

- 10— MURRAY M., JARRETT W. F. H. & JENNINGS F. W. (1971) Mast cells and macromolecular leak in intestinal immunological reactions . Immunology 21, 17 .
- 11— PEPYS J. (1973) Immunopathology of allergic lung disease. Clin. Allergy 3, 1 .
- 12— ROIT I. (1974) Essential Immunology . Blackwell Scientific Publications , Oxford .
- 13— STANWORTH D. R. (1973) Immediate Hypersensitivity . North - Holland Publishing Company , Amsterdam .

فصل چهارم

مواد حساسیت‌زا و استخراج آنها

ALLERGENS AND ALLERGENS EXTRACTS

مواد حساسیت‌زا بنام آلرژن (Allergen) معروف است .

ساختمان ونمای آلرژن :

هر ماده‌ای با خاصیت آنتی‌ژنی که باعث ایجاد پاسخ ایمنی IgE و واکنش آلرژیک تیپ I بشود آلرژن یا مواد حساسیت‌زا نام دارد . بطور کلی تمام آنتی‌ژنها می‌توانند آلرژن باشند اما بعلت ناشناخته‌ای برخی از این آنتی‌ژنها بیشتر می‌توانند بعنوان آلرژن عمل کنند و چون هیچگونه اختلاف فیزیکی و شیمیایی بین آلرژن و آنتی‌ژن وجود ندارد تشخیص این دو از یکدیگر مشکل است لذا یک ماده می‌تواند هم بعنوان آنتی‌ژن هم آلرژن بشمار آید .

اکثر آلرژنها پروتئینهایی با وزن مولکولی بین ۱۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ دالتون میباشند . اجسام مخصوصی مثل دانه‌های گرده ، مواد حیوانی (پر ، مو ، پشم و پوست) ، شوره حیوانات (animal dander) گرد و غبار خانه و انواع عصاره‌های آنها اغلب با اینکه هر کدام دارای تعداد متعددی مواد آلرژیک مختلف هستند آلرژن خوانده میشوند .

گرده POLLEN :

گرده‌ها یا پولنها از شایعترین عوامل مولد آلرژیهایی بینی هستند تصویر (۱۴) .

در مشهد در فصل گرده افشانی درختها مخصوصاً درخت چنار، باعث تب یونجه بهاره میشود. پولنهای علف (GRASS) تب یونجه تابستانی و دیگر گیاهان مثل بید، کاج، اقاویا وغیره، تب یونجه پائیزی می‌دهد.

در آمریکای شمالی Ragweed شایع‌ترین علت تب یونجه درپاییز است.

عامل آلرژی اکثراً گیاهانی هستند که گرده‌هایشان بوسیله باد انتقال می‌یابد ولی گیاهانی که گرده آنها بوسیله حشرات منتقل میشود کمتر عامل آلرژی هستند.

گیاهانی که در اثر باد گرده‌هایشان انتقال می‌یابد مثل Ragweed هم میتوانند مقدار زیادی گرده تولید کنند (۱.۹ گرده در هر گیاه) وهم اینکه گرده‌هایشان تا فاصله چندین کیلومتر انتشار می‌یابد که احتمال حساس شدن افراد در منطقه وسیعی وجود دارد؛ در صورتی که گیاهانی که گرده آنها بوسیله حشرات منتقل میشوند علاوه بر اینکه گرده کمتری دارند حدود انتشار آنها خیلی کم است و فقط در تماس مستقیم امکان ابتلاء وجود دارد. هنوز بین آلرژنهای درختی، علفی و گیاهی هیچگونه هویت ایمنی-شناسی که باعث واکنش متقاطع (Cross reaction) شود شناخته نشده است اما بین انواع آلرژنهای علفی واکنش متقاطع وجود دارد.

گاهی اوقات در یک دانه گرده (پولن) مقدار زیادی مولکولهای حساسیت‌زا (آلرژنیک) وجود دارد. بطور مثال ۲۸ نوع آنتی ژن مختلف از علف مخصوصی بنام Timothy استخراج شده است که ۱۰ عدد آن آلرژنیک بوده است.

کپک MOULD :

کپکها گیاهانی هستند که برخلاف گیاهان سبز کلروفیل ندارند و برای ساختن کربوهیدرات از انرژی خورشید و آب و CO₂ استفاده نمی‌کنند، بلکه تغذیه آنها وابسته به مواد حیوانی و گیاهی است و بطور منتشر در طبیعت روی خاک و مواد آلی فاسد شده قرار دارند.

هاگهای (اسپور) ریزکپکها در باد قابل اندازه‌گیری می‌باشد تعداد اسپورها ممکن است از گرده علفها نیز بیشتر باشد. معمولاً هوای دهات بیشتر از شهر دارای

هاگ است و در هر ناحیه جغرافیائی نمونه خاصی از اسپورها موجود است. شایعترین آنها *Aspergillus - Alternaria - Yeast Penicillium - Hormodendrum*، می باشد.

تعداد زیادی از هاگهای کپکها فصل معینی از نظر انتشار دارند مخصوصاً *Hormodendrum* و *Alternaria* که حداکثر انتشار آنها در تابستان است، در صورتی که *Aspergillus* و *Yeast Penicillium* فصل معینی ندارند. میکروفلور داخل خانه‌ها معمولاً همان فلور خارجی است که به داخل وارد شده، در ضمن عوامل موضعی خانگی مخصوصاً رطوبت در رشد آنها تأثیر بسزائی دارد. خانه‌های نمناک در ییلاقات تابستانی که در طول سال خالی هستند محیطهای خوبی برای پرورش کپک به شمار می‌روند.

چون ممکنست تست پوستی منفی و مثبت در اثر تحریک آلرژنهای دیگری باشد بهتر است برای تشخیص اختصاصی آلرژمی کپکی از شمارش روزانه شایعترین اسپور کپک در هوا و مقایسه آن با علائم روزانه بیمار کمک گرفت.

اشخاصی که زمینه آلرژمی دارند (Atopic) و آنتی‌بادی‌های *IgE* تولید می‌کنند هنگام تماس با مقادیر کم کپک هم دچار آسم و یا رینیت می‌شوند ولی در اثر تماس با مقادیر زیاد کپک در طول مدت زیادی تمام افراد اگر مستعد هم نباشند با تولید *IgG* مبتلا به آلوتولیت آلرژیک می‌گردند (ریه کشاورزان).

شوره حیوانی (ANIMAL DANDER)

پروتئین بافتهای حیوانات برای بدن انسان، غیر خودی محسوب میشوند، تماس نزدیک بین پروتئینهای حیوانی و سیستم ایمنی انسان (پیوند عضو - تزریقات مکرر سرم) باعث تحریک سیستم لنفاوی و ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردد (بیماری سرم و دفع پیوند). پروتئینهای خارجی در اشخاص طبیعی هم ممکنست باعث بروز علائم شوند در بعضی افراد مقدار کمی پروتئینهای حیوانی استنشاق و یا تزریق شده می‌تواند باعث ایجاد *IgE* و *IgG* زیاد با علائم آلرژیک بشود (Animal Epidermals).

شوره حیوانی جزو مؤثرترین آلرژنها هستند، بدین معنی که تماس طولانی با حیوانات ریسک قابل ملاحظه‌ای را برای حساس کردن افراد مستعد ایجاد می‌کند.

يك نتیجه تجربی دیگر از قدرت آلرژیک شوره حیوانی اینست که افراد آلرژیک، نه تنها در هنگام تماس مستقیم بلکه در تماس غیر مستقیم (وقتی شوره حیوانی در لباس فردی باشد) نیز واکنش نشان می‌دهند. تماس با آلرژنهای مخفی مثل موی اسب، بره، و غیره که در لوازم منزل مثل مبلمان پارچه‌ای، پتو و ماهوت‌پاک‌کن وجود دارد، میتواند ایجاد آلرژی نماید. گاهی اوقات حساسیت از طریق سگ و گربه، اسب و گاو انتقال می‌یابند. ولی تماس مداوم با دیگر حیوانات نیز باعث آلرژی میشود، افرادی که زمینه Atopic را دارند نباید با حیواناتی مثل خوکچه هندی تماس بگیرند زیرا این حیوانات دارای آلرژنهای پر قدرتی می‌باشند. دریک تحقیق ۲۲٪ افرادی که با حیوانات آزمایشگاهی کوچک در آزمایشگاههای داروسازی سروکار داشتند بعد از چندین سال نسبت به این حیوانات آلرژی پیدا کردند.

