



## اثر عفونت‌های دوران کودک بر بروز بیماری‌های آرژیک

دکتر زهرا پورپاک: گروه ایمونولوژی دانشکده بهزشکی - دانشگاه علوم بهزشکی تهران  
شبیم خرازی: دانشجوی فوق لیسانس ایمونولوژی - دانشگاه تربیت مدرس

### خلاصه

شیوع بیماری‌های آرژیک مثل آسم، در کشورهای توسعه یافته در حال افزایش است. بنابر اطلاعات اپیدمیولوژیکی و تجربی اخیر ابتلاء به بدخشی بیماری‌های عفونی شایع در کشورهای در حال توسعه در دوران کودکی، ممکن است مانع پیشرفت اختلالات آرژیک شود و یا عدم ابتلاء به عفونت‌های دوران کودکی به دلیل واکسیناسیون کامل و دقیق در کشورهای توسعه یافته، ممکن است باعث بروز بیماری‌های آرژیک گردد. در این مقاله، اطلاعات موجود در این زمینه مرور می‌شود.

(۱ و ۲). علت دقیق این اختلاف روشن نیست اما چند دلیل احتمالی برای آن وجود دارد:

- ۱- ممکن است مردم کشورهای توسعه یافته در مقایسه با مردم کشورهای جهان سوم‌زمینه ژنتیکی متفاوتی داشته باشند که بیشتر به بیماری‌های آرژیک مبتلا می‌شوند. ولی به نظر می‌رسد این تفاوت احتمالی خلافت لی ششمین بخش بود.

### اثر بیماری‌های عفونی بر آتوپی

شیوع اختلالات آتوپیک، به ویژه آسم، در کشورهای توسعه یافته در مقایسه با کشورهای در حال توسعه در حال افزایش است به طوری که در این کشورها ۲۰-۳۰ درصد جمعیت به این اختلالات مبتلا هستند. شیوع آسم در جوامع سکریتسری، سکریتسری و سکریتسری تند است.

این فرضیه قابل توضیح است که عفونت‌های دوران کودکی در خانواده‌های بزرگتر متداول‌تر می‌باشد (۵ و ۳).

درباره فرض سوم تناقضاتی در مطالعات وجود دارد: مثلاً درباره بعد خانواده در مطالعات دیگر نشان داده شده ارتباط تعداد افراد خانواده با بیماری‌های آتوپیک بر مبنای بیماری‌های عفونی شایعی مثل سرخک، خروسک، سیاه سرفه، آبله مرغان، سرخچه و اوپریون که در دوران کودکی ایجاد می‌شوند قابل توضیح نیست (۶ و ۳). یا در برخی مطالعات، به طور کلی شواهدی مبنی بر عفونت‌های کمتر (شامل خروسک، سیاه سرفه، سرخک، اوپریون و آبله مرغان) در کسانی که بیماری آرژیک در آن‌ها پیشرفت می‌کند پیدا نشد (۷ و ۶). در مطالعه آینده‌نگری که Ponsonby و همکاران (۵) انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی در سال اول زندگی با افزایش خطر آسم در ۷ سالگی مرتبط است، همچنین مشخص کردند که سرماخوردگی (عفونت مجرای تنفسی فوقانی) در یک ماهگی با افزایش خطر آسم در ۷ سالگی همراه می‌باشد.

با این حال شواهد غیر مستقیمی برای این فرضیه هست: نشان داده شده در گینه بیسالو، بچه‌هایی که سرخک گرفته‌اند حساسیت پوستی آن‌هایی که سرخک نگرفته‌اند حساسیت پوستی به مایت‌ها پیدا می‌کنند، همین طور بچه‌های ژاپنی که از دیدار حساسیت تأخیری به توبرکولین دارند کمتر از بچه‌های توبرکولین منفی چهار آتوپی یا علائم آسم می‌شوند و سربازان ارتش ایتالیا اگر از نظر سرولوژیک برای هیاتیت A مثبت باشند احتمال کمتری دارد آسم، رینیت آرژیک یا

آسم فامیلی است و تحقیقات مختلف لوکوس‌های ژنتیکی گوناگونی را نشان داده که مستعد کننده این بیماری هستند، بعید است ترکیب ژنتیکی جمعیت در طول یک قرن به طور قابل توجهی تغییر کند (۲ و ۱). در ضمن وقتی مردمی که متعلق به کشورهای در حال توسعه هستند در معرض شرایط زندگی غربی قرار می‌گیرند چنان افزایش بیماری‌های آرژیک می‌شوند (۲).

۲- ممکن است میزان پایین‌تر آردوگی صنعتی در کشورهای در حال توسعه، به بروز کمتر بیماری‌های آرژیک منجر شود. با وجود این نسبت آتوپی در افرادی که در مناطق بسیار آلووه لهستان یا آلمان شرقی سابق زندگی می‌کنند کمتر از افرادی است که در سوئیس یا آلمان سکونت دارند که اساساً این کشورها کمتر آلووه هستند (۲).

۳- بالاخره تصور می‌شود افزایش آتوپی تا حدی به علت کاهش منظم میزان و یا شدت بیماری‌های عفونی در جهان توسعه یافته باشد (۳ و ۲). مطابق فرضیه بهداشت (Hygiene Hypothesis) برخورد کمتر با آردوگی و عفونت‌های دوران کودکی ممکن است به بلوغ ناکارآمد اینمی و بنابراین بروز آرژی در افراد آتوپیک منجر شود (۴). مطالعات اپیدمیولوژیکی اخیر که نشان می‌دهند رابطه معکوسی بین آتوپی و ایمونیزاسیون و یا عفونت با مایکوباتریا، سرخک یا هیاتیت A وجود دارد تأیید کننده این فرضیه می‌باشد (۲). همین طور مشاهده شده رابطه معکوسی بین تعداد افراد خانواده و خطر آتوپی وجود دارد، به طور مثال شناس ابتلا به آسم در بچه‌هایی که خواهر و برادر ندارند بیشتر است، که احتمالاً این رابطه با

آتوپی بگیرند، که این شاهد اخیر، به تازگی در نمونه جمعیتی کلی هم مشاهده شده است (۷ و ۳). از زمان معمول شدن ایمن سازی علیه سرخک و سیاه سرفه در انگلیس در سال ۱۹۵۰ و ۱۹۶۸، وقوع این بیماری‌ها کاهش داشته است و این کاهش با افزایش شیوع آسم در بچه‌ها منطبق می‌باشد.

