامل موسومة بالحرارة في المصل البشري ، وهي تضم الغلوبولين المناعي G (IgG) و C3 على الترتيب . يسهل هؤلاء الطهارة عملية بلعمة الأحياء المجهرية التي تبتلع فيها الممرضات داخل فجوة مغلقة تسمى اليبولوع PHAGOSOME مع استمرار البلعمة تحدث بشكل متزامن استجابتان خلويتان أساسيتان من

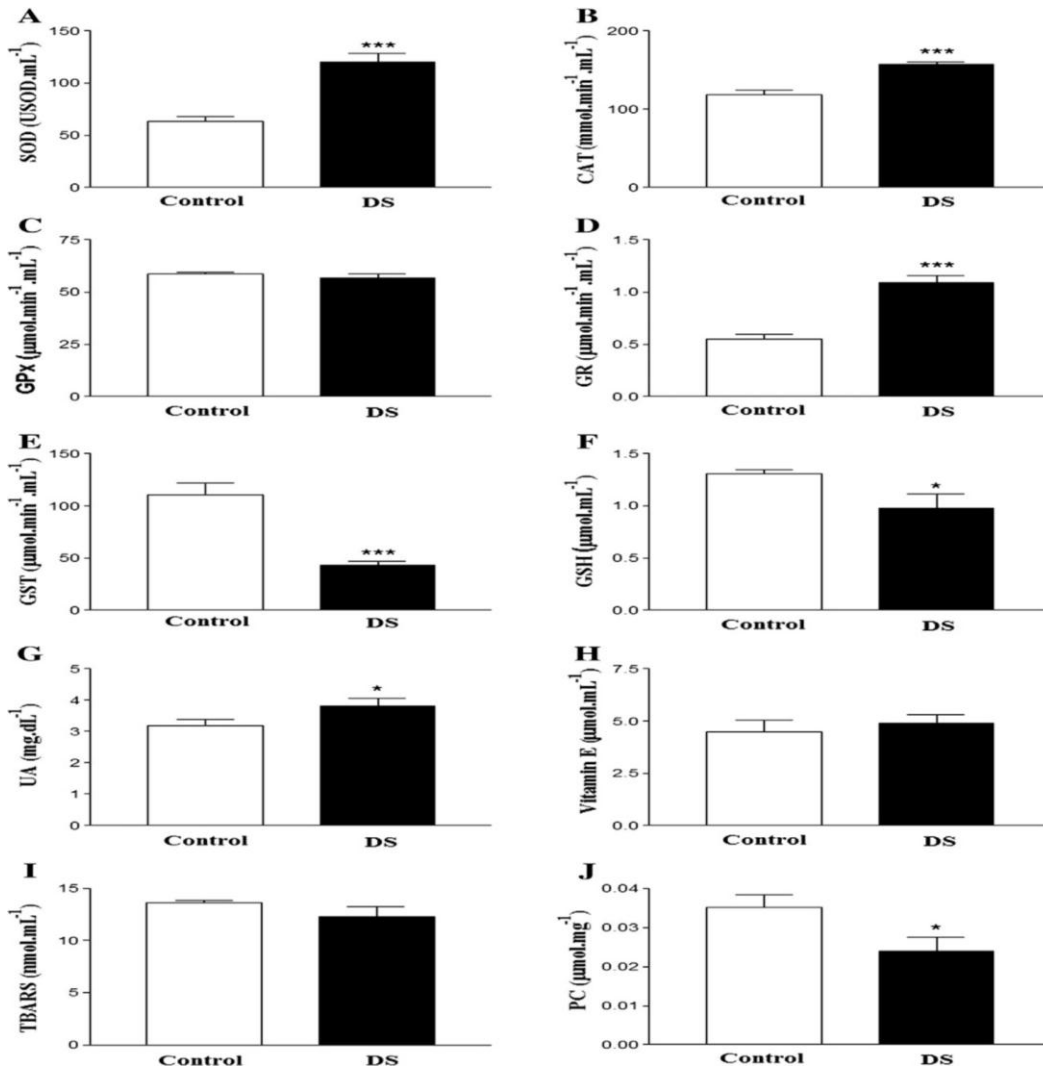
أجل النشاط القاتل للجراثيم المثالي ، زوال التحبب وتنشيط الأوكسيداز المعتمدة على NADPH يحدث التحام أغشية حبيبة العدلة مع غشاء اليبلوع ، وهذا ما يؤدي إلى إيصال البروتينات المضادة للجراثيم القوية إلى داخل اليبلوع . تفرز داخل اليبلوع وتعاقب منسجم محتويات الحبيبات النوعية ومن ثم المحتويات الأليفة اللازورد . ما يحدث بشكل متزامن هو تجميع وتنشيط أوكسيداز NADPH في غشاء اليبلوع . يولد هذا الأنزيم مقادير كبيرة من السوبر أكسيد O_2^- من أكسجين جزيئي الذي يتفكك بدوره لينتج بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وأكسجين مفرد يمكن ل H_2O_2 أن تتفاعل مع O_2^- لتشكيل جذر هيدروكسيل . بوجود البيروكسيداز الناقوية (مكون كبير للحبيبة الأليفة اللازورد) يحفز التفاعل ويستخدم H_2O_2 وشاردة الكلور الموجودة في كل مكان لخلق حمض هايپوكلوروس HOCL في اليبلوع . مع أن H_2O_2 و HOCL هي قاتلة للجراثيم يظهر الدليل أن هذه العوامل تعدل دفاع الثوي . أولاً يمكن لهذه المؤكسدات أن تمسخ البروتينات ، وأن تجعلها أكثر استعداداً لتحلل البروتين ، أضف إلى ذلك تنشيط بعض بروتيازات العدلة عبر المؤكسدات ، تخدم هذه الأحداث متصلة تعزيز تكسير الممرضات من موضع العدوى أو تصفيتها، أيضاً يمكن للمؤكسدات أن تعطل عوامل الجذب الكيميائي، وقد تخدم لتنتهي عملية تدفق العدلة، ومن هنا توهين الحدث الالتهابي . (23)(26)(3)