از نظر ایمنی‌شناسی اختلافاتی جزئی بین آلرژنهای يك نوع حیوان وجود دارد. مثلاً در سگ، اکثر نژادهای آن، آلرژن مشترك دارند اما بعضی نژادها دارای آلرژن اختصاصی هستند، باید یادآور شد که شوره حیوانی اسب با آلرژن سرم آن مشترك و یکسان است پس باید در افراد آلرژیک بجای سرم اسبی از آنتی‌توکسین گزاز انسانی استفاده کرد.

گرد و خاك خانه و شپشك HOUSE DUST MITE

گرد و غبار خانه مهمترین ماده‌ای است که متهم به ایجاد علائم آلرژیک دائمی راههای هوایی است. از بین تمام مواد آلرژیزا، گرد و غبار هتروژن‌ترین آلرژن است و شامل مخلوطی از مواد با منشأ حیوانی و گیاهی می‌باشد از این گذشته گرد و خاك يك خانواده موادی دارد که در خانواده دیگر وجود ندارد. روی همین اصل در باره طبیعت آلرژنهای گرد و خاك خانه و نقش آن در پاتوژنز رینیت آلرژیک و ایمونوتراپی آسم و رینیت دائمی اختلافات زیادی وجود دارد. پیشرفت مهم وقتی بوقوع پیوست که Voorhorst و همکارانش در سال ۱۹۶۴ این سؤال را مطرح کردند که آیا شپشك میتواند مولد آلرژن گرد و خاك خانه باشد؟ بعد از این بدیهی شد که يك موجود ذره‌بینی بنام *Dermatophagoides Pteronyssinus* (یا همان شپشك گرد و خاك تصویر ۱۵)،

یکی از اجزای مهم حساسیت‌زای گرد و خاک خانه است و ظاهراً علت عمده ابتلا به بیماری نیز می‌باشد که در بیشتر نقاط جهان نیز مدارکی در تأیید این موضوع ارائه شده است .

پوست دسکوامه و پوسته پوسته شده منبع غذائی شپشک است از اینرو بمقدار فراوان مخصوصاً در گرد و خاک سطح تشك وجود دارد . تعداد متوسط آنها ... { دريك گرم گرد و خاک سطحی است ، و بطور ثابت در روی تخت که محل تغذیه ، دفع ، تولید ، و تخم‌گذاری و مرگ حیوان می‌باشد ، وجود دارند ، که با چشم معمولی دیده نمیشوند . شپشک ترجیح می‌دهد که بدون مزاحمت در محیط مرطوب زندگی کند ، به همین علت است که در خانه‌های مرطوب و خنک به تعداد فراوان موجود است . شپشک گرد و خاک به شرایط زندگی خاصی وابسته است و احتمالاً علت اینکه در اسکاندیناوی ، آلمان ، آمریکای شمالی ، هلند و انگلیس بیماران مبتلا به آلرژی‌های گرد و غباری به شپشک حساس نیستند همین است .

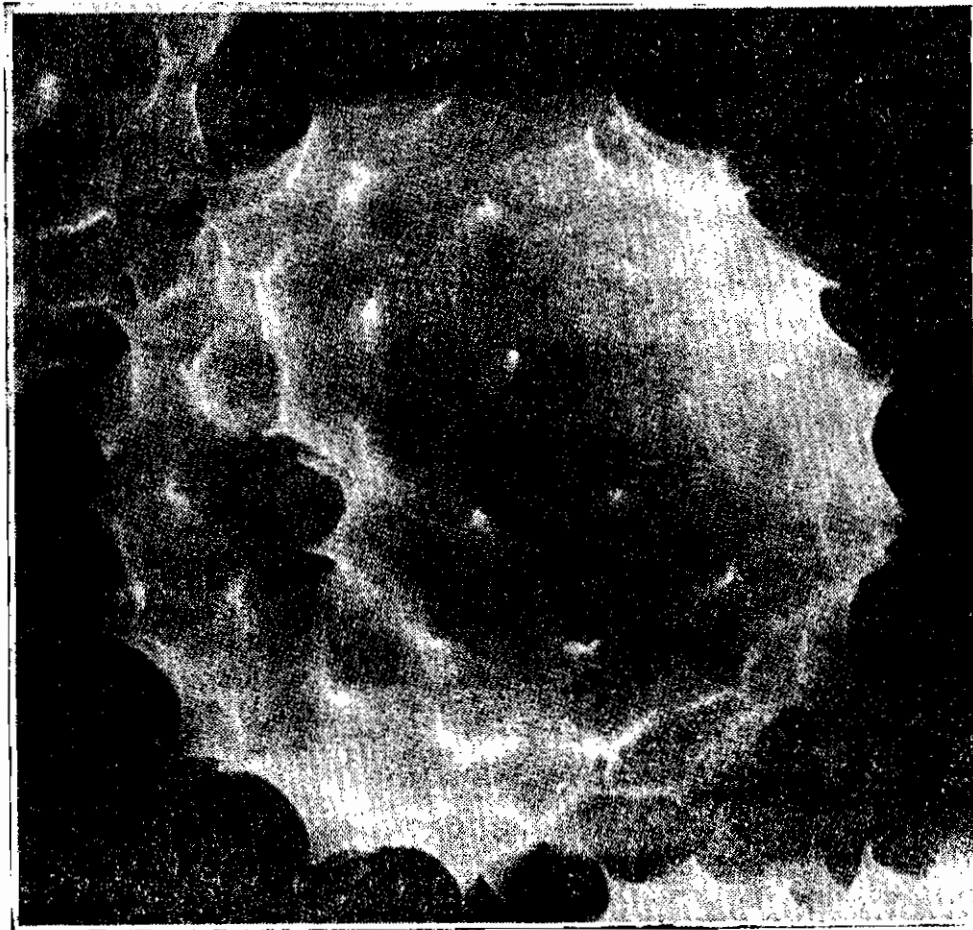
مواد آلرژیک اضافی دیگری در گرد و خاک وجود دارد . پس شپشک تنها ماده فعال حساسیت‌زای گرد و خاک نیست . مطالعات اخیر نشان داده انواع شپشک‌ها هویت ایمنی‌شناسی مختلفی دارند و تغذیه آنها گاهی بدون ارتباط با پوسته پوست است ، لذا امکان دارد تجربیات بعدی اهمیت آلرژی ناشی از شپشک را ناچیز نشان دهد و هنوز نیز باید در انتظار حل مشکل آلرژی گرد و خاک بود .

پر پرندگان :

پر موجود در بالش بیماران اغلب متهم به ایجاد علائم آسم و رینیت است ، اما بعید به نظر می‌رسد پر ویژه‌ای به‌عنوان يك آلرژن اساسی در ایجاد بیماری دخالت داشته باشد ، تست پوستی با عصاره پر از يك نوع تا نوع دیگر دارای پاسخهای مختلفی می‌باشد .

تست پوستی با این عصاره‌ها به ندرت متقاعدکننده است ، اخیراً ثابت کرده‌اند ۹۶٪ تستهای پوستی مثبت با آلرژن پر حقیقتاً مربوط به شپشک گرد و خاک خانه

بوده ، که احتمالاً در پرها ذخیره شده و بطور آزادانه تکثیر پیدا کرده‌اند . پس بعید بنظر می‌رسد که حساسیت نسبت به آلرژن پرویژه‌ای عامل شایع آسم و رینیت دائمی باشد. افرادی که بطور دائم با پرندگان در تماسند همانطور که بر علیه پروتئینهای موجود در مواد دفعی پرندگان IgG تولید می‌کنند IgE نیز می‌سازند (واکنشهای تیپ III و I) .



شکل ۱۴- تصویر الکترون میکروگراف اسکن از یک دانه گرده Ragweed

آلرژنهای استنشاقی دیگر :

غیر از موارد گفته شده مواد زیاد دیگری نیز دارای نقش آلرژنیک هستند و اما چون اهمیت کمتری دارند یا بعلت دانش ناکافی هنوز شناخته نشده‌اند ذکر از آنها نمی‌آوریم .



شکل ۱۵- تصویر الکترون میکروتراف اسکن از یک شپشک (Mite) گرد و خالک خانه
(*Dermatohagoides farinae*)

آلرژی غذایی :

اجزاء تشکیل دهنده غذا ونوشابهها هردو ممکن است باعث تشدید علائم آلرژی شوند . چگونگی این پدیده پیچیده، مشکل و تاکنون غیر قابل شرح بوده است. تشخیص اجزاء آزاردهنده باوسائل تشخیصی موجود مشکل می باشد . لذا تعجب ندارد که اهمیت آلرژی غذایی و درمان با رژیم هنوز يك سؤال بحث انگیز است . اختلاف نظرها بحدی است که عده ای معتقد به نقش مهم آلرژی غذایی در رینیت دائمی و پولیپهای بینی هستند و حذف بعضی از مواد غذایی را دراکثر بیماران برای درمان توصیه می کنند وعده ای دیگر کلاً این نوع درمان را رد می کنند . حقیقت این است که این اختلاف عقاید به علت دانش اندکی است که درباره آلرژی غذایی و ارتباط آن با

رینیت وجود دارد. تجربه و عمل در این زمینه هنوز بی‌ثبات است.