در مطالعه cohort که در سال ۲۰۰۱ در آلمان انجام شد، مشخص شد عفونت‌های مکرر ویروسی غیر از عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی در اوایل زندگی، ممکن است سیستم ایمنی نابالغ را به سمت فنوتیپ Th1 تحريك کنند، بنابراین خطر پیشرفت آسم را تازمان سن مدرسه کاهش می‌دهند. در این مطالعه مطرح شد فقط عفونت‌های ویروسی ارتباط معکوس معنی داری با آسم در سن ۷ سالگی دارند و اثر حفاظتی بیماری‌های عفونی ویروسی عمدتاً وابسته به دو زیر‌گروه است: *nose* و *runny nose*: عفونت‌های ویروسی تیپ هرپس (هرپس، التهاب مستنش مخاط دهان یا *stomatitis*، واریسلا). عفونت‌های باکتریایی، قارچی، گوارشی یا عفونت‌های ادراری هیچ اثر معنی داری بر آسم نداشتند (۸). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ در دانش‌آموzan ابردین (Aberdeen) انگلیس انجام شد، مشخص شد داشتن سه خواهر و یا برادر بزرگ‌تر یا بیشتر با کاهش معنی دار خطر اگزما و تب یونجه همراه است. در مقابل، داشتن سه خواهر و یا برادر کوچک‌تر یا بیشتر با خطر کمتر آسم همراه است. تعداد کلی خواهرها و برادرها، نسبت به تعداد خواهر و

محققان آلمانی کشف کرده‌اند که شیوع آسم در کوچک‌ترین بچه‌های خانواده‌های بزرگ، نسبت به بچه‌های بزرگ‌تر کمتر است (۱). بچه‌های کوچک‌تر در مقایسه با بچه‌های تنها یا بزرگ‌تر از خواهرها و برادرها یاشان عفونت‌های بیشتر می‌گیرند. با این حال بعید به نظر می‌رسد که تغییرات تعداد افراد خانواده در سه دهه گذشته چنان اثری بر آسم داشته باشد تا مسؤول تغییر در شیوع این بیماری باشد (۳).

جالب توجه است که در مطالعه ابردین، افرادی که سرخجه، سیاه سرفه، اوریون یا آبله مرغان قبل از سه سالگی یا در سه سالگی گرفته بودند، در مقایسه با آن‌هایی که این عفونت‌ها را در بچگی (یعنی قبل از سن ۱۴ - ۱۰ سالگی) نگرفته بودند در موارد بیشتری به آسم، اگرما یا تب یونجه مبتلا شدند. بعد از تنظیم سن، جنس، موقعیت اجتماعی پدر، تعداد کل خواهرها و برادرها، تنها عفونتی که با افزایش معنی دار خطر ابتلاء آرزوی همراه بود، سرخجه بود که به طور مستقل به اگزما مرتبط است. سرخک دوران اولیه کودکی اثر بسیار کمی بر شیوع بیماری آتوپیک دارد، هرچند شیوع آسم تا حدی در آن‌هایی که قبل از سه سالگی سرخک می‌گیرند پایین‌تر است (۳).

به‌حال این تناقض‌ها در مطالعات ممکن است ناشی از اختلافات در نمونه‌های جمعیتی و روش‌های مطالعه باشد، یا عفونت‌هایی که از آتوپی جلوگیری می‌کنند ممکن است آن‌هایی باشند که در این مطالعات بررسی نشده‌اند (۷ و ۳).

در تحقیقی که در سال ۲۰۰۰ در ایتالیا انجام شد، مشخص شد مواجه با عفونت‌های دهان

برادرهای بزرگ‌تر یا کوچک‌تر اثر حفاظتی مستقل قوی‌تری بر بیماری آتوپیک دارد (۳).



دهانی مواد میکروبی (لیپوپلی ساکارید) این حساسیت را بهبود می‌دهد بنابراین مانع آتوپی می‌شود (۷).

در یک بررسی فلورکومانسال روده‌ای بچه‌های سوئدی (که در آن‌ها شیوع آلرژی بالا است) با بچه‌های استونی (که در آن‌ها شیوع آلرژی پایین است) بررسی و مقایسه شد، مشخص شد که ممکن است تفاوت‌هایی در کلونیزاسیون مجرای گوارشی جمعیت‌هایی که شیوع بیماری‌های آلرژیک در آن‌ها بالا است وجود داشته باشد. در بچه‌های استونی یک ساله، کلونیزاسیون شدید با لاکتوپاسیلوس‌ها وجود داشت در حالی که کلسترید یا در بچه‌های سوئدی بیشتر بود. تحقیقات بیشتر نشان داد بچه‌های هر دو جمعیت که بیماری‌های آتوپیک در آن‌ها بروز می‌کنند کمتر با لاکتوپاسیلوس‌ها کلونیزه می‌شوند و دارای میزان بیشتری از ارگانیسم‌های هوایی هستند. از طرف دیگر،

