

تغییرات ایمنولوژیک در مردان سالم سیگاری

عبدالله جعفرزاده^۱، محمد خاکساری^۲، سیدمحمدعلی سجادی^۳

خلاصه

سابقه و هدف: عمل اساسی سیستم ایمنی دفاع از بدن در مقابل عفونت‌ها و از بین بردن سلولهای سرطانی است. گزارش شده که سیگار کشیدن باعث کاهش مقاومت در برابر عوامل عفونت‌زا و افزایش بروز سرطان‌ها می‌گردد. هدف این مطالعه بررسی تعدادی از عوامل ایمنولوژیکی در افراد سالم سیگاری بود.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های خون از ۳۲ مرد سالم سیگاری که بیش از ۵ سال سیگار می‌کشیدند و ۳۶ مرد سالم هم سن که هرگز سیگار نکشیده بودند، جمع‌آوری گردید. تعدادی از پارامترهای ایمنولوژیک از قبیل شمارش افتراقی و کلی گلبول‌های سفید (WBC)، غلظتهای سرمی ایمنوگلوبولین‌ها (IgE, IgA, IgM, IgG) و اجزای C₃ و C₄ سیستم کمپلمان در دو گروه اندازه‌گیری و مقایسه شدند.

یافته‌ها: مقادیر کمتری از IgE, IgM, IgG و IgA در سرم افراد سیگاری در مقایسه با افراد غیر سیگاری مشاهده گردید. از طرف دیگر غلظت IgE در سرم مردان سیگاری (۵۲۲IU/ml) از مردان غیر سیگاری (۳۸۱IU/l) به طور معنی‌داری بالاتر بود (p<۰/۰۱). به علاوه مشاهده شد که تعداد مطلق سلولهای WBC، PMN، و لنفوسیت‌ها در گردش خون سیگاری‌ها به طور معنی‌داری بالاتر از افراد غیرسیگاری بود. تفاوتی در غلظت C₃, C₄ بین دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: این نتایج نمایانگر این هستند که تغییرات ایمنولوژیک متعدد و قابل ملاحظه‌ای در مردان سیگاری اتفاق می‌افتد. که ممکن است نقش در پاتوژنز بیماری‌ها داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سیگار کشیدن، ایمنوگلوبولین‌ها، گلبولهای سفید، مردان

۱- استادیار ایمنولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (نویسنده مسئول)

۲- دانشیار فیزیولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- استادیار گروه داخلی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

مطالعات نمایانگر افزایش میزان IgE در افراد سیگاری دارد [۹]، در حالیکه در مطالعات دیگری افزایش میزان IgE بعد از ترک سیگار گزارش شده است. [۱۲]. هم‌چنین گزارش شده است که دود سیگار می‌تواند سیستم کمپلمان را فعال نماید [۱۸] این پدیده می‌تواند منجر به کاهش اجزای سیستم کمپلمان گردد. البته این تغییرات تحت تأثیر مدت و شدت سیگار کشیدن نیز قرار می‌گیرند. به علاوه ارتباطی هم بین افزایش تعداد کلی گلبول‌های سفید و سیگار کشیدن مشاهده شده است [۲۲، ۲۸]، اما اثرات دود سیگار بر روی زیر گروه‌های گلبول‌های سفید به خصوص لنفوسیت‌ها متفاوت گزارش شده است [۱۱، ۱۸]. باید به این نکته تأکید کرد که عوامل ایمونولوژیک تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، نژادی و محیطی نیز قرار می‌گیرند.