آلرژی غذایی عامل مهم بوجود آمدن رینیت آلرژیک و آسم برونشیا در کودکان است. شیوع آلرژی غذایی در بچه‌ها بین ۰/۳ - ۲۰٪ تخمین زده میشود. در نوع آلرژی غذایی وجود دارد. یکی با شروع سریع و دیگری با شروع تأخیری؛ در نوع اول علائم در عرض چند دقیقه بعد از خوردن غذا بصورت کهیر، آنژیوادم، اسهال، استفراغ، تنگ نفس و گاهی آنافیلاکسی تظاهر می‌کند این نوع آلرژی غذایی آلرژی تیپ I است (IgE mediated) و شایعترین عامل آن: بادام زمینی، تخم‌مرغ، ماهی، توت، فندق، گردو و صدف است. در نوع تأخیری علائم از چند ساعت تا یک روز بعد بروز می‌کند، تظاهر بالینی بصورت: اوتیت گوش میانی آسم برونشیا، رینیت آلرژیک، درماتیت آتوپیک و گاستروانتریت می‌باشد علت تأخیر آلرژی غذایی در این نوع شناخته نشده اما چندین مکانیسم پیشنهاد شده است.

۱- بیمار نسبت به متابولیت‌های غذا آلرژی دارد لذا برای ایجاد متابولیت‌ها زمان لازم است.

۲- مکانیسم در اثر واسطه‌ای مثل SRS - A (۱) یا برادی‌کینین انجام می‌گیرد که به‌زمان بیشتری احتیاج دارد.

۳- راکسیون ممکن است بواسطه IgG باشد (تیپ III)

۴- ممکن است راکسیون تیپ IV در کار باشد.

۵- ممکن است مکانیسم ایمنی‌شناسی در کار نباشد.

شایعترین آارژن‌های این مورد شیر، شکلات، تخم‌مرغ، حبوبات، سبزی، مرکبات و گوجه فرنگی است.

Ogle و Bulloek در سال ۱۹۷۷ نشان دادند که در کودکان زیر یکسال که مبتلا به رینیت آلرژیک هستند آلرژی غذایی شیوع بیشتری دارد (۴۰٪) که اکثرآ شروع علائم‌شان قبل از دو ماهگی بوده و آنهایی که در ۱۰ ماهگی علائم داشتند در اثر

رژیم بهبودی قابل ملاحظه‌ای پیدا کردند لذا آلرژی غذایی عامل مهمی در رینیت آلرژیک و آسم کودکان زیر یکسال بشمار می‌آید. شایعترین مواد غذایی آلرژیک در این تحقیق شیر بوده است البته در بیش از نصف موارد ماده غذایی آلرژیک را شناخته نشده است.

اخیراً با امتحانات کنترل نشان داده‌اند که شیوع درماتیت آلرژیک در شیرخواران با رژیم ضد آلرژیک کاهش یافته است مدارک نشان می‌دهد که وجود رنگهای مصنوعی مثل (Tartrazine) و داروهای جلوگیری کننده از فساد (بنزوئیک اسید) در غذا و نوشابه می‌تواند علائم بیماری را تشدید کند ، مخصوصاً در بیمارانی که پولیپ بینی دارند و به آسپرین حساسند . مکانیسم دقیق این رابطه معلوم نیست و آنتی بادی ویژه‌ای پیدا نشده است که نشان‌دهنده مکانیسم ایمنی باشد با این حال کسانی که دارای علائم پوستی می‌باشند باید از رژیمی که فاقد این مواد است استفاده کنند .

دریک تجربه رابطه واضحی بین مصرف نوشابه‌های الکلی و غذاهای بخصوص و علائم بالینی حساسیت بینی مثل انسداد و آبریزش پیدا کرده‌اند. اما این مطالعه تحقیقی کامل نیست زیرا نشان دهنده ازدیاد فعالیت غیر اختصاصی غدد و عروق خونی نسبت به الکل و مواد (وازاکتیو) فعال کننده عروق و تحریک کننده غدد می‌باشد Breslin نشان داد که این مواد همجنس (Congenens) نوشابه‌های الکلی هستند که باعث تشدید رینیت و آسم میشوند نه اتیل الکل . اجزاء تشکیل دهنده نوشابه‌های الکلی متعددند (Yeast قارچ ، هیستامین ، مواد رنگ دهنده ، و طعم دهنده) حدود ۰.۰۰۱ ماده مختلف در ویسکی وجود دارد . با توجه به نوشته این محقق واکنش‌های بالینی ناشی از خوردن نوشابه الکلی در بعضی از بیماران با مصرف SCG (۱) وقفه پیدامی‌کند نتیجه اینکه اگرچه هنوز IgE در این مورد پیدا نشده اما راکسیون تیپ I وجود دارد .

الرژی شفلی

آلرژی‌های شفلی موضوع خیلی مهم اما با حوزه پیچیده‌ای می‌باشد. در کارخانه‌ها

۱- Disodium Cronuglycate (SCG) داروی مهارکننده ماست سل که از آزاد شدن گرانولهای

آن جلوگیری بعمل می‌آورد .

و محلهای کار تعداد زیادی از مواد باعث تشدید علائم راه‌های هوایی میشوند و فقط اقلیتی از این مواد (غبار آرد ، آنزیم) بوسیله تستهای آلرژی تشخیص داده شده . مواد دیگر استنشاقی که باعث تحریک غیر اختصاصی و سمی میشوند نیز می‌توانند آلرژیک باشند ولی هنوز با تست شناخته نشده‌اند. شاید علت تست منفی کوچک بودن مولکول و عمل کردن به صورت هاپتن و یا واکنش تأخیری است . Pepys هردو واکنش برونشیا ل تأخیری و سریع را در اثر استنشاق غبار آلی مثل خاکاره و مواد شیمیائی غیر آلی (پیرازین) ، نشان داده است و معتقد است که مواد با مولکول کوچک مانند هاپتن عمل کرده و واکنش تیپ I و III می‌دهند که با SCG کنترل می‌شوند .

سرنوشت آلرژن در بدن

حضور آلرژن در برابر سلولهای ایمنی برای حساسیت ضروری است و لازمه واکنش آلرژیک تماس مستقیم بین آلرژن و ماست سل می‌باشد . لذا سرنوشت آلرژن در بدن برای درک بیماریهای آلرژیک حائز اهمیت است .

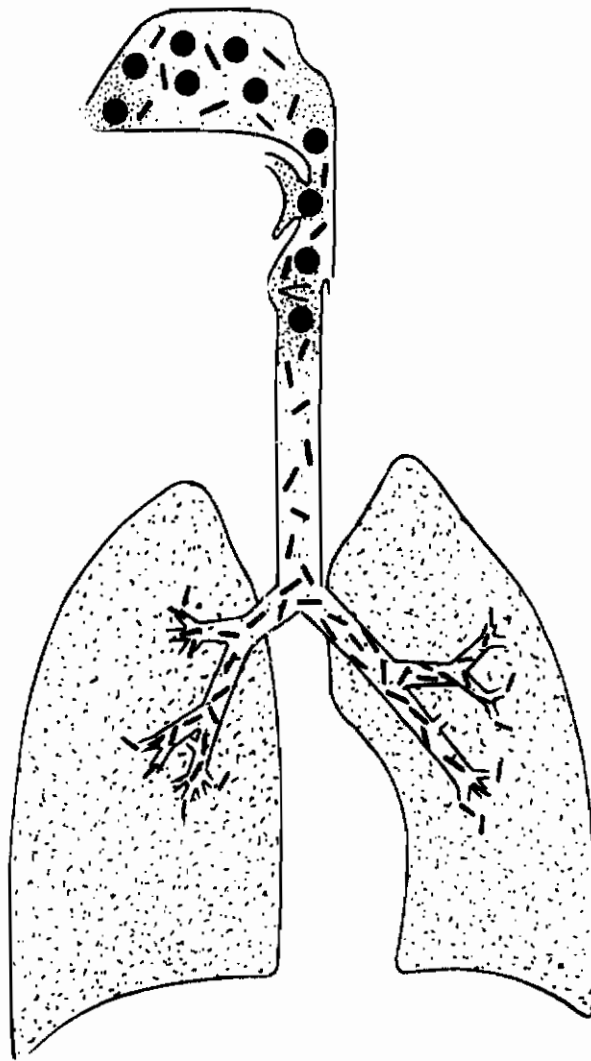
آلرژنهای استنشاقی :

بینی مانند فیلتری در برابر آلرژنهای استنشاقی عمل می‌کند (شکل ۱۶) و اثر آن کاملاً به اندازه جسم بستگی دارد . هنگام تنفس آرام از بینی هیچ دانه گرده‌ای به راههای تنفسی تحتانی نمی‌رسد . (این در مورد گرده علفها با اندازه $3.0 \mu m$ - و پولن Ragweed و Birch با اندازه $2.0 \mu m$ - صادق است) .