گوارشی یا عفونت‌های غذایی (توکسoplasmagondii، ویروس هپاتیت A و هلیکوباترپیلوری) ارتباط معکوس با آتوپی و آلرژی‌های تنفسی دارد اما ویروس‌هایی که از طریق مسیرهای دیگر منتقل می‌شوند، یعنی سرخک، اوریون، سرخجه، آبله مرغان، هرپس سیمپلکس تیپ او و سیتومگالو ویروس چنین ارتباطی ندارند. ویروس هپاتیت A، توکسoplasmagondii و هلیکوباترپیلوری از راه دهان و آب و غذای آلوده می‌توانند ایجاد بیماری کنند. در مقابل سرخک، اوریون، سرخجه و آبله مرغان ویروس‌های هوایی هستند که انتقال آن‌ها کمتر تحت تأثیر بهداشت قرار می‌گیرد، ویروس هم هرپس سیمپلکس و سیتومگالو ویروس هم به‌طور عمدۀ از طریق تماس طولانی فرد با فرد منتقل می‌شوند. در این مطالعه، اولین شواهد اپیدمیولوژیکی فراهم شد مبنی بر این که میکروب‌های دهانی گوارشی و غذایی بیشتر از ویروس‌های تنفسی هوایی اثر محافظتی ضد آتوپی ایجاد می‌کنند و مطرح می‌کند که بافت لغوفیتی همراه روده، همان محلی است که در آن در اثر مواجه میکروبی مناسب انحراف پاسخ ایمنی در مقابل آلرژن‌های هوایی معمول ایجاد می‌شود. مدل‌های حیوانی شواهدی برای این فرض فراهم می‌کنند، مثلاً در موش بعد از تولد، فلور روده برای افزایش ترجیحی ایمنی Th1 - helper (T) در برابر آنتی‌ژن‌های محیطی ضروری است، یا در موش صحرایی، باکتری‌های روده‌ای تغییر ایزوتاپ IgA را تنظیم می‌کنند، یا در موش‌های germ free germ free به القای تولرانس دهانی حساس نیستند، و تشکیل مجدد میکروفلور روده‌ای یا تجویز

مخلوط شود، بیماری آتوپیک ایجاد شده باید با آنتیبیوتیک‌ها آماده درمان شود، از این رو تصور می‌شود درمان آنتیبیوتیکی باعث اختلال آلرژیک شده است. به علاوه، آنتیبیوتیک‌ها ممکن است برای عفونت‌هایی داده شود که ممکن است خودشان Th2 را افزایش دهند مثل ویروس سستیشیال تنفسی.

ازم به ذکر است در مطالعه‌ای که III.S و همکاران انجام دادند (۸) هیچ ارتباطی بین درمان آنتیبیوتیکی و بروز آسم در سن ۷ سالگی پیدا نکردند.

با این حال فلور میکروبی روده نقش مهمی در برنامه‌ریزی و پیشرفت ایمنی سیستمیک در اوان زندگی ایفا می‌کند و بافت لنفوئیدی (germ) که در وضعیت بدون میکروب (free) به دنیا می‌آیند یا آن‌هایی که تحت آلوگریزدایی آنتیبیوتیکی روده قرار می‌گیرند، به طور ضعیفی پیشرفت می‌کند و این‌ها مکانیسم‌های ایمنی Th1 معیوب دارند. بنابراین، درمان بچه‌های کوچک با آنتیبیوتیک‌های وسیع‌الطیف خوراکی ممکن است روده را از عناصر مهم پیش‌برنده Th1 فلور میکروبی تھی کند، در سن حساسی که به برتری ایمنی Th2 بر Th1 و افزایش اختلالات آتوپیک منجر می‌شود آنتیبیوتیک‌ها ممکن است اثرات مستقیمی بر اعمال ایمنی انسان هم داشته باشند (۶).

یکی از جنبه‌های غریب ارتباط بین عفونت‌ها و آتوپی، ارتباط مثبت بین اختلالات آتوپیک و سندروم‌هایی مثل عفونت‌های مجرای ادراری است که برای آن هیچ ارتباط گزارش شده‌ای با اختلالات آتوپیک وجود ندارد. درمان

ممکن است بچه‌هایی که بیماری آلرژیک در آن‌ها پیشرفت می‌کند نتوانند محصولات باکتریالی را که از فلور کومانسال مشتق می‌شوند بشناسند یا پاسخ کاملی علیه آن‌ها ایجاد کنند. این حالت ممکن است در بچه‌هایی که پاسخ ضعیف به واکسیناسیون DPT دارند و بعدها در آن‌ها آتوپی پیشرفت می‌کند وجود داشته باشد، پاسخی که ممکن است مشاهده همراهی معکوس بین پاسخ‌های توبرکولینی و بیماری آتوپیک را توضیح دهد (۹).

در مطالعه‌ای که Hopkin و Farooqi انجام دادند (۶) نشان داده شد سه متغیر به طور معنی‌داری با آسم، تب یونجه و اگزماًی بعدی همراهند که شامل آتوپی مادرزادی (مادری)، ایمن‌سازی با واکسن پرتوسیس سلولی و درمان با آنتیبیوتیک‌های خوراکی در اوان زندگی می‌باشند. اثر آتوپی مادری به عنوان یک اثر ژنتیکی قابل درک است. واکسن پرتوسیس سلولی کامل به صورت بخشی از واکسن سه کانه DPT همراه ادجوانات آلوم تجویز می‌شود و به طور معنی‌دار با اختلالات آتوپیک بعدی مرتبط است. در حیوانات تجربی هم تعدادی از مشاهدات تأکید می‌کنند بوردو تلاپرتوسیس و توکسین‌هایی قدرت بالقوه افزایش Th2 را دارند و در جوندگان عامل مشوق قوی تولید IgE هستند. در این مطالعه درمان خوراکی آنتیبیوتیکی به هر دلیلی در دو سال اول زندگی قوی‌ترین پیش‌گویی کننده اختلالات آتوپیک بعدی بود. البته در تفسیر آن، یک موضوع مهم که باید در نظر گرفته شود علت معکوس است، از آن جا که اختلالات آتوپیک باعث علایم تنفسی می‌شوند، که ممکن است با عفونت اشتباه یا با آن

آنتیبیوتیکی برای بسیاری از این بیماری‌های عفونی متدائل است و شاید به همین دلیل اختلالات آتوپیک بعد از ابتلا به آن‌ها افزایش می‌یابند (۶).

