



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

## دراسة فطرية ومناعية لدى بعض المرضى المصابين بعفن الرشاشيات المسبب لالتهاب القصبات التحسسي في مدينة بعقوبة

رسالة مقدمة الى

مجلس عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل الطالب

محمد غسان أديب الشمري

بكالوريوس علوم الحياة 2008-2009 /جامعة ديالى

بإشراف

أ.م.د. مهى فالح نزال

أ.م.د. رباب مجيد عبد

2020م

1442هـ

## 1- المقدمة

تحدث الإصابة بالفطريات المرضية الجهازية Systemic Mycoses بصورة عامه من خلال دخول الأبواغ Spores الى المجرى التنفسي إذ تتمكن من الوصول إلى الحويصلات الهوائية بأقل تيار هوائي بسبب صغر حجمها ولهذا السبب تعد الرئتان من أكثر الاعضاء في جسم الانسان عرضة للإصابة , وبالتالي تؤدي إلى حدوث داء الرشاشيات Aspergillosis المسبب للالتهاب القصي الرئوي التحسسي Allergic bronchopulmonary (اسماعيل والكفري, 2008 ; Baum and Rhodes, 1998). ويكون التحسس Allergy رد فعل غير طبيعي للجهاز المناعي تجاه مواد مثيرة للتحسس تظهر أعراض التحسس بعد إفراز الجسم لمواد كيميائية للدفاع عنه ومن أهمها الهيستامين Histamine لينتج عن ذلك أعراضاً متنوعة ومختلفة في عدة مناطق من الجسم كالعينين، والأنف، والحلق، والرئتين، والجلد، والقناة الهضمية، وتتدرج الأعراض بين البسيطة المزعجة، والشديدة , والمهددة للحياة , ولوحظ ان انتشار امراض الحساسية في حاله تزايد لاسيما في البلدان الصناعية والتي لوحظ ارتفاع معدلات الحساسية للجهاز التنفسي في هذه البلدان بالرغم من وصولها الى مرحله متقدمة من التطور العلمي وان معدلات الإصابة لا تزال مرتفعة بصورة ملحوظة.(Latvala وآخرون, 2005; Oftedal وآخرون , 2007 ; Williams وآخرون , 2008 ;).

تأتي الإصابات الفطرية التي تصيب الجهاز التنفسي بالمرتبة الثالثة وذلك بعد الاصابات البكتيرية والاصابات الفايروسية ( Wright وآخرون 1999) . ان الاشخاص ضعيفي المناعة هم الأكثر عرضة للإصابة بالامراض الفطرية ومن ضمنها داء الرشاشيات كما ان مرضى التدرن الرئوي Tuberculosis ومرضى السكر Diabetes mellitus, والاشخاص الذين يتناولون الادوية التي تضعف المناعة و مرضى الايدز AIDS ، ومرضى نقل الاعضاء ; Denning, 2002 ; (Mosquera و Virella,1997)

تعتبر الإصابات الفطرية بالأنواع المختلفة من الفطر *Aspergillus spp.* من أكثر أنواع الإصابات الفطرية شيوعا وأكثرها تكراراً (Prescott وآخرون, 2005) . تعد الأنواع التابعة

لفطر *Aspergillus spp.* من الانواع الممرضة الانتهازية Opportunistic pathogen

التي تنتشر بكثافة عالية في الهواء والتربة , ولها القدرة على النمو على جميع الاوساط الغذائية وفي مختلف الظروف البيئية (اسماعيل و الكفري , 2008 ).

ترتبط امراضية هذه الفطريات وقدرتها على احداث المرض بمجموعة من العوامل منها الجنس, العمر , الوهن أو الضعف المناعي , زيادة الوزن , الأمراض السرطانية , مرض السكري والأدوية المثبطة للمناعة كالمركبات الستيرويدية (steroid) وتأتي مرافقه مع بعض الأمراض الرئوية المزمنة و التي تمهد الطريق لحدوث الإصابة ومن هذه الامراض التهاب القصبات المزمن أو الحاد , السل الرئوي , الربو وخراجات الرئة (الجناحي , 2012). والمرضى المصابين بمرض السرطان من نوع lymphoma (الخفاجي والمعموري،2013).