اما وقتی تنفس از طریق دهانی انجام می‌گیرد (عمل فیزیکی یا انسداد بینی) بعضی از دانه‌ها به قسمتهای پائینی راه‌های هوایی می‌رسد و خطر پیدایش آسم بالا می‌رود اما بوسیله گرده‌های نشان‌دار نشان داده‌اند که این مواد در تراشه و برونش نفوذ نمی‌کنند .

علت اینکه چرابعضی از بیماران تب یونجه‌ای مبتلا به آسم می‌شوند معلوم نیست عده‌ای رفلکسهای نازو برونشیا ل و جذب آلرژن را پیش کشیده‌اند و عده‌ای رسیدن

ذرات ریز پویان به قسمتهای تحتانی راههای هوایی را ذکر می‌کنند. هاگهای قارچی کوچک بین $3-5 \mu\text{m}$ که به راههای تنفسی پایین‌تر می‌رسند عامل شایع آسم هستند در صورتی که رینیت بدون علائم راه تنفسی تحتانی به ندرت مربوط به آلرژی کپک است.



شکل ۱۶- رسوب مواد استنشاقی در راههای هوایی با توجه به طول دینامیک استنشاقی آنها

● بولنهای بزرگ $20-50 \mu\text{m}$ (رینیت) / اسپور $5 \mu\text{m}$ (آسم)

میکروپلی اسپور $2 \mu\text{m}$ (آلونولیت آلرژیک).

هاگهای (اسپورهای) کوچک قارچ *Microspora* با اندازه متوسط $2 \mu\text{m}$ می‌توانند در کیسه‌های هوایی (الوئها) ته‌نشست کنند. آنتی‌بادی IgG در قسمتهای

محیطی ریه بیشتر است برعکس در مرکز و قسمتهای تحتانی و راههای فوقانی آنتی بادی IgA بیشتر می‌باشد. در نتیجه اسپوره‌های قارچی کوچک باعث ساخته شدن IgG و ایجاد راکسیون تیپ III والوئولیت با منشاء خارجی Extrinsic (ریه‌کشاورزان) میشوند در صورتی که اجسام بزرگ مثل گرده باعث افزایش IgE شده و ایجاد واکنش تیپ I می‌نمایند.

به علت کندی جریان هوا در قسمت قدامی بینی گمان می‌رود که مقداری از تمام اجسام استنشاقی شامل اسپوره‌های قارچی کوچک در بینی ته‌نشست کنند، نتیجتاً بنظر میرسد حساسیت راههای تنفسی تحتانی بدون حساسیت مخاط بینی بطور همزمان غیرممکن است. وقتی پولن در راههای فوقانی ته‌نشست می‌کند بوسیله کار مژکهای مخاطی به طرف فارنکس برده شده سپس بلع می‌گردد، و فقط برای مدت ۱۰-۲۰ دقیقه در تماس با مخاط تنفسی است پروتئینهای آلرژیک در این مدت باید از دانه‌گرده خارج شود. احتمالاً لیزوزیم موجود در ترشحات بینی باعث هضم دیواره گرده میشود اما این عمل اهمیت زیادی ندارد. زیرا خروج آلرژن از گرده در آب و ترشحات نازال همیشه یکسان است.

انتهای مسیر گرده لوله گوارش است. این امکان وجود دارد که خروج آلرژن به وسیله ترشحات دستگاه گوارش نقشی در حساسیت فرد و پیشرفت علائم بازی کند. وقوع علائم آسماتیک تأخیری بعد از تماس داخل بینی گرده در تأیید این فرضیه است. وقتی هاگ‌های قارچی در مسیر تراکتوبرونشیال ته‌نشست می‌کنند چندین ساعت طول می‌کشد تا بوسیله عمل مژگها برداشته شوند و برای اجسامی که در آلوتل می‌نشینند چندین روز لازم است تا بوسیله ماکروفاژهای آلوتلر پاک شود. بعضی از اسپوره‌های قارچی مخصوصاً *Aspergillus Fumigatus* در ترشحات برونشیال رشد کرده و تبدیل به (Hyphae) می‌شوند و بصورت کلونی دائمی در راههای تحتانی باقی می‌مانند، و ایجاد بیماری Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis را میکند. به علت عمل پاک‌کنندگی خوب مخاط مژگی بینی این بیماری خطرناک در بینی دیده نشده است، البته چند مورد سینوزیت گزارش شده است. آلرژنهای دیگر مثل مواد حیوانی و گرد و خاک خانه چون اندازه اجزاء آنها بسیار متفاوت است فقط بطور غیر مستقیم

می‌توانند در قسمتهای فوقانی و تحتانی رسوب نمایند لذا ابتلاء آسم ورینیت هر دو دیده شده است .

آلرژنهای خوراکی :

بعضی پروتئینهای حساسیت‌زا می‌توانند در مرحله‌ای که هنوز تغییرشکل نداده‌اند از روده جذب گردند اما در موارد دیگر غذا بوسیله شیره هاضمه تغییرشکل پیدا کرده و تبدیل به مواد آلرژیک دیگری میشود . این عمل است که اکثر تستهای تشخیصی در این مورد را غیر معتبر می‌کند و امروزه موضوع آلرژی غذایی مورد بحث است . تجارب مخصوصی نشان داده که آلرژنهای غذایی بوسیله تماس مستقیم بالب زبان ، گلو و لوله گوارش علائمی ایجاد می‌کنند اما علائم لارنژ و برونشیاال ممکن است مربوط به استنشاق مولکولهای موجود در هوا هنگام خوردن غذا باشد . این فاکتور احتمالاً در تغییرات عروقی و علائم پوستی هم مؤثر است . علائم بینی ممکنست مربوط به آلرژنهای جذب شده‌ای باشد که واسطه‌های شیمیائی آن در نقطه دیگری از بدن آزاد می‌گردد . قبلاً گفته‌ایم که عضلات صاف عروق بینی به این مواد حساسترند لذا این امکان هست که فقط بینی عضو جواب دهنده به این واکنش باشد .

استخراج آلرژن

ترکیب مواد اصلی عصاره‌ها دارای اهمیت زیادی جهت شناخت کیفیت این مواد می‌باشد . آلوده شدن مواد خارجی با قدرت آلرژنی حتی به اندازه ۱٪ ممکنست باعث بالارفتن درصد تستهای کاذب پوستی شود . این اشکال برای جمع‌آوری پولن خالص گیاهی وجود دارد . گرد و خاک خانه که با جاروی برقی جمع میشود ممکن است مقدار کمی مواد حیوانی داشته باشد، که در بیمارانی که خیلی به مواد حیوانی حساس باشند باعث مثبت شدن تست می‌گردد . برای گرفتن عصاره قارچ و mite نیز باید توجهات خاصی نسبت به مواد آلرژنیک که در محیط کشت این جانداران وجود دارد ابراز داشت . جهت استخراج آلرژن از مقدار کمی محلولهای قلیائی مثل Coca solution استفاده میشود . بجای Allpyral در استخراج مواد لیپوفیلیک اضافی از Pyridine

استفاده می‌کنند .

عصاره آبی که برای تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرد با عصاره ناشی از پیریدین که اغلب برای درمان استفاده میشود فرق می‌کند . به‌علاوه عصاره‌هایی که برای ایمینوترایی استفاده میشود اغلب Alum - Precipitated است .