*دراسة تقييم حالة النشاط التأكسدي لدى مرضى داون مقارنة بالأصحاء أجريت في البرازيل

عام 2013

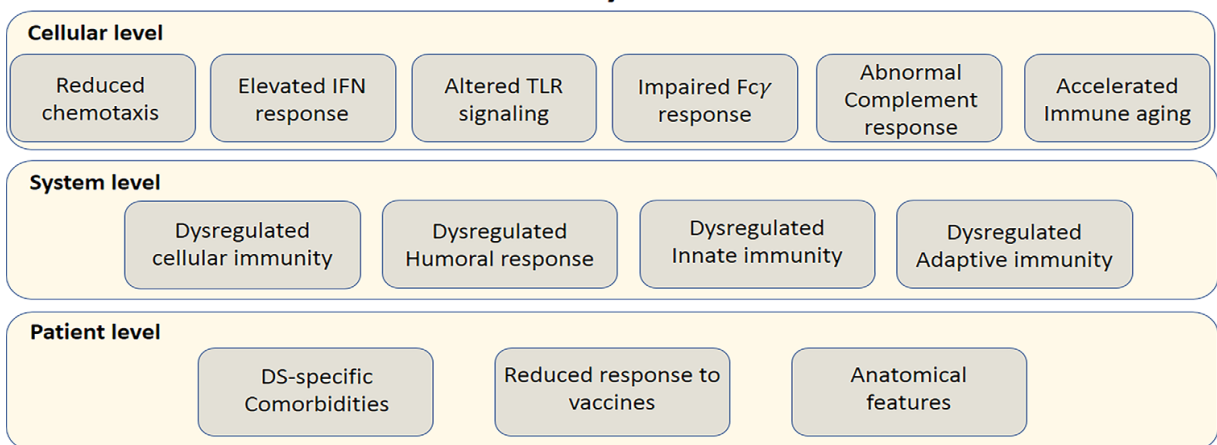
كان الهدف منها تقييم حالة النشاط التأكسدي والمؤشرات الحيوية للإجهاد التأكسدي عبر معايرة العوامل المؤكسدة في عينات الدم لدى أطفال داون وكان عددهم 20 طفلاً مقارنة ب 18 طفلاً أصحاء، وذلك عن طريق معايرة بعضها مثل الكاتالاز cat والديسموتاز الفائق sod ونواتج اختزال الغلوتاتيون gr حيث تبين بالنتائج زيادة كبيرة في نشاط sod بنسبة 74.2% وال cat بنسبة 24.7% و gr بنسبة 49.6% مقارنة بعينة الأطفال الاصحاء.

تفسر الدراسة فرط النشاط التأكسدي هذا وخاصة ل sod1 بأن الجين المرمز له محمول على المنطقة 21q22 من الكروموسوم 21، ولذلك فإن الإفراط في التعبير المزمن عن sod1 في جميع خلايا مرضى داون وما يترتب عليه من إنتاج بيروكسيد الهيدروجين الداخلي لا يتم التخلص منه على نحو كافٍ بسبب الخلل المزمن بين أنزيمات المضادة للأكسدة المهمة sod/cat والركائز المقابلة لها $O_2\text{radical dot}$ / H_2O_2 ولذلك تفضيل إنتاج جذور الهيدروكسيل الأكثر ضرراً (HO^-) وهو على ما يبدو أيضاً من أسباب

الاضطرابات العصبية والشيخوخة المبكرة .⁽³⁾

الشكل 3: نتائج دراسة فرط النشاط التأكسدي

Down syndrome



الشكل 4: مخطط أسباب الانتانات الصدرية لدى مرضى داون

الجزء الثاني : القسم العملي

الفصل الأول : أهداف البحث – التصميم – المواد والطرائق :

1 - 2 خلفية البحث :

من المعروف عالمياً أن لدى أطفال داون قبولات مشفوية متكررة بسبب الآفات المزمنة المرافقة للمتلازمة ولكن بسبب كثرة الشكاوى الانتانية لديهم تم توجيه الاتهام لوجود خلل مناعي مرافق يساهم بزيادة عدد وشدة الانتانات لديهم وبناء على ذلك تم إجراء العديد من الدراسات العالمية لتقييم الجهاز المناعي عند مرضى داون .

في بحثنا أجريت دراسة حول الجهاز المناعي لدى مرضى داون سريرياً ومخبرياً وذلك بعد وجود دراسات متعددة تتحدث عن وجود حالة من العوز المناعي المرافق لهذه المتلازمة، وعليه سنقوم مخبرياً بتحديد العيب المناعي المرافق وما يترتب عليه من إنتانات مع تحديد المسببات وطرق علاجها.

أما سريرياً فمن خلال تجميع بيانات عن حالة الطفل المناعية، و سوابق القبولات المشفوية، ومدة الاستشفاء، ومدى الالتزام باللقاحات، وكذلك في حال وجود أدوية مطبقة تدعم المناعة أو تضعفها، أو فيتامينات معطاة تؤثر في الجهاز المناعي.

2-2 أهداف البحث :

- 1 - دراسة الحالة المناعية لدى مرضى داون.
- 2 - تحديد نوع الاضطراب المناعي الخلقي لدى مرضى داون.
- 3 - تحديد مسببات الأمراض الإنتانية بناء على نوع العوز المناعي المرافق.
- 5 - تسليط الضوء حول طرق الوقاية والبروتوكولات الموصى بها لدعم المناعة لدى مرضى داون.