تتشأ آليات الدفاع المناعي بوصفها وسيلة لتوفير الحماية ضد الغازيات الميكروبية ، وتتألف اليات الدفاع من كل من المناعة الذاتية innate immunity والمناعة المكتسبة adaptive immunity ويتم توفير حماية اولية ضد العدوى عن طريق المناعة الذاتية innate immunity بينما المناعة المكتسبة adaptive immunity تكون اكثر فعالية وحماية ضد العدوى (Palsson و Oneill , 2007) . إن بروتين سي التفاعلي هو بروتين تفاعل المرحلة الحادة والذي ينشأ من خلايا الكبد وله العديد من الآثار السريرية والبيولوجية ويمكن استعمالها لتشخيص ومتابعة مختلف العمليات الالتهابية والصادمة (Ansar و Ghosh ، 2013) . ومن الاليات المناعية ايضا نظام المتمم Complement system الذي هو الجزء المركزي في المناعة الذاتية والتي تمثل خط الدفاع الاول ضد المكروبات ويتكون النظام المتمم من سلسلة من البروتينات التي تقوم بعمل مهم في العملية الالتهابية (Ricklin وآخرون , 2010 ; Kolev وآخرون , 2014). كما ينتج جهاز المناعة بروتين يدعى الضد او الجسم المضاد Antibody IgE هذه الاضداد تحمي الجسم من الاجسام الغريبة الغير مرغوب بها , التي تغزو جسم الانسان وتسبب له العدوى والامراض . كما وجد أن معاناة المرضى من الحساسية يعزى الى كون الجهاز المناعي يقوم بإنتاج اعدادا ضد المادة الغريبة الداخلة للجسم التي تسبب الحساسية Allergen (Szakos واخرون , 2004) . من الاليات المناعية المتكونة نتيجة دخول المسببات المرضية هي

الحركيات الخلوية وتعرف على انها بروتينات منظمة تفرز من خلايا الدم وأنواع أخرى من الخلايا ويبرز دورها من خلال تأثيرها في خلايا الجهاز المناعي بالإضافة الى تأثيرها في الاستجابة الالتهابية وكذلك تعمل على تنظيم المناعة الالتهابية (Paradkar وآخرون ، 2014).

ولندرة الدراسات في محافظة ديالى جاءت الدراسة الحالية لمعرفة الدور المناعي في المرضى المصابين بداء الرشاشيات من خلال تنفيذ الخطوات الآتية :

1- عزل وتشخيص الفطريات من بعض مرضى الالتهاب القصي التحسسي الناجم عن داء الرشاشيات Aspergillosis المسبب للالتهاب القصي التحسسي .

2- التحري عن مستوى بعض المؤشرات المناعية في مصل المرضى الذين ثبتت اصابتهم بمرض داء الرشاشيات Aspergillosis والتي تضمنت:

أ- تقييم مستوى بروتين الطور الحاد البروتين سي التفاعلي CRP في مصل الدم لمرضى داء الرشاشيات Aspergillosis .

ب- تقييم مستوى البروتين المتمم الثالث C3 في مصل الدم لمرضى داء الرشاشيات Aspergillosis .

ج- تقييم مستوى الضد المناعي IgE في مصل الدم لمرضى داء الرشاشيات Aspergillosis.

د- تقييم مستوى الحركي الخلوي (ألبين الإبيضاضي الرابع IL-4) في مصل الدم لمرضى داء الرشاشيات Aspergillosis .

## 2- استعراض المراجع

### 1-2 داء الرشاشيات Aspergillosis

وصف الدكتور هينسون وزملاؤه لأول مرة داء الرشاشيات المسبب للالتهاب القصي الرئوي التحسسي allergic bronchopulmonary aspergillosis في عام 1952 (Hinson وآخرون, 1952). بعد عدة سنوات في عام 1968 تم الإبلاغ عن allergic bronchopulmonary aspergillosis لأول مرة في الولايات المتحدة (Pepys, 1969). تشير التقديرات إلى أن هذه الحالة تؤثر على أكثر من أربعة ملايين مريض حول العالم (Agarwal وآخرون, 2013). وبشكل عام فإن الأشخاص ذوي الصحة الجيدة (ذوي المناعة الكاملة) نادراً ما يصابون بداء الرشاشيات تحدث العدوى بصورة دائمة تقريباً في المرضى المصابين بمرض الإيدز AIDS ، وكذلك المرضى الذين يتناولون الأدوية المثبطة للمناعة مثل Cyclosporine ، مرضى السكري ، ومرضى السحايا، وتكون الاصابات اما مزمنة او حادة فالاصابة المزمنة تؤدي الى حدوث حمى غير اعتيادية واجتياح الدماغ بينما الاصابة الحادة تلاحظ في المرضى ذوي المناعة الضعيفة وتسبب حدوث حمى واضرار بالجيوب (Kwon- chung و Benntt , 1992 , Bratton ; وآخرون , 2002). اذ لوحظ التوسع السريع لمرض داء الرشاشيات في مجموعة متنوعة من المرضى الذين يعانون من نقص المناعة مما أدى الى ارتفاع في معدلات الوفيات بينهم (Maertens وآخرون ، 2002).