روشهای معینی جهت ساختن عصاره‌ها بکار می‌رود (دیالیز ، رسوب دادن ، خشک کردن بروش یخ‌زدن) که در مرحله نهائی جسم حاصل بانوع اولیه متفاوت است .
قدرت :

برای تهیه محلول در رقتهای مختلف نخست يك محلول ساخته میشود بنام محلول اصلی یا Stock Solution . که غلظت آلرژن حدود يك دهم تا يك صدم است و وزن ماده اصلی در رابطه با حجم مایع عصاره داده میشود . این معیار کاملاً صحیح نیست زیرا وزن ماده پایه بستگی به حجم آب دارد که در آلرژنهای غذائی خیلی زیاد است . چون مواد آلرژیک درصد کمی از ماده پایه را تشکیل می‌دهند معیار حجم / وزن سنجش مستقیمی برای مواد آلرژیک نیست . این درمورد معیار (1) PNU (واحد های پروتئین نیتروژن) نیز صادق است . و این می‌رساند که فعالیت بیولوژیکال عصاره باید قبل از مصرف بالینی تست شود . این کار را می‌توان با (2) RAST یا آزمایش مقایسه‌ای هیستامین انجام داد .

پایداری :

ظاهراً آلرژنهای عصاره آبی یخی خشک بدون از دست‌دادن قدرتشان برای چندین سال باقی می‌مانند عصاره محلول در حرارت پائین پایدار است ، پس محلول آبی باید در یخچال . ۵ سانتیگراد نگهداری شود . برای عصاره‌های تستهای سوزنی پوستی که ۵٪ گلیسرول دارند نیز همین شرایط باید رعایت شود . عصاره‌های گلیسرینه و محلول‌های Alum - Precipitated بهتر از عصاره‌های آبی آلرژن خودشان

1— Protein nitrogen unit واحد آلرژن‌ها

2— Radioallergosorbent

را نگاه می‌دارند. قدرت عصاره درشیشه سرخالی بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر ازشیشه پر است، این بخاطر چسبندگی پروتئین به دیواره شیشه‌ای است. برای همین عصاره نباید درویالهای بزرگ نگاه داشته شود. یک اصل عمومی دیگر این است که محلول اصلی از محلولهای رقیق شده پایدارتر است. برای محلولهای رقیق شده زمان محدود نمی‌توان تعیین کرد چون در انواع مختلف فرق می‌کند اما محلول اصلی برای یکسال هم پایدار می‌ماند، محلولهای رقیق حداکثر چندماه بیشتر پایدار نیستند.

استاندارد کردن:

استاندارد کردن عصاره‌های آلرژی به سه دلیل باید انجام بگیرد:

۱- برای تشخیص قابل اعتماد و درمان بدون عارضه پزشک احتیاج به عصاره آلرژنی دارد که واکنشهای مثبت کاذب ندهد و مقدار آلرژن در تمام کاغذهای تحویلی یکسان باشد.

۲- برای تبادل صحیح نتایج، بین آزمایشگاههای مختلف و کشورهای مختلف.

۳- برای مطالعه مکانیسم‌های اصلی آلرژی و پیشرفت درمان و جدا کردن مواد حساسیت‌زای اصلی.

بررسی مواد حساسیت‌زا در ایران

چنانکه مشهود است شیوع بیماریهای آلرژی در ایران مخصوصاً در منطقه خراسان نسبتاً زیاد است که تاکنون بررسی‌های مختلفی جهت تعیین مواد حساسیت‌زا یا آلرژنها در ایران انجام پذیرفته است. اولین بررسی‌های انجام شده توسط دکتر کیمیائی (۱) روی Pollinosis در ایران بعمل آمد که روش مطالعه بطریقه - Pollen aerobiology انجام پذیرفت که گرده‌های (پولن) منتشر شده در فضا را بوسیله اسلایدهای مخصوص مشخص نمودند از مطالعه انجام شده آنچه میتوان نتیجه گرفت این است که در تهران و اطراف آن در سال سه نوبت گرده افشانی صورت میگیرد.

1— Kimiay, M : Pollinosis in IRAN, annals of allergy Vol 28 Jan. 1970.

۱- فصل گرده افشانی درخت‌ها که از اواخر اسفند شروع میشود و تا اواخر اردیبهشت‌ماه ادامه دارد و مهمترین علت آلرژی بینی در تهران در این ماهها عبارتند از: چنار، نارون، زبان گنجشگ، درخت کاج و صنوبر، سروآزاد، درخت تبریزی (سپیدار) این درختها بطور وسیعی در دوطرف خیابان و پارکهای تهران و حومه موجود است و اکثر بیماران که در این فصل دچار رینیت آلرژی میشوند نسبت به عصاره پولن چنار، نارون و زبان گنجشگ تست پوستی مثبت نشان داده‌اند.

۲- فصل علف‌ها (The Grass Season) که از اواسط اردیبهشت شروع و تا اواخر خردادماه ادامه دارد اکثر بیماران در این فصل به‌گرده (پولن) علفهای مختلف واکنش نشان میدهند.

۳- ولی از اواخر تابستانی تا اواخر پائیز عامل اصلی آلرژی‌های بینی در تهران و حومه پولن علفهای هرزه می‌باشد.

در مطالعه دیگری که دکتر آملی (۱) و Cunningham از انگلستان راجع به شپشک گرد و خاک در ایران (House dust mite in IRAN) انجام داده‌اند به‌نتایج جالبی رسیده‌اند. همانطور که میدانیم گرد و خاک خانه که دارای شپشک است یک عامل اصلی آسم و رینیت آلرژیک در ایران می‌باشد.

Kern در سال ۱۹۲۱ و Cooke در سال ۱۹۲۲ نشان دادند که در ترکیب گرد و خاک منزل یک ماده آلرژیک قوی می‌باشد. چهار دهه بعد از آن با تلاش و کوشش دانشمندان دریافتند که عامل مهم عبارتست از: *Dermatophagoides Pteronyssinus* که گونه‌های مختلف این موجود ریزبین آلرژن اصلی گرد و خاک می‌باشد که انتشار جغرافیائی آن در نقاط مختلف جهان متفاوت است.

بین سالهای ۱۹۷۴ تا ۱۹۷۶ گرد و خاک منازل سواحل دریای خزر، منازل تهران، شاهرود و خرم‌آباد مورد مطالعه قرار گرفت. نتیجه مطالعات نشان داد که گونه‌های

1— AMOLI, K, CUNNINGTON, M, House dust mite in IRAN Clinical allergy. Vol 7, 1977.

مختلف *Pyroglyphus* در گرد و خاک‌های منازل ایران از همه بیشتر است که مهم‌ترین آنها عبارتند از :

Dermatophagoides Pteronyssinus که در ۹۰ درصد نمونه‌های جمع‌آوری شده موجود بود .

D-Farinae بمقدار بسیار کمی یعنی ۶٪ در گرد و خاک‌های جمع‌آوری شده موجود بود . و بالاخره *Euroglyphus maynei* فقط در چند نمونه بیشتر وجود نداشت . در ایران چون قالی، نمد و سایر فرش‌های پشمی در اکثر منازل وجود دارد گرد و خاک‌های موجود در آن سرشار از شپشک می‌باشد .

در بررسی دکتر فرید (۱) در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک که به کلینیک آلرژی (کلینیک ویژه دانشگاه مشهد) مراجعه کردند از روی *Pricktest* که بر روی بیش از ۳۰۰ مورد آنها انجام شد نشان داد که شایع‌ترین عامل آلرژی در این بیماران بترتیب زیر بوده است :

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| ۱- گروه گلها شامل گل‌های داودی، اطلسی | ٪۲۶ |
| ۲- <i>D. Pteronyssinus</i> | ٪۲۲ |
| ۳- پولن درختها مخصوصاً چنار | ٪۱۲ |
| ۴- گرده علفها | ٪۹ |

البته در عده‌ای از بیماران طیف وسیعی از آلرژن‌های دیگر نیز مثبت بود که درصد پائینی داشته‌اند .

1— FARID . R : Clinical study of allergic Rhinitis in IRAN . *Allergologia et immunopathologia* , Vol 8 , No 4 , 1980 .