2-3 عينة الدراسة :

شملت الدراسة 50 طفلاً مشخصاً لهم متلازمة داون من المراجعين لمشفى الأطفال أو المقبولين فيها ضمن الشعب الطبية وفي المؤسسة التأهيلية لمرضى داون والمحققين لمعايير القبول في الدراسة.

4-2 معايير القبول والاستبعاد :**معايير القبول :**

- 1 - كل طفل مشخص له متلازمة داون
- 2 - العمر منذ الولادة حتى عمر 13 سنة وهو السن القانوني للقبول في مشفى الأطفال الجامعي.

معايير الاستبعاد :

- 1 - الأطفال الموضوعين على علاجات مثبطة للمناعة
- 2 - الأطفال المشخص لهم سابقاً أمراض عوز مناعة.

5-2 متغيرات الدراسة والاستمارة البحثية :

تعداد الكريات البيض والصيغة (CBC) ، الغلوبولينات المناعية (IgA, IgM, IgG)

عناصر المتممة (C3 , C4)

استبيان سريري بالدراسة المجرة حول الحالة المناعية لدى مرضى داون

اسم المريض :..... العمر :..... الجنس

- 1 - هل لدى الطفل آفات مشخصة سابقاً وماهي ؟
- 2 - ماهي أسباب القبولات المشفوية السابقة ؟ (ان وجدت)
- 3 - كم هي مدة الاستشفاء وسطياً ؟
- 4 - هل لدى الطفل شكايات متكررة ؟
- 5 - في حال وجود انتانات متكررة كيف تمت معالجتها منزلياً أم مشفويةً أم كلاهما ؟؟
- 6 - هل الطفل موضوع على لزوم دوائي بشكل دائم ؟

- 7 - هل يوجد عوامل وقائية تم تطبيقها خففت من الاصابات الانتانية للطفل؟.....
- 8 - هل تم تطبيق بروتوكولات علاجية لنقص المناعة مثل ivig أو فيتامينات؟؟
- 9 - هل الطفل مستوفي برنامج التلقيح الوطني ؟
- 10 - هل الطفل مجرى له عملية استئصال طحال أو لوزات؟.....
- 11 - هل يوجد قصة عائلية لأمراض مناعية أو وراثية ؟

2-6 تصميم الدراسة وطريقتها :

نمط الدراسة : دراسة حشدية مستقبلية

مكان الدراسة : مشفى الأطفال الجامعي - دمشق

زمان الدراسة : من 2021/3/1 الى 2022/3/1

2-7 التحليل الإحصائي:

استخدم البرنامج الإحصائي حزمة SPSS 26 لحساب: التكرار والنسب المئوية لكل متغيرات الدراسة الاسمية والفئوية، والمتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات العددية، وكذلك استخدم البرنامج لاختبار الفرضيات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$ وعُدّت ثنائية الاتجاه، حيث استخدم اختبار كاي مربع لدراسة الاستقلالية بين المتغيرات الاسمية، واختبار independent t test لدراسة العلاقة بين المتغيرات العددية وفقاً لمجموعتي مقارنة مستقلتين، إذ تنص الفرضية الصفرية لكلا الاختبارين على أن المتغيرين المدروسين لا علاقة بينهما، أي إن الفروقات ليست ذات أهمية إحصائية، وتنص الفرضية البديلة على أنه هناك علاقة بين المتغيرات المدروسة، وتُقبل الفرضية البديلة إذا كانت قيمة الاحتمال أقل من مستوى الثقة؛ أي $p\text{-value} \leq \alpha=0.05$ ونقبل الفرضية الصفرية إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من $\alpha=0.05$ ، وكذلك استخدم اختبار واليس كروكسال لدراسة العلاقة بين المتغيرات الاسمية والفئوية.

الفصل الثالث : النتائج

3-1 العينة النهائية

شارك في الدراسة 50 مشاركاً من مرضى داون الذين حققوا شروط معايير الاختيار في الدراسة، وجرى اعتماد الجداول الواردة في مرجع Harriet Lane بالنسبة إلى تعداد اللمفاويات وقيم الغلوبولينات المناعية حسب العمر أما بالنسبة إلى عناصر المتممة فقد اعتمد على القيم المخبرية بحسب الجهاز الموجود في المخبر المركزي في مشفى الأطفال الجامعي وهو من نوع BioMajesty jca-bm6010/c جرى توزيع المشاركين إلى فئات كما يأتي :

3-2 توزيع العينة حسب الجنس:

بلغ عدد الأطفال المشاركين في البحث 50 مشاركاً، تشكل الإناث النسبة الأعلى (53.1%)، و يشكل الذكور النسبة المتبقية.

الجدول 1- توزيع العينة حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكر	24	46.9 %
أنثى	26	53.1 %
المجموع	50	100 %

3 - 3 توزيع العينة حسب العمر

بلغ متوسط عمر المشاركين بالدراسة 4.6 سنة وقد قسم المشاركون في الدراسة إلى ثلاث فئات عمرية، كما هو موضح في الجدول حيث كانت النسبة الأشيع للفئة العمرية (1-5) سنوات :

الجدول 2- توزيع العينة حسب العمر

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
أقل من سنة	10	20 %
فئة 1-5 سنوات	25	50 %
أكبر من 5 سنوات	15	30 %
المجموع	50	100 %

3-4 توزيع العينة حسب الأمراض المزمنة لدى أطفال داون:

يُخلص الجدول (3) أنواع الأمراض المرافقة لدى أطفال داون، حيث لم تظهر الآفات المزمنة لدى 18.4% من المشاركين، في حين كانت الآفات القلبية هي الأكثر شيوعاً بنسبة 69.4% ثم الآفات الغدية بنسبة 6.1%.