اگرچه در سال‌های اخیر مطالعاتی بر روی تأثیر دود سیگار بر سیستم ایمنی انجام شده است، اما از آنجایی که نتایج بعضی از این مطالعات متناقض، هدف این مطالعه ارزیابی تأثیر سیگار کشیدن بر روی بعضی از قسمت‌های سیستم ایمنی، از قبیل شمارش کلی و افتراقی گلبول‌های سفید، ایمنی همورال و بعضی از اجزای سیستم کمپلمان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

همه مردانی که در این مطالعه وارد شدند، از نظر شغلی تماسی با مواد شیمیایی نداشتند و وضعیت اقتصادی و اجتماعی آنها نیز مشابه بود. آنها همچنین علائمی از برونشیت با بیماری دیگری که ممکن است پاسخ ایمنی را تحت تأثیر قرار دهد، نداشتند. گلبول‌های سفید همه افراد در محدوده طبیعی بود، در

مطالعات اثرات سیگار بر روی بدن انسان نمایانگر افزایش بیماری‌هایی از قبیل آمفیزم، بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان‌ها و کاهش مقاومت در برابر عفونت‌ها است [۲۶] اثرات مهار ایمنی ناشی از برخورد مکرر و طولانی مدت با مواد شیمیایی با مستعد شدن به عفونت‌ها و ابتلا به انواعی از سرطان‌ها مشخص می‌شود. در میان ۳۸۰۰ ماده شیمیایی که در دود سیگار شناسایی شده است، بسیاری از آنها دارای اثرات فعال بیولوژیکی هستند [۳۰]. یک برآورد در سال ۱۹۹۶ نشان داده است که سالانه ۱-۱/۵ میلیون سرطان مرتبط با سیگار ایجاد می‌شود که بسیاری از آنها در ریه، دهان، مری، حنجره و تعدادی در اندام‌های دیگر از قبیل پانکراس، مثانه و کلیه اتفاق می‌افتد [۹]، در مطالعات کلینیکی، هم افزایش شیوع سرطان‌ها و هم افزایش عفونت‌ها به خصوص در قسمت‌های فوقانی دستگاه تنفس منعکس کننده اختلال در سیستم ایمنی افراد سیگاری است [۲]. به علاوه سیگار کشیدن از طریق فعال کردن گلبول‌های سفید و آسیب به سلول‌های اندوتلیال به عنوان یک عامل خطر برای آترواسکلروزیس معرفی شده است [۳]، هنگامی که سیستم ایمنی به طور مکرر در معرض یک محرک قرار می‌گیرد، بی‌نظمی و اختلالاتی که در این سیستم اتفاق می‌افتد، می‌تواند منجر به بیماری‌های آلرژیک و یا خودایمنی نیز گردد [۸].

ایمونوگلوبولین‌های IgG، IgM و IgA نقش مهمی در دفاع از بدن علیه عوامل عفونت‌زا دارند. بعضی از مطالعات نمایانگر کاهش، افزایش یا عدم تغییر میزان این ایمونوگلوبولین‌ها در افراد سیگاری می‌باشند [۴، ۱۷، ۱۸]. IgE نیز نقش مهمی در ایمونوپاتوژنز بیماری‌های آلرژیک دارد. بعضی از

Immunosorbent Assay و با استفاده از کیت تجارتي (شرکت رادیم، ایتالیا) تعیین گردید. آنالیز آماری: اطلاعات جمع آوری شده با نرم افزار EPI6 و با استفاده از آزمونهای Mann-Whitney U و Kruskal-Wallis مورد ارزیابی قرار گرفتند. در تمامی موارد $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

جدول ۱ تعداد انواع گلبولهای سفید را در مردان سیگاری و غیرسیگاری نشان می دهد. مشاهده می شود که تعداد مطلق WBC، PMN و لنفوسیتها در مردان سیگاری به طور قابل ملاحظه ای بالاتر از افراد غیرسیگاری است. با در نظر گرفتن ترکیب سلولهای تشکیل دهنده WBC، درصد سلولهای PMN در مردان سیگاری (۶۱/۷ درصد) در مقایسه با مردان غیرسیگاری (۵۷/۸ درصد) به طور قابل ملاحظه ای بالاتر بود ($p < 0/05$) ولی درصد لنفوسیتها در سیگاریها (۳۷ درصد) از غیرسیگاریها (۴۰ درصد) کمتر است ($p < 0/06$).