منابع

REFERENCES

- 1— AAS K. (1975 a) The Bronchial Provocation Test ,P . 49 . Charles C. Thomas, Springfield .
- 2— BERRENSL. (1970) The allergens in house dust. (eds) Progress in Allergy 14, 259. Karger, Basel .
- 3— BROWN H. M. (1973) Nasal Provocation testing. Lecture at the Second Charles Blackley Centenary Symposium, Nottingham .
- 4— CENTER J . G. , SHULLER N. & ZELEZNICK L. D. (1974) Stability of antigenE in commercially Prepared ragweed pollen extracts . J. Allergy 54, 305.
- 5— GALANT S. P. , BULLOCK J. & FRICK O. L. (1973) An immunological antigen E in the diagnosis of food sensitivity . Clin . Allergy 3, 363 .
- 6— HUGHES M. & MAUNSELL K. (1973) A study of a population of house dust mite in its natural environment . Clin . Allergy 3, 127 .
- 7— MATTHEW D. J. , TAYLOR B. , NORMAN A. P. , TURNER M. W. & SOOTHILL J. F. (1977) Prevention of eczema . Lancet 1, 321 .
- 8— MAUNSELL K. , WRAITH D. G. & HUGHES A. M. (1971) Hyposensitization in mite asthma . Lancet 1, 967 .
- 9— TAYLOR G . (1976) Allergy to laboratory animals . Lecture at the Second Charles Blackley Centenary Symposium , Nottingham .
- 10— WALDMAN R. H. , JURGENSEN P. F. , OLSEN G. N. , GANGULY R. & JOHNSON J. E. (1973) Immune response of the human respiratory tract. J. Immunol . 111, 38 .

- 11— KIMIAY, M : Pollinosis in IRAN , annuls of allergy Vol 28 Jan , 1970 .
- 12— AMOLI, K, CUNINGTON, M, House dust mite in IRAN Clinical allergy, Vol7, 1977 .
- 13— FARID, R : Clinical study of allergic Rhinitis in IRAN , Allergologia et immunopathologia Vol 8, No 4, 1980 .
- 14— KORSGAARD. J. Preventive measures in house dust allergy, American Review of Respiratory D. Vol 125 No. 1 1982 .

فصل پنجم

ژنتیک و شیوع آلرژی آتوپیک

Atopy که به معنی عجیب بیگانه و غیر معمولی است، اولین بار بوسیله Coca & Cooke در سال ۱۹۲۳ برای معرفی آلرژیهای فامیلیال، یا با طبیعت ارثی مطرح شد. آسم، تب یونجه، درماتیت آتوپیک و همچنین تا حدی رینیت دائمی، کهیر و آلرژیهای غذائی جزو بیماریهای اتوپیک بشمار می‌روند، مدارك مستدلی از ارتباط آسم، تب یونجه و درماتیت آتوپیک در اشخاص و همینطور در خانواده‌هایی که از نظر فامیلی مستعد هستند وجود دارد. سالها دانشمندان شدیداً تحت تأثیر اهمیت عوامل ارثی این بیماریها بودند، و آن را عامل اصلی بیماری می‌دانستند، و فکر می‌کردند زمینه ارثی در تمام بیماریهای اتوپیک شایع است. این عقیده تا اندازه‌ای هنوز نیز به قوت خود باقی است. اما Spector و Farr عقیده دارند که اصطلاح اتوپوی باید کنار گذاشته شود، زیرا بجای روشن کردن ابهامات انسان را بیش از پیش گمراه می‌کند.

مطالعات ژنتیک

دوسری مدارك برای اثبات رابطه بیماریهای اتوپیک و ارث وجود دارد. یکی مطالعات فامیلی، و دیگری مطالعه بر روی دوقلوها. يك مثال برجسته برای هر کدام از این دو میتواند جزئیات بیشتری را بیان کند. آقای شوارتز در سال ۱۹۵۲ مقاله‌ای درباره ارتباط ژنتیک بین آسم، تب یونجه، رینیت دائمی و درماتیت اتوپیک نوشته است. تحقیق روی ۶۰۰ خانواده انجام گرفت

و موضوع مقاله تأیید شد. علاوه بر این يك عامل موضعی ارثی نیز برای آسم و تب یونجه پیدا شد، یعنی يك فرد اتوپیک هم زمینه بیماری آلرژی وهم تمایل به عكس العمل آن در عضو بخصوص رابه ارث می برد. با محاسبه این دانشمندیسك آسم درجه هائی كه یکی از والدین مبتلا باشند ۱۳٪ واگر هر دو مبتلا باشند ۲۵-۲۰٪ می باشد. اگر والدین هر دو مبتلا باشند و فرزند اول نیز آسماتيك باشد ريسك فرزند بعدی آنقدر بالا است كه حتماً باید والدین برای داشتن كودك بعدی با پزشك مشورت كنند. در خاتمه مطالعه براهمیت فاكتهورهای ارثی در ایجاد آسم تأکید شده است (در بعضی از آمارها احتمال ابتلای كودكى كه پدر و مادرش هر دو مبتلا به بیماری اتوپيك باشند ۷۵٪ ذكر شده است).

Edfors - Lubs در سال ۱۹۷۱ مطالعه ای روی ۷۰۰۰ دوقلو در گروههای سنی ۸۱-۴۲ سال انجام دادند. در این مطالعه وسیع نسبت علائم اختصاصی بیماری در گروه يك تخمکیها (منوزیگوتها) ۱۹٪ آسم و ۲۱٪ تب یونجه بود، به عبارت دیگر اگر یکی از دوقلوهای يك تخمکی تب یونجه داشته باشد، احتمال ابتلا آن دیگری ۱ به ۵ است. باتوجه به شیوع فراوان تب یونجه در اجتماع یعنی ۱۵٪ اینطور برداشت میشود كه بیماری از نظر قابلیت ارثی بودن در سطح پائینی قرار دارد. نتیجه مطالعه، این شد كه در ایجاد بیماری هر دو عامل محیط و ارث مؤثرند، اما باید روی عامل محیطی بیشتر تأکید كرد. این مطالعه امکان دخالت ژنهای متعددی را در آلرژی مطرح می كند. ريسك، ابتلا به آسم دائمی در بیماران تب یونجه ای كه زمینه ارثی دارند دو تا سه برابر افزایش پیدا می كند. با اینکه این افزایش خیلی مهم است باید تأکید كرد كه اهمیت بالینی چندانی ندارد، زیرا ممكنست این افراد تظاهرات بالینی نداشته باشند. به گفته این دانشمندان فقط ۱۰٪ بیماران تب یونجه ای مبتلا به آسم می شوند. باكشفيات اخیر كه ارتباط ژنهای پاسخ ایمنی با هاپلوتیپهای (۱) HLA ذكر شده

۱- Haplotype _ كليه اطلاعات ژنتیکی كه بوسیله يك كروموزوم حمل میشوند توسط لكوسها كه برای آنتی ژنهای اصلی پذیرش بافتی كد میشوند تقریباً همیشه يك جا (باهم) بارث می رسند و يك هاپلوتیپ نامیده میشوند.

است وجودهاپلو تیپ تب یونجه نیز مسلم شده است . بیماران حساس به Ragweed یک خانواده HLA یکسانی دارند، در صورتی که بیماران غیر آلرژیک همان خانواده HLA های دیگری دارند. نکته دیگر اینکه در مطالعات ژنتیکی تست پوستی از تستهای دیگر با ارزشتر است .

شیوع آلرژی اتوپیک

مسلماً عوامل ژنتیک و محیطی هر دو با هم در تولید بیماری اتوپیک دخالت دارند. بعضی عوامل باعث ایجاد آنتی بادی IgE و تست پوستی مثبت میشوند ، در صورتی که عوامل دیگری باعث تشدید علائم شده و به تشکیل بیماری کمک می کند .
 با مطالعات مختلف بوسیله تستهای پوستی، آماری حدود ۳۳-۳۰٪ بدست آمده است . نتیجه اینکه برعکس معنی لغوی کلمه اتوپیک (غیر معمولی و عجیب) این بیماری ها در جامعه بسیار شایع اند . و باید گفت عجیب این است که حدود ۷۰٪ جمعیت با وجود اینکه دارای IgE و ماست سل واسطه های شیمیائی هستند هیچوقت مبتلا به اتوپیی نشده اند .

در مطالعه دیگری که Cooke روی ۵۰۴ بیمار مبتلا به آسم ، تب یونجه و کهیر انجام داد دریافت که ۴/۸ درصد از نظر ارثی و خانوادگی مثبت هستند. در صورتیکه در گروه کنترل ۵/۱۴ درصد از نظر خانوادگی مثبت بود . بنابراین کودکانی که پدر و مادر آنها دچار حساسیت هستند احتمالاً قبل از بلوغ آلرژی ظاهر میشود ولی کودکانی که یکی از والدین آنها مبتلا است اکثراً بعد از بلوغ دچار حساسیت میشوند.
 برخی از دانشمندان معتقدند که سه جایگاه ژنی در روی کروموزم افراد اتوپیک وجود دارد که هر کدام یکنوع آلرژی را ایجاد مینماید که عبارتند از آسم ، رینیت ، آگزما که هر کدام از این بیماریها بطور ارثی و مغلوب منتقل میشوند .