جدول-3 توزيع العينة حسب الآفات المزمنة

الأمراض المرافقة	العدد	النسبة المئوية
لا يوجد	9	18.4 %
قلبية	35	69.4 %
صدرية	2	4.1 %
غدية	3	6.1 %
قلبية - غدية	1	2 %
المجموع	50	100 %

3-5 الحالة الإنتانية لدى أطفال داون:

يُخلص الجدول 4 حدوث إنتانات متكررة بين المشاركين في البحث، حيث ظهرت الإنتانات المتكررة بنسبة 64% بين المشاركين، وكان هناك ثلاثة أطفال غير معروف ما إذا كان لديهم إنتانات متكررة أم لا بسبب صغر العمر بنسبة 6 %، في حين كان ضمن المشاركين 15 طفلاً داون من دون إنتانات متكررة ما يعادل 30 % من العينة

الجدول - 4 توزيع العينة حسب الحالة الإنتانية

الإنتانات المتكررة	عدد المشاركين	النسبة المئوية
غير معروف	3	6
يوجد إنتانات متكررة	32	64
لا يوجد إنتانات متكررة	15	30
المجموع	50	100

3-6 التقييم المناعي حسب عدد اللمفاويات :

يظهر الجدول وجود نقص في تعداد اللمفاويات المطلق لدى 28 طفلاً من أصل 50 المشاركين في الدراسة؛ أي ما يعادل 57% من الأطفال المشاركين، وهو أشيع اضطراب مناعي مخبري لدى الأطفال المشاركين.

الجدول - 5 توزيع العينة حسب تعداد اللمفاويات

النسبة المئوية	عدد المشاركين	تعداد اللمفاويات
42.9	22	طبيعي
57.1	28	منخفض
100	50	المجموع

3-7 نتائج تقييم الغلوبولينات المناعية :

الغلوبولين المناعي IgM :

أظهرت التحاليل الدموية المجرة وبحسب القيم المعتمدة حسب العمر وجود انخفاض بقيم الغلوبولين المناعي IgM لدى 20 طفلاً من مجمل المشاركين، أي ما يعادل 40.8% في حين كانت القيم طبيعية لدى 27 طفلاً أي ما يعادل 55.1% في حين كانت القيم مرتفعة لدى 3 أطفال ؛ أي ما يعادل 4.1% من مجمل المشاركين

النسبة المئوية	عدد المشاركين	مستوى IgM
40.8	20	منخفض
55.1	27	طبيعي
4.1	3	مرتفع
100	50	المجموع

الغلوبولين المناعي IgG :

تبين بالتحاليل المجرة وجود انخفاض بقيم IgG لدى 7 أطفال، أي ما يعادل 12.2% في حين كانت قيم IgG طبيعية لدى 27 طفلاً أي ما يعادل 55.1% ، وكانت القيم مرتفعة عن الحدود الطبيعية حسب العمر لدى 16 طفلاً أي ما يعادل 32.7% كما يظهر في الجدول الآتي:

جدول 7- توزيع العينة حسب نتائج IgG

مستوى IgG	عدد المشاركين	النسبة المئوية
منخفض	7	12.2
طبيعي	27	55.1
مرتفع	16	32.7
المجموع	50	100

الغلوبولين المناعي IgA :

بنتيجة التحاليل المجرة تبين وجود انخفاض بقيم IgA لدى 6 أطفال أي ما يعادل 10.2 % بينما كانت القيم المخبرية طبيعية حسب العمر لدى 37 طفلاً أي ما يعادل 75.5% بينما وجد ارتفاع بقيم IgA لدى 7 أطفال أي ما يعادل 14.3 % كما يظهر في الجدول التالي:

الجدول 8- توزيع العينة حسب نتائج IgA

مستوى IgA	عدد المشاركين	النسبة المئوية
منخفض	6	10.2
طبيعي	37	75.5
مرتفع	7	14.3
المجموع	50	100

3-8 عناصر المتممة

العنصر C3 :

وجد انخفاض في القيم المخبرية لعنصر المتممة C3 لدى 15 طفلاً بنسبة 30.6 % ، في حين كانت القيم طبيعية لدى 28 طفلاً أي ما يعادل 57.1 % ، بينما كانت مرتفعة لدى 7 أطفال أي ما يعادل 12.2% كما يظهر بالجدول التالي :

جدول - 9 نتائج التقييم حسب C3

النسبة المئوية	عدد المشاركين	مستوى C3
30.6	15	منخفض
57.1	28	طبيعي
12.2	7	مرتفع
100	50	المجموع

عنصر المتممة C4 :

تبين بالتقييم المخبري المجري وجود انخفاض بقيم C4 عند 10 أطفال أي ما يعادل 18.4% ، في حين كانت القيم الطبيعية لدى 40 طفلاً ما يعادل 81.6% ، في حين لم تلاحظ قيم مرتفعة عن الحدود الطبيعية

النسبة المئوية	عدد المشاركين	مستوى C4
18.4	10	منخفض
81.6	40	طبيعي
100	50	المجموع

الجدول 10: نتائج التقييم حسب C4

3-10 المتغيرات الاسمية في الدراسة وعلاقتها بحدوث الانتانات المتكررة

جدول-12 المتغيرات الاسمية وعلاقتها بالانتانات المتكررة

p-value	انتانات متكررة		المتغيرات	
	لا (عدد)	نعم (عدد)		
0.65	6	15	ذكر	الجنس
	9	17	أنثى	
0.36	3	12	أقل من سنة	العمر
	5	11	[1-5]	
	7	9	أكبر من 5 سنوات	
0.27	5	4	لا يوجد	الافاة المزمنة
	10	22	قلبية	
	0	3	غدية	
	0	2	صدرية	
	0	1	قلبية - غدية	

0.19	4	15	منخفض	Igm-range
	11	15	طبيعي	
	0	2	مرتفع	
0.16	0	6	منخفض	IgG-range
	10	15	طبيعي	
	5	11	مرتفع	
0.79	1	4	منخفض	IgA-range
	12	23	طبيعي	
	2	5	مرتفع	
0.03	1	12	منخفض	C3-range
	11	17	طبيعي	
	3	3	مرتفع	
0.64	2	6	منخفض	C4-range
	13	26	طبيعي	
0.022	10	10	طبيعي	LYMPHO
	5	22	مرضي	