مقادیر سرمی IgG و IgM در افراد سیگاری به طور معنی دار کمتر از افراد غیرسیگاری بود (جدول ۲). اگرچه میزان IgA نیز در مردان سیگاری نیز کمتر از غیرسیگاری تعیین شد اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نگردید. مشاهده می شود که مردان سیگاری به طور قابل ملاحظه ای دارای مقادیر سرمی IgE بیشتری از غیرسیگاری هستند (جدول ۲). تفاوتی در غلظت c_3 و c_4 بین دو گروه مشاهده نشد.

حقیقت افرادی که دارای افزایش غیرطبیعی لکوسیتها در خون محیطی بودند از مطالعه حذف شدند افراد مورد مطالعه: در مجموع ۶۸ مرد که فاقد سابقه آتوپی، آلرژی و بیماریهای انگلی بودند برای این مطالعه انتخاب شدند. همه افراد دارای آزمایش بیوشیمیایی و هماتولوژیک طبیعی بودند که نمایانگر سلامت آنها بوده و بیماری حاد یا مزمن نداشتند. هیچکدام از شرکت کنندگان در این مطالعه معتاد به مواد مخدر نبودند. وضعیت اقتصادی و اجتماعی آنها مشابه و همگی کارمند دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان بودند، گروه سیگاری شامل ۳۲ مرد بود که سن آنها ۴۲-۲۴ سال (میانگین ۳۴ سال) و در مدت ۲۵-۵ سال روزانه ۲۵-۱۰ نخ سیگار می کشیدند. گروه غیرسیگاری شامل ۳۶ مرد بود که سن آنها ۴۵-۲۰ (میانگین ۳۶/۷) و هرگز سیگار نکشیده بودند و از نظر شغلی با مواد شیمیایی نیز در تماس نبودند. نمونه های خونی از همه افراد جمع آوری گردید.

مطالعات هماتولوژیک: شمارش کامل سلولهای خونی با استفاده از دستگاه شمارشگر خونی T-۸۹۰ (Coulter, USA) انجام شد. شمارش افتراقی گلبولهای سفید نیز بر روی گسترش خونی رنگ شده با گیمسا انجام شد.

اندازه گیری ایمنوگلوبولینها و اجزای کمپلمان: غلظت های سرمی IgG، IgM، IgA، C_3 و C_4 با روش انتشار ایمنی شعاعی یک طرفه (Single Radial Immunodiffusion) و با استفاده از کیت های آماده تجارتي (شرکت بیوژن، ایران) اندازه گیری شد. مقادیر سرمی IgE با تکنیک الیزا (Enzyme Linked

جدول ۱: شمارش کلی و افتراقی WBC در مردان سیگاری و غیرسیگاری

| P.Value | افراد غیر سیگاری | افراد سیگاری | جمعیت سلولی |
|---------|------------------|----------------|-------------|
| ۰/۰۰۰۱ | ۶/۵۳(۱/۲۹) | ۸/۰۶* (۱/۶۵)** | WBC |
| ۰/۰۰۱ | ۳/۷(۱/۴) | ۴/۹(۱/۸) | PMN |
| ۰/۰۱ | ۲/۶(۰/۴۲) | ۲/۹۸(۰/۷۱) | لنفوسیت |

اعداد بر مبنای 10^6Cell/ml در نظر گرفته شده‌اند.