در این سالهای اخیر پی بردند که در موشها ژنی وجود دارد که منتقل کننده بیماریهای آلرژی است که ژن Immune Response یا Ir مینامند و در روی کروموزم ۶ نزدیک ژنهای سازگاری بافتی قرار گرفته است . در انسان هم احتمالاً

افرادی که این ژن را دارند دچار بیماریهای مختلف آلرژی میشوند .

سابقه خانوادگی درمراجعه به کلینیک آلرژی مشهد :

در مطالعه‌ای که بر روی بیش از ۶۰۰ مورد از مراجعین به کلینیک آلرژی مشهد (کلینیک آلرژی دکتر فرید) انجام شد نشان داده شد که سابقه خانوادگی و بیماریهای آلرژی در بین افراد تست مثبت فراوان‌تر از افراد تست منفی است .

درمقایسه بین افراد تست مثبت و تست منفی اختلاف قابل ملاحظه‌ای وجود دارد یعنی ۷۳٪ از افراد تست پوستی مثبت دارای سابقه فامیلی بیماری آلرژی از قبیل آسم ، کهیر ، اگزما اتوپیک و آلرژی غذایی دارند درحالیکه تنها ۲۷٪ از افراد تست منفی این سابقه را داشتند .

($Z = 15/8$ با تشکر از بخش آمار و بهداشت دانشکده پزشکی قائم)

منابع

REFERENCES

- 1— AAS K. (1975) Genetic aspects of allergic disease . In GANDERTON M. M. A. & FRANKLAND A . W . (eds) Allergy , 74 . Proceedings of the Ninth European Congress of Allergology and Clinical Immunology, P. 7. Pitman London .
- 2— SPECTOR S. L. & FARR R. S. (1976) Atopy reconsidered . Clin . Allergy 6, 83 .
- 3— Weir , H : The genetic Basis for Atopic Allergy in Man Bronchial asthma Blackwell Sci , London , 1977 .

۴- دکتر فرید - سازگاری بافتی - مبانی ایمنی‌شناسی - انتشارات دانشگاه مشهد ۱۳۶۲ .

بخش دوم

ایمنی شناسی (ایمونولوژی)

فصل ششم

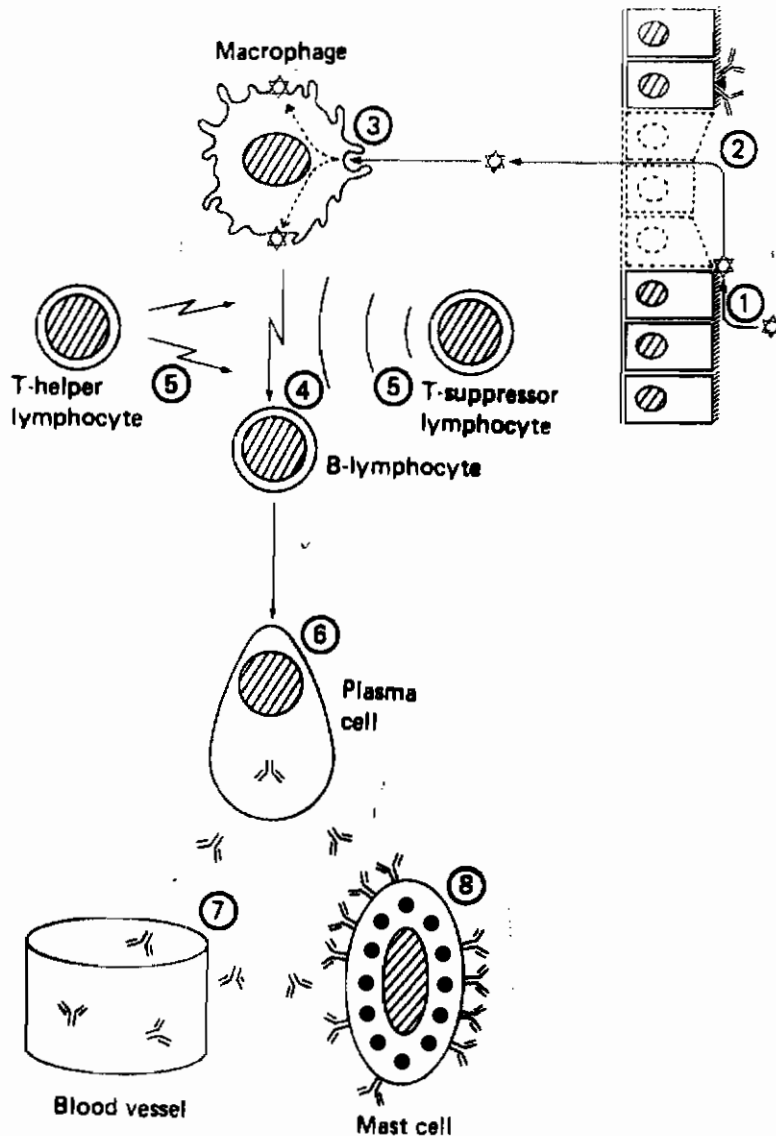
حساس شدن SENSITIZATION

عوامل متعدد و مهمی در پدیده حساس شدن دخالت دارند ، که شامل عوامل ژنتیک (زمینه آتوپیک) ، عوامل محیطی (تماس با آلرژن) و عوامل موضعی (فاکتورهای ناحیه ای) ، می باشند . ولی هنوز علت اینکه چرا عده ای مبتلا به آلرژی می شوند و عده ای دیگر نمیشوند شناخته نشده است . هنوز دانشمندان مشغول جمع آوری مدارکی درباره پدیده حساس شدن و پاتوژنز آن هستند .

قدم اول در پدیده حساس شدن . نفوذ آلرژن به داخل سطح مخاطی است . (شکل

۱۷) .

از تجربیاتی که روی حیوانات به عمل آمده است ، معلوم شده که آنتی ژنها در بافتها بوسیله ماکروفاژها بررسی می شوند ، و اطلاعات سودمندی به لنفوسیت های باظرفیت ایمنولژی می رسانند ، که این عمل باعث تحریک B لنفوسیتها و نتیجتاً تکثیر و تبدیل آنها به پلاسماسل میشود . تحریک B لنفوسیتها زیر کنترل T لنفوسیتها (سلولهای کمکی و سلولهای وقفه دهنده) می باشد . پلاسماسل های حاصله آنتی بادی IgE را می سازند ، که داخل نسج و خون شده به ماست سلها و بازوفیلها می رسد . اتصال آنتی بادی IgE به ماست سلها و بازوفیلها مرحله آخر پدیده حساس شدن است ، پاسخ ایمنی بعدی را کسیون تیپ I در برابر تماس با آلرژن می باشد .



شکل ۱۷- نمایی از مراحل حساس شدن

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| ۱- گرفتار شدن آلرژن در ترشحات . | ۵- تنظیم فعل وانفعال بوسیله لنفوسیت T |
| ۲- نفوذ آلرژن در مخاط . | ۶- تشکیل IgE در پلاسما سل . |
| ۳- گرفتاری آنتیژن توسط ماکروفاژ . | ۷- بخش IgE بطرف خون و مایع نسجی . |
| ۴- تحریک لنفوسیت‌های B | ۸- حساس شدن ماست سلها . |

نفوذ آلرژن در مخاط

تماس اولیه بین آلرژن استنشاق شده یا خورده شده در سطح مخاطی انجام میگیرد. ایمینوگلوبولین ترشعی در این محل، یعنی IgA، ممکنست در حذف سطحی آنتیژن، دارای اهمیت باشد. IgA ترشعی در برابر آنتیژنهای سطحی میکربی، از چسبیدن میکرب به سطح مخاط جلوگیری می کند و در برابر مولکولهای درشت آلرژنیک باعث کاهش جذب آنها از سطح مخاط میشود.

Kats و Tomasi در سال ۱۹۷۱ گزارش کرده اند که شمار قابل ملاحظه ای از بیماران که فاقد ایمینوگلوبولین ترشعی بوده اند دارای آنتی بادی های IgG رسوب دهنده نسبت به پروتئینهای شیرگاو نیز بوده اند. بر پایه همین مشاهدات Soothill عقیده دارد که اشکالات غیر طبیعی افراد آتوپیک ناشی از نقصی در پدیده حذف آلرژن از سطح مخاطی در اثر اختلالی در IgA می باشد. نتیجتاً در افراد آلرژیک که نمی توانند آلرژن را از سطح مخاط خود برانند، زمان کافی برای تحریک سیستم ایمنی IgE وجود دارد. بنابر هیپوتز Soothill وقتی مخاط نمی تواند بگوید A می گوید E.