مسئله دیگر این که اختلال آتوپیک بعد عفونت سرخ (اگر قبلاً اینمن سازی سرخ) انجام نشده باشد، نسبت به موقعی که عفونت سرخ بعد اینمن سازی سرخ ایجاد می‌شود کمتر است (۶ و ۳) اطلاعات بیشتری لازم است تا این مطلب روشن شود چون عفونت سرخ اثرات ایمنی پیچیده‌ای دارد، بعد از عفونت سرخ سایتوکاین ۱۲ - L کاهش یافته و ۴ - L افزایش می‌یابد. اینمن سازی سرخ هم با القای پاسخ غالب Th2 حساسیت به آتوپی ایجاد می‌کند. بنابراین برنامه واکسیناسیون ملی سرخ در انگلیس ممکن است تا قسمتی تغییر در افزایش شیوع آسم را توضیح دهد (۶ و ۳).

جالب است که اطلاعات اخیر مطرح می‌کند لازم نیست میکروب‌ها بیماری را ایجاد کنند تا اثر حفاظتی ضد آتوپی ایجاد شود. برای مثال، بیشتر موارد ابتلا به توکسوپلاسماقوندی بعد از تولد بدون تظاهرات بالینی است، اما توکسوپلاسماقوندی قویاً سلول‌های دندریتیک را تحریک می‌کند تا در بدن ۱۲ - L تولید کنند که ملکول کلیدی در انحراف پاسخ‌های سلول A به سمت فنوتیپ Th1 می‌باشد. باکتری‌های هوایی بیماری‌زا مثل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، یا مواد باکتریایی استنشاقی (اندوتوکسین‌ها) هم ممکن است با تحریک مکان‌های دیگر مثل بافت لنفوئیدی برونشی مانع آلرژی تنفسی شوند (۷). در ضمن باید توجه کرد که محققان الزاماً نقش سببی مستقیمی برای هلیکوباکترپیلوری،

ویروس هپاتیت A یا توکسوپلاسماقوندی بر کاهش خطر آتوپی که مشاهده می‌شود قابل نیستند. ترجیحاً، در نظر گرفته می‌شود که مشتبه بودن سرمی به این میکروب‌ها، نشانه بسیار قابل اعتمادی از پرورده شدن در محیطی است که مواجهه بیشتری با میکروب‌های دهانی گوارشی یا غذایی دیگر وجود دارد که ممکن است اثراتی را اعمال کنند که مانع آتوپی می‌شوند. این مطالعات مطرح می‌کنند که تحریک میکروبی مناسب بر افرادی که در معرض توکسوپلاسماقوندی، ویروس هپاتیت A یا هلیکوباکترپیلوری قرار می‌گیرند در اوان کودکی کاملاً مانع آتوپی می‌شود یا در برخی افراد ممکن است دیرتر عمل کند تا در دوران بزرگسالی از افزایش حساسیت بدون علایم بالینی که طی دوران کودکی شروع شده بود و آغاز علایم تنفسی آلرژیک ممانعت کند. بنابراین، این فرضیه وجود دارد که ممانعت از حساسیت آتوپیکی ممکن است منحصرأ محدود به یک دوره مشخص در اوایل زندگی و نباشد، ترجیحاً ممکن است پروسه دینامیک و کمی باشد که تا حداقل دوره جوانی امتداد می‌یابد و تابع فاکتورهای ژنتیکی است که تنظیم می‌کنند چقدر زود و چقدر شدید مواجه میکروبی مدام باید باشد تا محافظت دائم از حساسیت آتوپیک ایجاد یا در شروع شناخت ایجاد کند (۷). اما محققان دیگر معتقدند زمان عفونت نسبت به سن فرد ممکن است در سرکوب فنوتیپ آتوپیک مؤثر باشد که درباره آن در ادامه توضیح داده می‌شود.

اثر رژیم غذایی و حیوانات بر آتوپی  
خوردن روزانه غذاهای سنتی که مواد

محافظه ضد میکروبی ندارند و تحت مراحل بهداشتی قرار نگرفته‌اند ممکن است به جلوگیری از آتوپی کمک کند. رژیم غذایی سنتی ممکن است یا با فراهم کردن تحریک روزانه میکروبی مناسب سیستم ایمنی مخاطی عمل کند (مثل گونه‌های مایکروب‌اکتریا)، یا با حمایت از تشکیل کلونی روده‌ای و Turnover بالای کومانسال‌های مناسب (مثل انتروباکتریاسه، یا گونه‌های لاکتوباسیلوس) عمل کند (۷). در ضمن گفته شده تغییر در میزان بیماری‌های آتوپیک در کشورهای غربی ممکن است به تغییر در گرفتن مواد محافظتی مربوط باشد که از طریق غذا به بدن می‌رسند (۳).

ارتباط معکوس بین توکسوپلاسمامکوندی و آتوپی ممکن است بر این امر دلالت کند که مواجه بیشتر با میکروب‌ها و آنتی‌زن‌های آن‌ها که از حیوانات آزاد می‌شود ممکن است مانع آتوپی شود، فرضیه‌ای که با مطالعه بچه‌های کشاورزان ایجاد شده است. در اینجا باید احتیاط کرد، چون مواجهه زودرس با حیوانات خانگی در محیط بهداشتی، ممکن است در افراد مستعد حساس‌سازی IgE اختصاصی نسبت به آرژن‌های حیوانی را تسهیل کند (۷).