**اعداد داخل پرانتز نمایانگر انحراف معیار می‌باشند.

جدول ۲: میزان ایمونوگلوبولین‌های سرمی و اجزای C_3 و C_4 در مردان سیگاری و غیرسیگاری

| P.Value | افراد غیر سیگاری | افراد سیگاری | ملکول |
|---------|------------------|--------------|---------------|
| ۰/۰۱ | ۱۲۱۷(۲۰۵) | ۱۰۳۶(۱۵۵)* | IgG(mg/dl) |
| NS | ۲۰۳(۷۶) | ۱۹۳(۷۸) | IgA(mg/dl) |
| ۰/۰۲ | ۱۶۲(۸۹) | ۱۱۳(۶۲) | IgM(mg/dl) |
| ۰/۰۱ | ۳۸۱(۲۰۳) | ۵۲۲(۲۰۳) | IgE(IU/ml) |
| NS | ۹۲(۱۴) | ۹۸(۱۶) | C_3 (mg/dl) |
| NS | ۳۶(۸) | ۳۸(۱۱) | C_4 (mg/dl) |

* اعداد داخل پرانتز نمایانگر انحراف معیار می‌باشند.

بحث

لنفوئیدی به داخل خون گردد. یا اینکه ممکن است سیگار کشیدن باعث کاهش چسبندگی WBC به سلولهای اندوتلیال رگها و در نتیجه افزایش شمارش WBC گردد. همچنین بروز یک التهاب موضعی مزمن در برونش‌های افرادی سیگاری نیز می‌تواند افزایش WBC را سبب شود.

مطالعات بر روی تعداد لنفوسیت‌ها در افراد سیگاری نتایج متناقضی را ارائه داده‌اند. افزایش یا کاهش تعداد لنفوسیت‌های T و B یا تغییر در تعداد یک زیر گروه خاص از لنفوسیت‌ها شرح داده شده

در این مطالعه مشاهده گردید که در خون محیطی افراد سیگاری تعداد سلول‌های PMN و WBC بالاتر از افراد غیرسیگاری است. این نتایج موید یافته‌های قبلی مبنی بر افزایش تعداد WBC خون محیطی در افراد سیگاری است [۲۲، ۲۸، ۲۳]. در این مطالعه، علت افزایش تعداد WBC در خون افراد سیگاری مشخص نیست، این پدیده ممکن است ناشی از تغییراتی در ترافیک سلولی باشد به عبارت دیگر سیگار کشیدن شاید باعث افزایش حرکت WBC از اندامهای

است. نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد که سیگار کشیدن باعث افزایش تعداد سلولهای T-کمک کننده صرف نظر از وضعیت ژنتیکی افراد می‌شود، به طوری که این پدیده در دوقلوهای همسان و غیرهمسان نشان داده شده است [۱]. در حالی که مطالعات دیگری نمایانگر افزایش سلولهای T-کمک کننده و T-سیتوتوکسیک در افراد سیگاری هستند، اگرچه در این موارد همزمان کاهش پاسخ‌دهی لنفوسیت‌ها به میتوزها نیز مشاهده شده است [۱۱]. ما مشاهده کردیم که درصد لنفوسیت‌ها در افراد سیگاری به طور قابل ملاحظه‌ای از افراد غیرسیگاری کمتر است. اخیراً موزنسکی^۱ و همکارانش [۱۸] نشان دادند که درصد سلولهای CD3⁺ T در افرادی که بیش از ۱۰ سال سیگار می‌کشیدند به طور معنی‌داری از افراد غیرسیگاری کمتر است. نتایج مشابهی نیز در مورد درصد سلولهای T-کمک کننده CD4⁺ بدست آمده است [۱۸]. این یافته‌ها به روشنی با مشاهدات ما سازگار هستند. به علاوه اثرات ژنوتوکسیکی دود سیگار و تغییرات کمی و کیفی متعددی در زیرگروههای لنفوسیت‌ها گزارش شده است [۱۸]. در مطالعات دیگر فراوانی میکرونوکلئ در لنفوسیت‌های CD4⁺، CD8⁺ و B افراد سیگاری و غیرسیگاری بررسی گردید. نتیجه اصلی این تحقیقات افزایش فراوانی میکرونوکلئ در لنفوسیت‌های CD4⁺ [۱۰]، کلیه لنفوسیت‌های T [۶]، و لنفوسیت‌های T و B [۱۶] افراد سیگاری می‌باشد. به علاوه رابطه‌ای بین دود سیگار و تعویض کروماتیدهای خواهری (SCE) نشان داده شده و گزارش شده است که ارتباط دقیقی بین میزان SCE و میزان مصرف سیگار وجود دارد [۲۱].