متوسط القيم المخبرية والانحراف المعياري للنتائج :

p-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	إنتانات متكررة	
0.74	0.59	0.72 g/l	32	نعم	IgM
	0.33	0.73 g/l	15	لا	
0.58	6.65	10.71 g/l	32	نعم	IgG
	4.65	11.78 g/l	15	لا	
0.41	1.22	1.27 g/l	32	نعم	IgA
	0.82	1.56 g/l	15	لا	
0.39	40.81	110.16	32	نعم	C3 Normal 90-180
	45.09	121.47	15	لا	
0.55	9.24	22.41	32	نعم	C4 Normal 10-40
	6.77	20.83	15	لا	
0.12	869.95	2311.78	32	نعم	LYMPHO
	1953.25	2955.73	15	لا	
0.10	3187.88	7692.19	32	نعم	WBC
	6022.43	9940.00	15	لا	

وفي مايلي القيم المخبرية الطبيعية لتعداد اللعفاويات والغلوبولينات المناعية المرجعية

TABLE 14.7

AGE-SPECIFIC LEUKOCYTE DIFFERENTIAL

Age	Total Leukocytes ^a	Neutrophils ^b	Lymphocytes		Monocytes		Eosinophils	
	Mean (Range)	Mean (Range)	%	Mean (Range)	%	Mean	%	Mean
Birth	18.1 (9-30)	11 (6-26)	61	5.5 (2-11)	31	1.1	6	0.4
12 hr	22.8 (13-38)	15.5 (6-28)	68	5.5 (2-11)	24	1.2	5	0.5
24 hr	18.9 (9.4-34)	11.5 (5-21)	61	5.8 (2-11.5)	31	1.1	6	0.5
1 week	12.2 (5-21)	5.5 (1.5-10)	45	5.0 (2-17)	41	1.1	9	0.5
2 weeks	11.4 (5-20)	4.5 (1-9.5)	40	5.5 (2-17)	48	1.0	9	0.4
1 month	10.8 (5-19.5)	3.8 (1-8.5)	35	6.0 (2.5-16.5)	56	0.7	7	0.3
6 months	11.9 (6-17.5)	3.8 (1-8.5)	32	7.3 (4-13.5)	61	0.6	5	0.3
1 year	11.4 (6-17.5)	3.5 (1.5-8.5)	31	7.0 (4-10.5)	61	0.6	5	0.3
2 years	10.6 (6-17)	3.5 (1.5-8.5)	33	6.3 (3-9.5)	59	0.5	5	0.3
4 years	9.1 (5.5-15.5)	3.8 (1.5-8.5)	42	4.5 (2-8)	50	0.5	5	0.3
6 years	8.5 (5-14.5)	4.3 (1.5-8)	51	3.5 (1.5-7)	42	0.4	5	0.2
8 years	8.3 (4.5-13.5)	4.4 (1.5-8)	53	3.3 (1.5-6.8)	39	0.4	4	0.2
10 years	8.1 (4.5-13.5)	4.4 (1.5-8.5)	54	3.1 (1.5-6.5)	38	0.4	4	0.2
16 years	7.8 (4.5-13.0)	4.4 (1.8-8)	57	2.8 (1.2-5.2)	35	0.4	5	0.2
21 years	7.4 (4.5-11.0)	4.4 (1.8-7.7)	59	2.5 (1-4.8)	34	0.3	4	0.2

Age	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)
Newborn	1031 ± 200	11 ± 7	2 ± 3
1-3 mo	430 ± 119	30 ± 11	21 ± 13
4-6 mo	427 ± 186	43 ± 17	28 ± 18
7-12 mo	661 ± 219	55 ± 23	37 ± 18
13-24 mo	762 ± 209	58 ± 23	50 ± 24
25-36 mo	892 ± 183	61 ± 19	71 ± 34
3-5 y	929 ± 228	56 ± 18	93 ± 27
6-8 y	923 ± 256	65 ± 25	124 ± 45
9-11 y	1124 ± 235	79 ± 33	131 ± 60
12-16 y	946 ± 124	59 ± 20	148 ± 63
Adults	1158 ± 305	99 ± 27	200 ± 61

11- المناقشة :

بناء على ما سبق من نتائج تبين أن اضطراب تعداد اللعفاويات هو أشيع اضطراب مناعي لدى الأطفال المشاركين وذلك بنسبة 57.1 % يليه من حيث الشيوع عوز IgM بنسبة 41 % أما عوز C3 فالمرتبة الثالثة بنسبة 31 % ومن ثم يليه عوز C4 بنسبة 18.5 % ومن ثم عوز IgG بنسبة 12.2 % وأقل الاضطرابات شيوعا هو عوز IgA بنسبة 10 % ، وإجراء اختبار الأهمية الإحصائية وباعتبار P-value ذات أهمية إحصائية عند قيمة أقل من 0.05 تبين أن الجنس والعمر والآفات المزمنة المرافقة للمتلازمة غير ذات أهمية إحصائية من حيث الانتانات المتكررة .

كذلك وجود عوز أحد الغلوبولينات المناعية منفردة غير ذات أهمية إحصائية بينما شكل عوز C3 لوحده أهمية إحصائية بلغت 0.03 % وكذلك عوز اللعفاويات منفردة بأهمية إحصائية بلغت 0.02 % وعليه فإن هناك علاقة هامة إحصائية بين عوز C3 من جهة وعوز اللعفاويات من جهة أخرى بحدوث الانتانات المتكررة .