### بیماری‌های عفونی و پاسخ‌های ایمنی Th1

چطور بیماری‌های عفونی می‌توانند مانع ظهور بیماری‌های آتوپیک شوند؟ عفونت‌های داخل سلولی مثل سرخچه، آنفلوآنزا، هپاتیت A و سل، پاسخ‌های Tip Th1 را القاء می‌کنند، که به محیط ایمونولوژیکی منجر می‌شود که ایترافرون‌کامای (۶ - IFN) فراوان دارد. ۶ - IFN

هم در بدن و هم در آزمایشگاه در سرکوب پاسخ‌های ایمنی Th2 نقش دارد. نشان داده شده است که سلول‌های native T، بعد از فعال شدن با سلول‌های عرضه کننده آنتی‌زن و در غیاب ۴ - L، هم زنجیره آلفا هم بتای گیرنده ۱۲ - L را بیان می‌کند، بنابراین پیشرفت سلول Th1 با واسطه ۱۲ - L تسهیل می‌شود. با این حال در حضور ۴ - L، بیان زنجیره بتای گیرنده ۱۲ - L مهار می‌شود و به تکامل سلول Th2 منجر می‌شود. زنجیره بتای گیرنده ۱۲ - L در حضور ۶ - IFN بیان می‌شود، صرف نظر از این‌که ۴ - L باشد یا نباشد، بنابراین در میان مخزن سلول native T تکامل سلول Th1 را تحریک می‌کند (۲). احتمال شگفت‌آور این است که محیط که بیماری‌های عفونی ایجاد می‌کنند ممکن است مانع تکامل سلول‌های Th2 اختصاصی آرژن شود و از نتایج چنین تکاملی (یعنی اختلالات آتوپیک) جلوگیری کند. چند مطالعه از این نظریه حمایت می‌کند، ثابت شده عفونت M.bovis - BCG در موش‌ها می‌تواند گسترش ائوزینوفیلی راه‌های هوایی را که به واسطه آرژن‌القا می‌شود و حساسیت بیش از حد راه‌های هوایی را مهار کند. توضیح احتمالی این نتایج این است که ۶ - IFN که در طول پاسخ Th1 تولید می‌شود به طور مستقیم مانع تکامل سلول‌های Th2 اختصاصی آرژن با مکانیسمی که در بالا توضیح داده شد می‌شود. با وجود این ممکن است مکانیسم‌های دیگری هم باشند که به واسطه آن‌ها عفونت‌ها مانع تکامل فنوتیپ آرژیک می‌شوند. مثلًا محیط سایتوکاینی که پاسخ‌های Th1 القا می‌کنند ممکن است سلول‌های native T helper را به سمت Th1 ببرد و از تکامل

پاسخ Th2 در بچه‌های آتوپیک را به ناتوانی این بچه‌ها در تولید مقادیر کافی γ-IFN نسبت می‌دهد. این امر مطرح می‌کند که بیماری‌های عفونی که باعث القای تولید γ-IFN می‌شوند باید در طول دوره بلافضله بعد از تولد، یا دوران اولیه کودکی بیشترین تأثیر را بر مهار اختلالات آتوپیک داشته باشند و عفونت‌های که پس از آنها در زندگی رخ می‌دهند هیچ اثر مهاری ندارند. مشاهده این که در بچه‌های غیر آتوپیک قبل از سن ۵ سالگی الگوی Th1 اختصاصی آرژن می‌باید و نه الگوی Th2 القا کننده آتوپی، این نظریه را تقویت می‌کند (۲). البته در این فرضیه پیدایش بیماری‌های آرژیک، شرایط ارگان هدف هم نقش دارد، به عبارت دیگر برای بروز این بیماری‌ها وجود کوفاکتور نیز اهمیت دارد. به عنوان مثال در مورد پیدایش بیماری آسم دخالت عفونت ویروس سنتیشیال تنفسی (RSV)، قرار گرفتن در معرض آرژن‌ها، دود سیگار و آلودگی هوای احتمالاً مکانیسم تنظیم ایمنی (immune regulation) موجود در سطح مخاطها را تغییر می‌دهد و زمینه را برای واکنش ایمنی Th2 و بروز بیماری آرژیک فراهم می‌سازد.

مطلوب مهم دیگر این که در موش‌ها، عفونت شیستوزوما مانسونی شدید پاسخ‌های Th2 را القا می‌کند. این عفونت به صورت مداوم پاسخ Th1 به آنتیژن‌های دیگر را کاهش می‌دهد و کلیرانس ویروس واکسینیا را به تأخیر می‌اندازد. با این حال، در انسان‌های مبتلا به فیلاریازیس، که نمودار سایتوکاینی Th2 نشان می‌دهند، توانایی پاسخ به پروتئین‌های Mtb از دست نمی‌رود. بچه‌های مبتلا به اگزما، کهگاه بعد از