نتایج مطالعات بر روی میزان ایمونوگلوبولین‌های سرم در افراد سیگاری نیز متناقض است. در مطالعه حاضر مقادیر کاهش یافته‌ای از IgM و IgG در سرم مردان سیگاری مشاهده شد. نتایج مشابهی نیز توسط موزنسکی^۲ و همکارانش [۱۸] گزارش است. بر اساس این نتایج سیگار کشیدن باعث مهار قابل ملاحظه‌ای پاسخ‌های ایمنی همورال می‌شود. به طوری که سیگنال‌های کمکی یا مدیاتورهایی که در تمایز لنفوسیت‌های B به پلاسماسل‌های سازنده آنتی‌بادی دخالت دارند [۱۵] ممکن است در افراد سیگاری دچار اختلال شوند. اخیراً نشان داده شده است که سیگار کشیدن از طریق اختلال در مسیرهای انتقال سیگنال از رسپتور آنتی‌ژن سلول T باعث القاء آنرژی (بی‌پاسخی) در سلولهای T می‌شود [۱۴] این پدیده می‌تواند دلیل برای کاهش پاسخ آنتی‌بادی وابسته به سلول T در افراد سیگاری باشد. به علاوه وینتر^۳ و همکارانش [۳۲] نیز نشان دادند که افراد سیگاری متعاقب دریافت واکسن نوترکیب هپاتیت B مقادیر کمتری از آنتی‌بادی anti-HBs در مقایسه با افراد غیرسیگاری تولید می‌کنند. با این حال در زنان سیگاری افزایش IgG سرمی مشاهده شده است [۴]. در صورتی که در افراد سیگاری با برونشیت مزمن کاهش مقادیر IgG سرمی و افزایش IgD در مقایسه با افراد غیرسیگاری گزارش گردیده است [۱۷]. احتمالاً دود سیگار در یک زمینه ژنتیکی و محیطی مناسب باعث بروز تغییراتی در میزان ایمونوگلوبولین‌های سرم می‌گردد.

در این مطالعه مشاهده گردید که غلظت‌های سرمی IgE در افراد سیگاری به طور قابل ملاحظه‌ای از افراد غیرسیگاری بیشتر است. این یافته به خوبی با

1- Moszcynski

2- Winter

1- Moszcynski

نتایجی که توسط امناس^۱ و همکارانش [۱۹] ارائه شده مطابقت دارد. در مطالعه این گروه مشاهده گردید که مقدار کل IgE سرمی با عواملی از قبیل سن، جنس، سیگار کشیدن و برخورد با گردوغبار خانگی مرتبط است. اخیراً نیز شنیدر^۲ و همکارانش نتایج مشابهی گزارش کردند [۲۴]. اما در مطالعه ما دو گروه از نظر عواملی از قبیل جنس، سن، شغل، محیط، سازگاری دارند. شریل^۳ و همکارانش نیز نشان دادند که ارتباطی بین میزان توتال IgE سرم و میزان سیگار کشیدن وجود دارد و این ارتباط در افراد مذکر قوی تر است [۲۵]. در مطالعه دیگری مشاهده گردید که تغییراتی در میزان IgE سرم بعد از ترک سیگار رخ می دهد. به طوری که در ۲۶ هفته اول، میزان IgE افزایش می یابد و سپس در یکسالگی به مقدار اولیه می رسد [۱۲]. این افزایش موقتی شاید نمایانگر برطرف شدن اثرات ایمنوسوپرسیو سیگار کشیدن بر روی تولید IgE باشد. مطالعات دیگری نیز نشان دادند که زیادی IgE در کسانی که سیگار را ترک کرده اند با افزایش زمان کاهش می یابد [۲۰، ۳۱]. از سوی دیگر افزایش قابل ملاحظه IgE سرمی در کودکانی که والدین سیگاری دارند یا زنانی که همسر آنها سیگاری است گزارش شده است [۲۷، ۲۰، ۷]. بر اساس مطالعات مذکور به نظر می رسد که سیگار کشیدن به میزان زیاد دارای اثرات مهاری بر روی تولید IgE است.