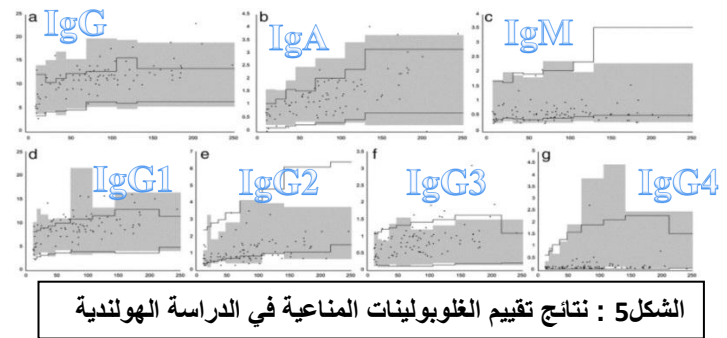
بناء على ما سبق وبناء على الدراسات العالمية والمرجعية نجد توافق دراستنا من حيث اثبات جود اضطراب مناعي لدى مرضى داون وبيان ذلك بوجود أهمية إحصائية تبين وجود علاقة هامة بين العوز المخبري مع الانتانات المتكررة لديهم

12-3 دراسات المقارنة :

دراسة مجموعة باحثين في مشفى جيرون بوش في هولندا سنة 2009 :

حيث تم إجراء دراسة مقارنة راجعة على 88 طفل داون تم تقسيمهم حسب العمر إلى ثلاث فئات هي (2-5 سنوات) وفئة (5-10 سنوات) وفئة (10-16 سنة) وتمت مقارنة نتائج الغلوبولينات المعاييرة لديهم مع أطفال أصحاء وأطفال لديهم انتانات متكررة غير مصابين بمتلازمة داون ، استخدم برنامج الإحصاء SPSS16 خلصت إلى:

وجد أن مستوى الغلوبولين المناعي IGA غالبا ما يكون أقرب للسوي ولم يلاحظ انخفاض واضح فيه لدى أطفال داون وكذلك كانت قيم IGA متقاربة لدى اطفال داون مع الاطفال المصابين بإنتانات متكررة غير المصابين بداون ، وجد أن معدل IgG الكلي و IgG1 و IgG3 غالباً ما تميل للارتفاع عند أطفال داون من عمر 2-3 سنوات ، تشير النتائج إلى انخفاض واضح بقيم IgM و IgG2 و IgG4 لدى أطفال داون بمعظم الفئات العمرية⁽¹⁾



دراسة بعنوان (اضطراب المناعة الخلطية عند الأطفال المصابين بنقص IgG الفرعي وانتانات الجهاز

التنفسي المتكررة) في عام 2018 :

حيث تم تقييم 394 طفل داون تتراوح أعمارهم بين 3 أشهر - 18 سنة حيث وجد أن :

49.5 % أي حوالي 195 طفل لديهم نقص بقيم IgG ، بينما بنسبة 8.4 % (33 طفل) لديه عوز IgA ، بينما كان لدى 7.4 % (29 طفل) لديهم نقص IgM ، وتشير الدراسة إلى وجود علاقة بين نقص IgG وأنماطه الفرعية مع عوز أحد الغلوبولينات إما IgA أو IgM⁽⁴⁾.

جدول -13 مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية :

فئة المقارنة	دراستنا 2022	الدراسة الهولندية 2009	دراسة 2018 current trends
عدد المشاركين	50 طفل	88 طفل	394 طفل
الفئة العمرية	يوم-14 سنة	2-16 سنة	3 أشهر - 18 سنة
IgG	↑ 33%	مرتفع	↓ 49%
IgM	↓ 41%	↓	↓ 7.4%
IgA	↓ 10%	سوي	↓ 8.4%

يتضح وجود تباين في عدد المشاركين حيث دراسة 2018 بلغ عدد المشاركين فيها 394 طفل وكذلك الدراسة الهولندية مقارنة بأعداد المشاركين بدراستنا وذلك لأن الدراسات الأخرى كانت من النمط الراجع بينما دراستنا كانت مستقبلية معتمدة على جمع العينات ضمن شروط دراستنا من حيث القبول والاستبعاد ، من حيث أعمار المشاركين فالدراسات الثلاث متقاربة كونها تمتد من الطفولة إلى أواخر المراهقة ، أما من حيث النتائج فدراسة 2018 تظهر عوز كبير بقيم IgG وقد يكون ذلك بسبب عدد العينة بينما في دراستنا والدراسة الهولندية كان IgG يميل للارتفاع وهذا لا يتنافى مع العوز كون ارتفاع IgG الكلي غالبا ما يعبر عن عوز IgG الفرعي ، تتفق الدراسات من حيث عوز IgM حيث في دراستنا كانت النسبة الأكبر بينما لم تشير الدراسة الهولندية لنسبة واضحة للعوز ، تتفق جميع الدراسات إلى كون IgA يتجه للنقص الخفيف أو أنه أقرب للسوي عند باقي العينات ، أي أنه أقل الغلوبولينات اضطراباً.

13-3 البروتوكولات العالمية حول الانتانات المتكررة لمرضى داون

توصيات البروتوكول البريطاني في علاج الانتانات المتكررة لدى مرضى داون الصادر عن منظمة صحة الأطفال في إيرلندا عام 2017 :