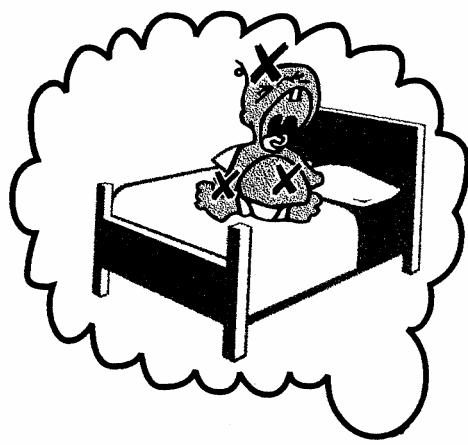
به سمت سلول‌های Th2 دور کند، که این کار را با مهار بیان فاکتورهای رونویسی که برای تمایز سلول‌های Th2 لازم‌داند و یا القای تولید فاکتورهای رونویسی که مسئول ایجاد سلول‌های Th1 هستند انجام می‌دهند. به علاوه، پاسخ‌های ایمنی Th1 ممکن است به طریقی مانع بیان کموکاین‌هایی شود که به طور طبیعی در طول التهاب آرژیک القا می‌شوند و برای جایگزینی مناسب اثوزینوفیل‌ها و سلول‌های Th2 در بافت‌های ملتهد ضروری هستند. هرچند واضح است که عفونت‌هایی که پاسخ‌های Th1 را القا می‌کنند این قابلیت را دارند که پاسخ‌های Th2 را مهار کنند، ممکن است موقعیت‌هایی باشد که در آن این اتفاق نمی‌افتد. مثلاً، عفونت با M.Bovis - BCG قویاً مانع پیشرفت پاسخ Th2 موضعی در ریه می‌شود. این امر مطرح می‌کند که عفونت باید در همان محل پاسخ آرژیک رخ دهد تا بیشترین اثر مهاری را داشته باشد. اگر قضیه این طور نباشد، ظاهراً پاسخ‌های Th1 و Th2 می‌توانند همزمان در نقاط مختلف بدن وجود داشته باشند. علاوه بر این، زمان عفونت نسبت به سن فرد هم ممکن است در سرکوب فنوتیپ آتوپیک مؤثر باشد (۲). پاسخ ایمنی نوزادان غیر آتوپیک به سمت پاسخ‌های Th2 انحراف دارد (فنوتیپ طبیعی سلول T جنین ۲ است)، مکانیسمی که جنین را از γ-IFN مادری حفظ می‌کند، که بعداً در طول سال‌های اول زندگی به سمت پاسخ‌های Th1 شیفت پیدا می‌کند تا در مقابل عفونت‌ها کودک را حفظ کند (۲ و ۲). در مقابل، بچه‌هایی که آتوپیک می‌شوند پاسخ Th2 را از دست نمی‌دهند. یک گزارش تازه عدم مهار

پاسخ آرژیک قوی به تیپ  $\text{Th}_2$  منحرف شود. هر چند هنوز مانده تا این امر از نظر تجربی اثبات شود، ولی مشاهده بالینی آسمی که با عفونت القا می‌شود مطرح می‌کند که این اثر می‌تواند اتفاق بیفت.

مکانیسم دیگری که توسط آن بیماری‌های عفونی ممکن است علایم پاسخ‌های آرژیک مستقر شده را افزایش دهد با فراهم کردن  $2 - \text{IL}$  برای سلول‌های  $\text{Th}_2$  اختصاصی آرژن است که در حال تکثیر هستند و به پاسخ‌های  $\text{Th}_2$  قوی‌تر منجر می‌شود. مشاهده این که سلول‌های  $\text{Th}_1$ ,  $2 - \text{IL}$  تولید می‌کنند و سلول‌های  $2 - \text{IL}$  برای پیشرفت مطلوب لازم دارند از این نظریه حمایت می‌کند (۲).

#### بیماری‌های عفونی القاکننده پاسخ‌های تیپ $\text{Th}_2$

بیماری‌های عفونی دیگری که ممکن است بر پیشرفت اختلالات آتوپیک اثر بگذارند کرم‌های



عفونت‌های شدید باکتریایی یا ویروسی بهبود خود بخودی پیدا می‌کنند (اگرچه اغلب موقعی است). هر دو این مشاهدات مطرح می‌کنند که تغییر در تعادل  $\text{Th}_2 / \text{Th}_1$  ممکن است فقط در حضور عفونت مداوم و شدید مهم شود (۱).

#### اثر بیماری‌های عفونی که بعد از اختلال آتوپیک بروز می‌کنند، بر پیشرفت اختلالات آتوپیک

همان طور که در بالا بحث شد، واضح به نظر می‌رسد که عفونت‌هایی که پاسخ‌های تیپ  $\text{Th}_2$  را القا می‌کنند می‌توانند تحت شرایط معینی مانع پیشرفت فنتیپ آتوپیک شوند. با این حال، وقتی عفونت بعد از این که اختلال آرژیک کاملاً پیشرفت کرد و مزمن شد در همان محل رخ دهد چه اتفاقی می‌افتد؟ به نظر می‌رسد یکی از این دو نتیجه غالب می‌شود، که به قدرت پاسخ  $\text{Th}_2$  و بنابراین مقدار  $4 - \text{IL}$  که تولید می‌شود بستگی دارد. حضور  $4 - \text{IL}$  در طول پرایمینگ سلول  $T$  ممکن است پاسخ  $\text{Th}_1$  که در حالت طبیعی غالب است و توسط عامل عفونی القا می‌شود را به پاسخ مخلوط  $\text{Th}_2 / \text{Th}_1$  منحرف کند، که به تشدید اختلال آتوپیک منجر می‌شود. گزارشاتی این نظریه را تأیید می‌کنند، گزارشاتی که نشان می‌دهند  $4 - \text{IL}$  می‌تواند تولید پاسخ‌های  $\text{Th}_2$  را تحت شرایطی که در حالت طبیعی فقط حمایت کننده تولید سلول‌های  $\text{Th}_1$  هستند، القا کند. در مقابل، اگر پاسخ آرژیک ضعیفی با مقادیر پایین  $4 - \text{IL}$  وجود داشته باشد، پاسخ  $\text{Th}_1$  در مقابل عفونت احتمالاً به پاسخ  $\text{Th}_2 / \text{Th}_1$  مخلوط منحرف نمی‌شود. در مجموع، ممکن است که پاسخ  $\text{Th}_1$  که با عفونت القا می‌شود تحت نفوذ

توسعه یافته شایع نیست. مبنای این مشاهدات واضح نیست. یک احتمال این است که مردم کشورهای در حال توسعه ممکن است بیشتر در معرض عفونت‌های القاکنده  $\text{Th}_1$  قرار گیرند، که به مهار اختلالات آتوبیک صرف نظر از عفونت‌های کرمی منجر می‌شود. فرضیه شکفت‌آور دیگر این است که هر چند عفونت‌های کرمی ممکن است عملاً موجب افزایش پاسخ‌های  $\text{Th}_2$  به سمت آرژن‌ها شوند، ممکن است باعث مهار اعمال افکتور آتوبیک هم بشوند (۲).