ان الاشخاص من ذوي المناعة الجيدة يعمل جهازهم المناعي على الدفاع ضد الفطريات إذ تعمل الخلايا الظهارية التنفسية كحاجز دفاعي للغزو من قبل أنواع الرشاشيات المستنشقة ، وتعزز التصفية المخاطية وتبتلع الخلايا الظهارية الكونيدات المستنشقة ، ان قدرة أنواع معينة من الرشاشيات على البقاء داخل الخلايا الظهارية تتيح لها التهرب من دفاع المضيف بواسطة الخلايا البلعمية (Wasylnka و Moore , 2002). اذ تشكل البلاعم السنخية الخط الدفاعي الاول ضد الكونيدات المستنشقة اذ يتم تجنيد خلايا وحيدات الدم المحيطة والعدلات لاحقاً إلى مواقع العدوى وذلك بعد الإنبات الفطري (التحول من conidia إلى hyphae) ، تكون العدلات neutrophils هي الدفاع للمضيف ضد خيوط الفطر وهو الشكل الذي يغزو الأنسجة (Schaffner وآخرون ، 1982). اما في الرئتين فتلعب الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cells دوراً هاماً في

## 1- المقدمة

تحدث الإصابة بالفطريات المرضية الجهازية Systemic Mycoses بصورة عامه من خلال دخول الأبواغ Spores الى المجرى التنفسي إذ تتمكن من الوصول إلى الحويصلات الهوائية بأقل تيار هوائي بسبب صغر حجمها ولهذا السبب تعد الرئتان من أكثر الاعضاء في جسم الانسان عرضة للإصابة , وبالتالي تؤدي إلى حدوث داء الرشاشيات Aspergillosis المسبب للالتهاب القصي الرئوي التحسسي Allergic bronchopulmonary (اسماعيل والكفري, 2008 ; Baum and Rhodes, 1998). ويكون التحسس Allergy رد فعل غير طبيعي للجهاز المناعي تجاه مواد مثيرة للتحسس تظهر أعراض التحسس بعد إفراز الجسم لمواد كيميائية للدفاع عنه ومن أهمها الهيستامين Histamine لينتج عن ذلك أعراضاً متنوعة ومختلفة في عدة مناطق من الجسم كالعينين، والأنف، والحلق، والرئتين، والجلد، والقناة الهضمية، وتتدرج الأعراض بين البسيطة المزعجة، والشديدة , والمهددة للحياة , ولوحظ ان انتشار امراض الحساسية في حاله تزايد لاسيما في البلدان الصناعية والتي لوحظ ارتفاع معدلات الحساسية للجهاز التنفسي في هذه البلدان بالرغم من وصولها الى مرحله متقدمة من التطور العلمي وان معدلات الإصابة لا تزال مرتفعة بصورة ملحوظة.(Latvala وآخرون, 2005; Oftedal وآخرون , 2007 ; Williams وآخرون , 2008 ;).

تأتي الإصابات الفطرية التي تصيب الجهاز التنفسي بالمرتبة الثالثة وذلك بعد الاصابات البكتيرية والاصابات الفايروسية ( Wright وآخرون 1999) . ان الاشخاص ضعيفي المناعة هم الأكثر عرضة للإصابة بالامراض الفطرية ومن ضمنها داء الرشاشيات كما ان مرضى التدرن الرئوي Tuberculosis ومرضى السكر Diabetes mellitus, والاشخاص الذين يتناولون الادوية التي تضعف المناعة و مرضى الايدز AIDS ، ومرضى نقل الاعضاء ; Denning, 2002 ; (Mosquera و Virella,1997)

تعتبر الإصابات الفطرية بالأنواع المختلفة من الفطر *Aspergillus spp.* من أكثر أنواع الإصابات الفطرية شيوعا وأكثرها تكراراً (Prescott وآخرون, 2005) . تعد الأنواع التابعة