مطالعه حاضر مؤید مطالعاتی است که افزایش میزان IgE سرمی را در افراد سیگاری گزارش کرده اند. به روشنی مشخص گردیده است که تولید IgE توسط سایتوکاین های TH2 به خصوص IL-4 کنترل می شود [۲۹]. از طرف دیگر نشان داده شده است که سیگار

کشیدن از طریق افزایش تولید IL-4 (بدون القاء تغییر در میزان تولید IFN- γ) باعث افزایش نسبت IL-4/IFN- γ می شود [۵]. بنابراین تغییرات ایمنولوژیکی به خصوص به هم خوردن تعادل سلول های TH1 و TH2 که در افراد سیگاری اتفاق می افتد، می تواند مسئول افزایش تولید IgE باشد، به علاوه گزارش شده است که نفوذپذیری اپی تلیوم برونش ها در افراد سیگاری افزایش می یابد [۱۳] این پدیده می تواند باعث افزایش نفوذ آلرژنها و تولید IgE گردد.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان می دهند که تغییرات ایمنولوژیکی متعددی در افراد سیگاری ایجاد می شود. این تغییرات ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز بیماریهای ناشی از سیگار کشیدن داشته باشند.

تقدیر و تشکر

پژوهشگران این مقاله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان که هزینه اجرای این تحقیق را پرداخت نموده اند، از جناب آقای محمدتقی رضایتی که در انجام آزمایشات و ارائه تسهیلات آزمایشگاهی مساعدت کرده اند، از سرکار خانم مریم نعمتی که در جمع آوری منابع و نگارش مقاله مساعدت فراوانی نمودند و سرکار خانمها زهرا ملایی و مهین گل محمدی که در تایپ و صفحه آرایی این مقاله متحمل زحمت شدند تشکر و قدردانی می نمایند.