مطالعات ایمونولوژیکی اخیر نشان داده دو پاسخ IgE مختلف علیه عفونت‌های کرمی وجود دارد: اولین این‌ها پاسخ دفاعی میزان است که IgA اختصاصی آنتی‌ژن‌های پارازیتی تولید می‌کند. پاسخ ثانی‌های این است که میزان IgE پلی‌کلونال وابسته به  $\text{IL-4}$  و  $\text{Th}_2$  غیراختصاصی تولید می‌کند که به افزایش مقدار کل IgE سرمه در جمعیت‌های آلوده به انگل منجر می‌شود. این تولید پلی‌کلونال IgE ممکن است مکانیسم دفاعی کرم در برابر اثرات ضد انگل IgE باشد. محرك پلی‌کلونال می‌تواند با کاهش تولید آنتی‌بادی IgE اختصاصی پاسخ‌های آرژیک را مهار کند، که به رابطه معکوس بین مقادیر IgE سرمه اختصاصی و مقدار کل IgE منجر می‌شود. IgE پلی‌کلونال گیرنده‌های IgEاروی ماستسل‌ها را هم اشباع می‌کند، بنابراین به طور رقابتی مانع اتصال IgE اختصاصی آرژن می‌شود. این فعالیت مهاری ممکن است دلیل کاهش شیوع بیماری‌های آرژیک باشد که در برخی جمعیت‌های گرسیزی گزارش شده است (۱ و ۲). این احتمال که انگل‌ها با تحریک تولید IgE اضافی از پاسخ ایمنی فرار می‌کنند اهمیت زیادی

متازوئیک (چند یاخته‌ای) هستند. در مقایسه با عفونت ناشی از پاتوژن‌های داخل سلولی، عفونت‌های کرم‌های انگلی پاسخ‌های تیپ  $\text{Th}_2$  بسیار مشخصی را القا می‌کنند. آرژن‌هایی که قوی‌ترین پاسخ‌های IgE را در طبیعت تولید می‌کنند از انگل‌های کرمی منشاء می‌گیرند (۱۰). بنابراین، انتظار می‌رود عفونت‌های کرمی با القای بیان ۴ - ۱۱ او احتمالاً از طریق القای فاکتورهای ترجمه‌ای خاص سلول  $\text{Th}_2$  در سلول‌های naive آتوبیک را افزایش دهد، که به پیشرفت بیشتر سلول‌های  $\text{Th}_2$  اختصاصی آرژن منجر می‌شود. به علاوه، افزایش تعداد کل اوزینوفیل‌ها و القای تولید ماستوویت‌ها که بعد از عفونت‌های کرمی مشاهده می‌شود ممکن است مستقیماً التهاب تیپ آرژیک را افزایش دهد (۲).

خارش مکانیکی در محل التهاب آرژیک در طول مهاجرت کرم (مثل آسکاریس در شش) ممکن است به‌طور کلی فنوتیپ آتوبیک را هم با افزایش پاسخ‌های التهابی در این محل افزایش دهد. این مشاهده در تواافق با مطالعاتی است که نشان می‌دهد تظاهرات آرژیک بیشتر در بچه‌هایی بروز می‌کند که از نظر سرمه برای توکسوکارا مثبت هستند تا در بچه‌های سرونگاتیو. به علاوه، درمان ضدکرمی افرادی که در مناطقی که آلودگی‌های کرمی شیوع بالایی دارد زندگی می‌کنند هم به بهبود آسم منجر می‌شود. جالب است که این پدیده فقط وقتی مشاهده می‌شود که افراد بار انگلی نسبتاً پایینی داشته باشند، ریشه‌کنی کرمی در بچه‌هایی که بار انگلی بالاتری دارند القای بیماری آتوبیک را آغاز می‌کند. به علاوه، در کشورهای در حال

قوی برای پیشرفت آسم و آتوپی است هرچند مکانیسم افکتور ایمنی که از طریق آنها عفونت‌های RSV این اثر را القا می‌کنند واضح نیست، تصور می‌شود این اثر حداقل تا حدی به واسطه القای مستقیم پاسخ‌های Th2 در ریه توسط ویروس باشد (۲ و ۴).

### گفتار آخر

در مجموع شواهد خوبی وجود دارد که عفونت‌ها می‌توانند قویاً بر پیشرفت و شدت اختلالات آتوپیک اثر بگذارند (۲). افزایش شیوع و شدت بیماری‌های آرژیک که اخیراً در کشورهای توسعه یافته مشاهده می‌شود به عدم تعادل Th1 / Th2 نسبت داده می‌شود که با کاهش مواجه با عفونت‌های باکتریایی و ویروسی متداول ایجاد می‌شود، اما کاهش عفونت‌های کرمی را هم باید در این زمینه در نظر گرفت (۱۰). عفونت‌هایی مثل سرخک، انفولانزا و سل پاسخ‌های Th1 بسیار مؤثری القا می‌کنند و به نظر می‌رسد یا مستقیماً با مهار پیشرفت سلول Th2 اختصاصی آرژن یا با مکانیسم‌های فعلاً ناشناخته دیگر مانع پیشرفت آتوپی می‌شوند. با وجود این، این اثر به نظر می‌رسد مثل شمشیر دو لبه باشد چون اگر بعد از این که فنتیپ آتوپیک کاملاً پیشرفت کرد این عفونت‌ها رخ دهند ممکن است عملأً شدت اختلالات آتوپیک را افزایش دهند. عفونت‌های کرمی پیچیدگی واکنش‌های مقابلي را که میانجی پیشرفت اختلالات آرژیک هستند بیشتر روش می‌کنند. هرچند تولید ۴ - IL که کرم القا می‌کند ممکن است پاسخ‌های Th2 را بر ضد آرژن‌ها افزایش دهد، مکانیسم‌های افکتور آرژیک (فعال شدن ماست سل‌ها با