- أولاً : إجراء تعريف وتقديم المشورة لذوي أطفال داون في وقت مبكر من الحياة حول حالة الجهاز التنفسي ، كما يجب إجراء زيارات تنقيفية متكررة حول مضاعفات انتانات الجهاز التنفسي ، ووضع الأطفال المصابين بأمراض تنفسية تحت إشراف كادر متخصص .
- ثانياً : يجب التركيز على حالة النوم عند أطفال داون والسؤال عن عدد ساعات النوم ليلاً ونهاراً والبحث عن أعراض توقف النفس الانسدادي ويفضل إجراء اختبار الأكسجة الليلي لتشخيص انقطاع التنفس الانسدادي وفي حال سلبية الاختبار على الرغم من وجود أعراض أو قلق سريري يفضل إجراء تخطيط للنوم .
- يجب السؤال في كل زيارة دورية عن الأعراض التنفسية ووجود انتانات صدرية متكررة وعدم إهمال وجود سعال منتج والتفكير بوجود التهاب شعب هوائية جرثومي حيث تتطلب المعالجة بالصادات الفموية مدة 4-6 أسابيع .
- المرضى الذين يعانون من إنتانات متكررة المصحوبة بأعراض تؤثر على نوعية الحياة يفضل استخدام (أزيترومايسين) 10مغ/كغ ثلاث مرات أسبوعياً مع مراقبة دورية بهدف إيقافها عند عدم وجود حاجة لها .
- إجراء زيارة دورية لاستشاري أمراض قلبية لتحمي وجود فرط توتر رئوي مرافق للإنتانات الصدرية أو كسبب لها .

توصيات بروتوكول منظمة داون البريطانية الصادر عام 2018 :

- يوصى بإعطاء لقاح الانفلونزا السنوي بدءاً من عمر 6 أشهر لأطفال داون .
- يوصى بإعطاء لقاح المكورات الرئوية فهي تقلل من العدوى الناجمة عن العقديات الرئوية .
- فيروس RSV من اشيع مسببات للإنتانات الصدرية وبسبب عدم توفر لقاح له يفضل إعطاء أضداد مناعية (Palivizumab) الذي تبين إنها تقلل من شدة الاعراض ومدة الاستشفاء .

الفصل الرابع

4-1 الاستنتاجات :

- 1 - يظهر التقييم المناعي المجرى وجود عوز هام احصائياً في قيم اللمفاويات المطلقة والعنصر C3 .
- 2 - تقييم الغلوبولينات المناعية مخبرياً لا يحمل دلالات هامة احصائياً على علاقتها بحدوث انتانات متكررة لدى أطفال داون .
- 3- وجود آفات مزمنة وأهمها الآفات القلبية تزيد من حدة وخطورة الانتانات الصدرية ولكنها ليست السبب الأساسي فيها بل هي عامل خطر مستقل بذاته .

4-2 التوصيات :

- 1 - تثقيف الأهل وإجراء دورات تدريبية وتأهيلية حول كيفية التعامل مع حالة العوز المناعي لدى أطفال داون وكيفية تأمين بيئة صحية مثلى تقلل من الانتانات المتكررة لديهم
- 2 - إجراء تقييم مناعي لمرة واحدة على الأقل عند أطفال داون الذين يعانون من انتانات متكررة لاستقصاء الحالة المناعية لديهم
- 3- معاملة أطفال داون كناقصي مناعة وذوي خطورة عالية خاصة في الأقسام الطبية وإمكانية تأمين أقسام عزل لديهم عند القبولات المشفوية
- 4 - إمكانية تطبيق التوصيات العالمية وإعطاء اللقاحات الموصى بها للتقليل من الاستشفاء والإنتانات المتكررة
- 5 - إجراء دراسات لاحقة تفصيلية حول الحالة المناعية عند أطفال داون بما فيها إمكانية إجراء تنميط لمفاوي والتوسع بالتقايم المخبرية المجرة

3-4 صعوبات البحث :

- 1 - صعوبة الحصول على العينات وذلك لقلة وجود مراكز متخصصة لأطفال داون تساعد في لقاء عدد أكبر منهم
- 2 - قلة المواد المخبرية ومحدودية عدد العينات المخبرية واقتصارها على 50 عينة
- 3 - عدم القدرة على إجراء تنميط لمفاوي لعدم توفره بالمشفى وارتفاع تكلفة إجرائه
- 4 - رفض ذوي بعض المرضى المشاركة بسبب عدم وجود ثقافة كافية عن أهمية الوقاية لديهم وخطورة المضاعفات للإنتانات المتكررة .

الموافقة المستنيرة

تم أخذ موافقة إدارة مشفى الاطفال الجامعي ، كما تم أخذ تصريح خطي من أهالي الاطفال المشاركين علما إن دراستنا احصائية لا تشكل مخاطر صحية على المشاركين وفيما يلي نموذج عن التصريح الذي تم إجراؤه

تصريح

أنا الموقع أدناه ولي أمر الطفل أوافق على إجراء تحاليل دموية مناعية لطفلي في مشفى الأطفال الجامعي وذلك للمشاركة في إعداد دراسة مناعية لأطفال داون وذلك بعد أن طلعت على شرح كامل عن الدراسة المجراة وكيفية إجرائها ، وعليه أوقع

ولي أمر الطفل

المراجع

- 1-Ruud H. J. Verastegen, Maaïke A. A. Kusters, Eugenie F. A. Gemen, And Esther de Vries, **Down Syndrome B-Lymphocyte Subpopulations, Intrinsic Defect or Decreased T-Lymphocyte Help**, Jeroen Bosch Hospital, 5200 ME 's-Hertogenbosch, The Netherlands, *Pediatr Res* 2010; 67:563–6[pubmed][google scholar]
- 2- Ram, G, and Chinen, J. **Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Clin Exp Immunol.** 2011, 164:9–16.[pubmed]
- 3-Thais RG,Eduardo BP,Guilherme da Medeiros ,Emilia MM.**Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome.***Life Sciences*;2013[pubmed]
- 4-Pasternak,G.Lewandowicz-Uszynska,A.Pentos,K.**Disorders of Humoral Immunity in Children with IgG Subclass Deficiency and Recurrent Respiratory Infections.**In:Pokorski,M.Current Trends Immunity and Respiratory Infections.Advances in Experimental Medicine and Biology vol 1108.2018.Springer,cham.[pubmed]
- 5-Medzhitov R, Janeway C Jr. **Innate immunity.***N.Engl.J.Med.*2000;343:338-344.[pubmed]
- 6-Szakal A K ,Kosco M H,Tew J .**Microanatomy of lymphoid tissue during humoral immune response:structure function relationships.***Annu.Rev.Immunol.*1989;7:91-109.[pubmed]
- 7-Ahmed R,Gray D.**Immunological memory and protective immunity :understanding their relation.***Science.*1996;272:54-60.[pubmed]
- 8-Barkin RM, Weston WL, Humbert JR, Sunada K. **Phagocytic function in Down syndrome-II .Bactericidal activity and phagocytosis.***J Ment Defic Res* 1980;24:251-6.
- 9- Turner S, Sloper P, Cunningham C, Knussen C.**Health problems in children with Down's syndrome.** *Child Care Health Dev* 1990; 16:83–97
- 10-Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. **Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study.** *Arch Dis Child.*2004; 89:1014–1017.