3- Omennas
4- Schneider
5- Sherill

- [1] Anton- Guirgis H, Culver BD, Kurosaki T, Elston R. A study on multiple biological markers in twins. *Acta Gent Med Gemell.* 1985; 34: 153-157.
- [2] Bascom R, Kesavanathan J, Permutt T, Fitzgerald TK, Sander L, Swift DL. Tobacco smoke upper respiratory response relationship in healthy nonsmokers. *Fund Appl Toxicol.* 1996; 26: 86-93.
- [3] Blann AD, Kirkpatrick U, Devine C, Naser S. The influence of acute smoking on leukocyte, platelets and endothelium. *Atherosclerosis.* 1998; 141: 133-139.
- [4] Bell DY, Haseman JA, Spock A. Plasma proteins of the bronchoalveolar surface of the lung of smokers and nonsmokers. *Amer Rev Resp Dis.* 1981; 124: 72-75.
- [5] Byron KA, Varigos GA, Wotton AM. IL-4 production is increased in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol.* 1994; 95:333-336.
- [6] Carstensen U, Alexandrie AK, Hogstedt B, Rannung A, Bratt I, Hagmar L. B – and T-lymphocyte micronuclei in chimney sweep with respect to genetic polymorphism for CYP1A1 and GST1 (class Mu). *Mutat Res.* 1993; 289: 187- 195.
- [7] EL- Nawawy A, Soliman AT, EL- Azzouni O, Amer ES. Effect of passive smoking on frequency of respiratory illnesses and serum immunoglobulin- E. *J Trop pediatr.* 1996; 42: 166-171.
- [8] George, J, Levy Y, Shoenfeld Y. Smoking and immunity: an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Scand J Immunol* 1997; 45:1-6 .
- [9] Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB. Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. *Crit Rev Toxicol.* 1996; 26:183-198.
- [10] Holemen A, Karlsson A, Bratt I. Increased frequencies of micronuclei in T8 lymphocytes of smokers. *Mutat Res.* 1995; 334: 205-208.
- [11] Huges DA, Haslam PL, Townsend PI. Numerical and functional alterations in circulating lymphocytes in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol.* 1985; 61: 459-466.
- [12] Jensen EJ, Pedersen B, Schmidt E, Dahl R. Serum IgE in nonatopic smokers, nonsmokers and recent exsmokers: *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90, 224-229.
- [13] Jones JG, Minty P, Lawler G, Hulands JC. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet.* 1980; 1: 66-67.
- [14] Kalra R, Singh SP, Savage SM, Finch GL. Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen- mediated signalling in T cells and depletes IP3- sensitive Ca(2+) stores. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 293: 166-171.
- [15] Kooten CV, Banchereau J. CD₄₀-CD₄₀ ligand: a multi – functional receptor- ligand pair. *Adv Immunol.* 1996; 61:1-77.
- [16] Larramendy ML, Knuutila S, Increased frequency of micronuclei in B and T8 lymphocytes from smokers. *Mutat Res.* 1991; 259: 189- 195.
- [17] Mc Sharry C, Banham SW, Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin Allergy.* 1985; 15: 487-494.
- [18] Moszcynski P, Zabinski Z, Moszcynski JRP, Rutowski J, Slowinski S, Tabarowski Z. Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicol Lett.* 2001; 118: 121-127.
- [19] Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, Hanoa R, Gulsvik A. Total and specific serum IgE levels in adults: Relationship to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy.* 1994; 24: 530-539.

- [20] Oryszczyn MP, Annesi- Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J. Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy (EGEA). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1241-1246.
- [21] Ozkul Y, Erenmemisoglu A, Cucer N, Menvese A, Saatic CA. Sister – chromatid exchange inducing effect of smokeless tobacco using on T- lymphocyte chromosomes. *Mutat Res.* 1995, 334: 209-212.
- [22] Parry H, Cohen S, Schlar B J, Tyrrell DAJ. Smoking, Alcohol consumption and leukocyte counts. *Hematopathology.* 1997; 107: 64-67.
- [23] Petitti DB, Kipp H. The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. *Am J Epidemiol.* 1986; 123: 89-95.
- [24] Schneider M, Hilgers RH, Sennekamp J. Allergy, total IgE and eosinophils in East and West: serious effect of different degree of helminthiasis and smoking. *J Med Res.* 2002; 7:63-71.
- [25] Sherill DL, Halonen M, Burrows B, Relationships between total serum IgE, atopy, and smoking: A twenty- year follow- up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 96: 954-962.
- [26] Sopori M. Effect of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2: 372-377.
- [27] Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and allergic sensitization in children. *Thorax.* 1998; 53: 117-123.
- [28] Sunyer J, Munoz A, Peng Y, Margolik J, Chmiel JS. Longitudinal relation between smoking and white blood cells. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 734-741.
- [29] Villar T, Holgate ST. IgE, smoking and lung function. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25: 206-209.
- [30] Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer : epidemiology and the laboratory. *Environ Hlth Persp.* 1995; 103: 156- 160.
- [31] Wathrich B, Schindler C, Medici TC. IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996; 111: 396-402.
- [32] Winter AP, Follett EA, McIntyre J. Influence of smoking on immunological response to hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 1994; 12: 771-772.