دارد. برای مثال، در جمعیت‌هایی که به صورت اندمیک در معرض کرم‌ها قرار می‌گیرند، افرادی که بالاترین مقادیر IgE کل سرمی را دارند نسبت به آن‌هایی که مقادیر پایین‌تر IgE کل سرمی دارند، بعد درمان ضد کرمی سریع‌تر با انگل‌ها دوباره آلوده می‌شوند. به علاوه افراد آتوپیک در چنین جمعیت‌هایی به طور قابل توجهی مقادیر IgE کل پایین‌تر، غلظت IgA ضد انگلی اختصاصی بالاتر، و عفونت‌های کرمی ضعیفتری نسبت به افراد مشابه غیر آتوپیک دارند. این مشاهدات مطرح می‌کنند که میزان آن آتوپیک از طریق تکامل پاسخ‌های اختصاصی مؤثرتری در برابر انگل‌ها کسب کرده‌اند، و این که کرم‌ها هم از طریق تکامل با افزایش آرژن‌هایی که پاسخ IgA پلی‌کلونال را تحریک می‌کنند با آن مقابله می‌کنند. افراد آتوپیک مؤثرترین پاسخ‌های IgA را ایجاد می‌کنند، و در اصطلاح تکاملی، ممکن است این امر جبران اثرات مضر بیماری آرژیک را بکند. بنابراین به نظر می‌رسد وضعیت آتوپیک به نفع اختصاصی در مقابل پاسخ IgA پلی‌کلونال باشد و بنابراین ژن‌هایی که این را تعیین می‌کنند ممکن است حفظ شده باشند. با وجود این، در غیاب مواجهه محیطی با انگل‌ها، این اثر بیشتر از این که مفید باشد مضر است (۱۰).

هرچند اثرات عفونت کرمی بر پاسخ‌های آرژیک واضح نیست، برخی عوامل عفونی که پاسخ‌های Th2 را القا می‌کنند به نظر می‌رسد پیشرفت اختلالات آتوپیک را افزایش دهند. برای مثال، گزارش شده عفونت با ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV)، بیماری آسم را هم در انسان هم در موش تشدید می‌کند و ابتلاء برونشیولیت RSV در سال اول زندگی عامل خطر

هر چند خطرات این راه ممکن است از فوایدش بیشتر باشد. چنین طرح‌هایی ممکن است در آخر بیشتر مضر باشند تا مفید، مگر این که ما بتوانیم به نحو کامل‌تری مکانیسم‌های افکتور ایمنی را که میانجی پاسخ بیماری‌های عفونی و آلرژن‌ها هستند درک‌کنیم (۲).

واسطه‌E(a) ممکن است عمل‌آلمهار می‌شود. با این حال، پیش‌بینی طولانی مدت ممکن است تشديد بیماری آتوپیک در زمانی باشد که مقادیر E(a) پلی‌کلونال بعد از حذف طبیعی یا معالجه‌ای کرم‌ها کاهش می‌یابد (۲).

شواهد بالا به مناظره علمی منجر شده است که از میکروب‌های خاص یا ملکول‌های آن‌ها، بدون ایجاد بیماری عفونی، برای جلوگیری از آتوپی استفاده شود (۷ و ۲). مثلاً در تحقیقی که اخیراً Isolauri و همکاران (۱۱) انجام دادند، اثر پروبیوتیک‌ها را بر کنترل اگزماً آتوپیک بررسی کردند. پروبیوتیک‌ها که به عنوان اجزای غذایی میکروبی زنده که برای سلامتی مفید هستند تعریف می‌شوند، باکتری‌های کومانسال طبیعی میکروفلورای روده‌ای انسان سالم هستند. پروبیوتیک‌ها از طریق اثر بر روده تأثیرات مفیدی بر سلامت میزان می‌گذارند. بیشترین نوعی از آن‌ها که استفاده می‌شود لاکتوباسیلوس‌ها (lactobacilli) و بیفیدو باکتری‌ها (bifidobacteria) هستند، و بیشترین استفاده درمانی ثبت شده و رایج آن‌ها در پیشگیری و درمان بیماری‌های اسهالی است. در این مطالعه، اثر مصرف خوارکی Lactobacillus strain و Bifidobacterium factis GG بر شیرخوارانی که علایم اکزمای آتوپیک را نشان می‌دادند بررسی شد و مشخص شد که پروبیوتیک‌های یاد شده میزان، شدت و علایم فردی اکزمای آتوپیک را در شیرخواران کاهش می‌دهند.

به علاوه پیشنهاد شده با واکسن نزدن علیه بیماری‌های کودکی، افراد کمتری ممکن است در طول زندگی‌شان دچار اختلالات آتوپیک شوند،

#### منابع

1. Cookson W., moffatt M: Asthma: an epidemic in the absence of infection? *Science*. 1997, 275: 41 - 42.
2. Erb K.: Atopic disorders: A default pathway in the absence of infection? *Immunol. Today*. 1999, 120: 317 - 322.
3. Bonder C., Godden D., Seaton A.:Family size, childhood infections and atopic diseases. *Thorax*. 1998, 53:28 - 32.
4. Folkerts G., Walzl G., Openshaw P.:Do common childhood infections teach the immune system not to be allergic? *Immunol. Today*. 2000, 118 - 120.
5. Ponsonby A.L., Kemp A.: Asthma and early childhood infections disease. *BMJ*. 2001, 323: 164.
6. Farooqi S., Hopkin J.: Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax*. 1998, 53: 927 - 932.
7. Matricardi P: Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*. 2000, 320: 412 - 417.
8. Illi S: Early childhood infections diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001, 322: 390 - 395.
9. Jones C., Holloway J., Warner J.: Does atopic disease start in foetal life? *Allergy*. 2000, 55: 2 - 10.
10. Lynch N., Goldblatt J., Souef P.: Parasite infections and the risk of asthma and atopy. *Thorax*. 1999, 54: 659 - 660.
11. Isolauri E: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*. 2000, 30: 1604 - 1610.