- 11- Kusters, MA, Verstegen, RH, Gemen, EF, and de Vries, E. **Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review.** Clin Exp Immunol. 2009; 156:189–93
- 12- Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R. **Immunological features of Down's syndrome: a review.** J Intellect Disabil Res 1993; 37:543-551
- 13- Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. **Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population.** 2003;58:227-250.
- 14- Jolliff CR, Cost KM, Stivrins PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, Fijan KJ, Fletcher LL, Shriner HC. **Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry.** Clin Chem. 1982; 28:126–128.
- 15- Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA, **Risk of death for children with down syndrome and sepsis.** J Pediatr. 2005; 147:748–752.
- 16- Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. **Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population –based study.** Lancet 2002;359:1019-25.
- 17- Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. **Respiratory morbidity of hospitalized children with trisomy 21** . J Pediatr Child Health 1999;35:383-6.
- 18- Verstegen, RHJ, Chang, KJJ, and Kusters, MAA. **Clinical implications of immune-mediated diseases in children with Down syndrome.** Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31:117–23.[pubmed]
- 19- Schoch, J, Rohrer, TR, Kaestner, M, Abdul-Khaliq, H, Gortner, L, Sester, U, et al. **Quantitative, phenotypical, and functional characterization of cellular immunity in children and adolescents with Down syndrome.** J Infect Dis. 2017; 215:1619–28.
- 20- Burgio GR, Lanzavecchia A, Maccario R, Vitiello A, Plebani A, Ugazio AG. **Immunodeficiency in Down's syndrome: T lymphocyte subset imbalance in trisomic children.** Clin Exp Immunol. 1978;33:298–301.
- 21- Jolliff CR, Cost KM, Stivrins PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, Fijan KJ, Fletcher LL, Shriner HC. **Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry.** Clin Chem. 1982; 28:126–128.
- 22- Burgio GR, Lanzavecchia A, Maccario R, Vitiello A, Plebani A, Ugazio AG. **Immunodeficiency in Down's syndrome: T lymphocyte subset imbalance in trisomic children.** Clin Exp Immunol 1978; 33:298–301.

23-Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME et al. **High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection.** Pedatric Inf Dis J 2010; 29:39–42 .

24-.Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A,Head E, Gillen DL. **Down syndrome and dementia:a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation.** Am J Med Genet A .48–2011:1939

25-Avanzini MA,Mofo V,De AM,Maccario R,Burgio GR,Plebani A,Ugazio AG,Hanson LA.**Humoral immunodeficiencies in Down syndrome,serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine.**Am J Med Genet Suppl.1990 ; 231-233.

26-Loh RK,Harth SC, Thing YH, Ferrante A. **Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down syndrome.**Pediatr Infect Dis J 1990;9:547-51.

27-Jovanovic SV, Clements MacLeod K. **Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome.**Free Radiac Biol Med1998;25:1044-8

28-Aine L,Paul N.**A guideline for the management of respiratory complications of down syndrome in children in Ireland.**children`s health Ireland ;2017

Abstract

research background : with the increase in the number of hospital admissions for children with down syndrome due to recurrent infections, especially chest ones, and the emergence of many international studies that talk about the presence of congenital immune defects accompanying the syndrome that contribute to an increase in the number and severity of infections they have

objective of the research: to investigate the immune status of children with down`s syndrome disease and its clinical approach to recurrent infections, the number of hospital admission, and to determine the associated immune defect and its direct impact on the septic condition

research methods : a prospective cohort study conducted at the university children`s hospital in Damascus, extending from 1/3/2021 to 1/3/2022, included 50 children diagnosed with down syndrome who were admitted to the medical division or to outpatient clinics

results : it was found that 88% (44 children out of 50) had an immunodeficiency, as the result indicated that the most common immunodeficiency was lymphocyte by , followed by IgM deficiency in 41% (20 children), followed by c3 deficiency in 30% (15 children), followed by c4 deficiency in 18% (10 children), followed by IgG deficiency 12.2%(7 children), and the least disturbance is IgA in 10 % (6 children).

Clinically, its was found that 68% of (34 children) had recurrent infection, while 30 % (15 children) did not have recurrent infections, and 2 % (one child) was not clinically known because of their young age

conclusion: the previous assessment clearly shows the presence of an associated immunodeficiency in children with Down syndrome and this leads to recurrent infections that require repeated oral admissions. Therefore, the application of a preventive protocol and considering Down children with high risk who are exposed to infections later contributes to reducing the recurrence of infections for them, especially admissions. It contributes to enhancing immunity and facilitating their integration into society within their appropriate age groups

key words : children, Down, immunity, infections, immunoglobulins, complement

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

University of Damascus

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics



The Investigation of Immunoglobolins and Complement Levels in the Occurrence of Recurrent Infections in Patients with Down Syndrome

*A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirement for the Specialized Higher Studies
Certificate in Pediatric and neonatology*

By :

Dr. Mohammad Al Eissa

Supervisor :

Prof. Mohammad Ali Ajloni

2023