ظاهراً این هیپوتز با طبیعی بودن سطح IgA در سرم، خلط و ترشحات بیماران آلرژیک مفایر است. و در بررسی هائی که شده، بیماران تب یونجه ای IgA ترشعی کمتری نسبت به افراد کنترل نداشته اند. اما امکان نقص کیفی در IgA وجود دارد، و حقیقتاً بعضی از مشاهدات این نکته را تأیید می کند. Taylor و همکارانش نشان داده اند کودکانی که در اوایل زندگی مبتلا به آتوپیی شده اند و والدینشان نیز مبتلا به همین بیماری بوده اند کاهش مشخصی در سطح IgA سرم و بزاق در سن سه ماهگی داشته اند و کودکانی که والدینشان مبتلا نبوده اند این تفاوت در آنها دیده نشده است. این مشاهدات بوسیله دانشمندان دیگر نیز گزارش شده است.

با اینکه هنوز مدارک قطعی در این باره گزارش نشده، مشاهدات اخیر نقص نسبی IgA را به عنوان عامل مهمی در ایجاد آلرژی آتوپیک می دانند. مثلاً دریک مطالعه، دانشمندان دو گروه غیر اتوپیک و آتوپیک را با نازهر (۱) میکرب کزاز از طریق

داخل بینی ایمن کردند. گروه غیر اتوپیک بعد از مدتی IgA ترشحی سرمشان بالاترین سطح را نشان داد و برعکس، در گروه اتوپیک IgE ترشحات بینی شان شدیداً بالا رفته بود. در سری مطالعات دیگر تشکیل IgE بعد از تجویز آلرژن به طریق زیرپوستی و داخل بینی را بررسی کردند به دنبال تجویز استنشاقی آلرژن هیچگونه تفاوتی بین افراد اتوپیک و غیر اتوپیک در ایجاد IgE دیده نشد، در صورتی که تجویز داخل بینی باعث (۱) Wheal & Flare فوری در افراد اتوپیک شد.

Cohen و Buckle نشان دادند که بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک (نه اسمهای آلرژیک) نسبت به افراد کنترل آلومین را از طریق مخاط بینی شدیدتر جذب می کنند، اما این بیشتر یک نتیجه است تا علت، چون نتیجه یک واکنش آلرژیک مثل یک واکنش عفونی از دیاد نفوذپذیری عروقی است. با اینکه مشاهدات متعددی اهمیت عوامل موضعی (پوشش مخاطی) را در ایجاد بیماریهای آلرژیک راههای تنفسی تأکید می کند، نواقص دفاع موضعی نمی تواند بیان کننده تمام تفاوت های یک فرد اتوپیک و غیر اتوپیک باشد.

تحریک سلول B- (B- Cell Stimulation)

حذف مواد خارجی موجود در بافتها توسط ماکروفاژها هم یک عمل فاگوسیتی مستقیم مولکول غیر خودی است و هم اولین قدم در حذف ایمنی مولکول خارجی است.

تنها تعداد کمی از لنفوسیت های B می توانند تحت تحریک آلرژن تبدیل به پلاسما سل های سازنده IgE شوند. غشاء سلول چنین لنفوسیت های اکنون بوسیله ساختمان IgE شناخته میشود (IgE - B - Lymphocyte). تنها تعداد کمی از این سلول های B می توانند IgE بر علیه آلرژن مخصوص بسازند.

اخیراً نشان داده شده که لنفوسیت های IgE - B در خون بند ناف نوزادان بیشتر

۱- Wheal & Flare قرمزی و تاوولی است که درست پوستی مثبت آلرژی دیده می شود.

از خون محیطی بالفین است . تحریک لنفوسیت‌های B و تشکیل پلاسما سلها زیر کنترل لنفوسیت‌های T است .

تنظیم بوسیله سلول T - (T - Cell regulation)

تشکیل هر دسته‌ای از ایمنوگلوبولینها تحت کنترل گروه بخصوصی از لنفوسیتها است . لذا تشکیل IgE تحت کنترل T لنفوسیت‌های معینی است ایمنوترابی تغییراتی در فعالیت این سلولها بوجود می‌آورد . بررسیهای اخیر نقص عملی سلول T را حلقه مهمی در ایجاد بیماریهای آنوپیک می‌داند .

اولاً - در بیماریهای نقص ایمنی (Immunodeficiency) بخصوص در سندرم Wiskott - Aldrich و سندرم Digeorge تولید شدید IgE بانقصان ایمنی سلولی (Impaired cell mediated immuninity) مربوط می‌باشد .

ثانیاً - در بیماران مبتلا به درماتیت آلرژیک فعال که سطح IgE خیلی بالائی دارند ، نقص عملی سلول T و کاهش ایمنی سلولی مشاهده شده است . (- Depressed cell mediated immunity) . اخیراً استرنگارد Strannegard نشان داده است که تعداد سلولهای T خون کودکان مبتلا به رینوکونژکتیویت و آسم ، کاهش یافته است که این خود مطابق هیپوتزی می‌باشد که بیماریهای آنوپیک را حاصل نقص در رشد سلولهای T (Suppressor T) می‌داند .

تشکیل آنتی بادی IgE (IgE Formation)

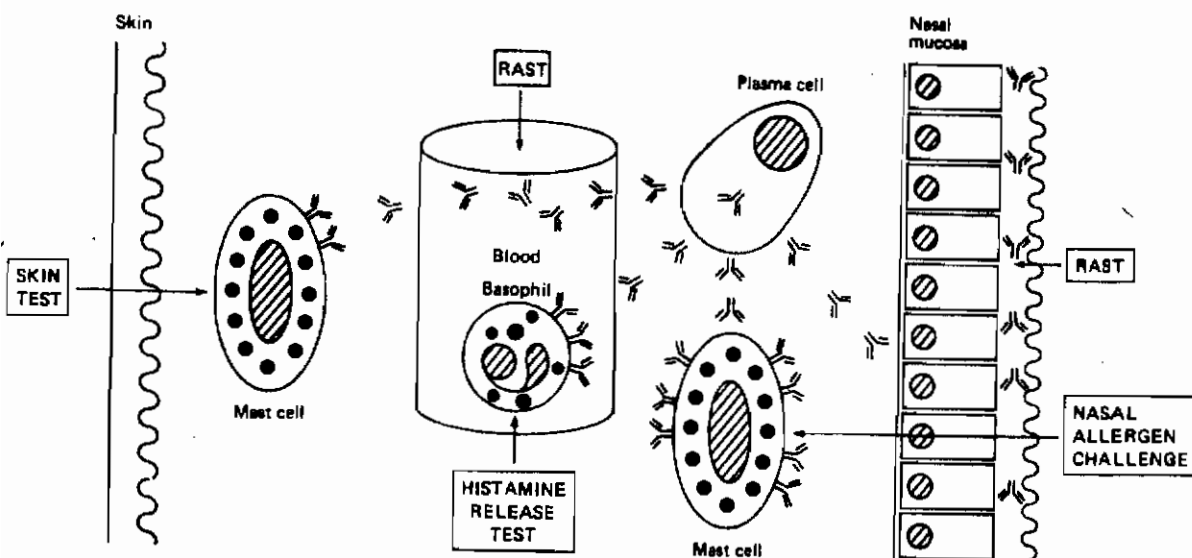
IgE مثل IgG و IgM بوسیله جنین از هفته یازدهم حاملگی ساخته می‌شود ، در صورتی که تشکیل IgD و IgA قبل از تولد مشخص نشده است . تولید IgE دلالت بر این دارد که جنین قدرت حساس شدن فعال به آلرژن عبوری از جفت را دارا می‌باشد . سطح IgE سرم بعد از تولد تا سن ۷ سالگی پیوسته افزایش پیدا می‌کند ، اما طی بلوغ سریعاً کاهش یافته تا به سطح بالفین میرسد . ممکنست این بالا بودن سطح IgE در بچه‌ها با آلرژیهای دوران کودکی رابطه داشته باشد .

هنگام حساس شدن ، IgE اختصاصی قابل تشخیص است ، و سطح کلی IgE

نیز افزایش می‌یابد. بالارفتن سطح IgE سرم قبل از یک سالگی یا هنگام یکسالگی، رابطه نزدیکی با بیماری آتوپیک در دوساله اول عمر دارد. و احتمال ابتلا زیاد است. در افراد حساس تماس با آلرژن، هم باعث افزایش آنتی‌بادی IgE اختصاصی وهم IgE کلی می‌شود. در بیماران تب یونجه‌ای حداکثر سطح آن حدود یکماه بعد از پایان فصل گرده افشانی است.

انتشار آنتی‌بادی IgE (IgE antibody distribution)

Ishizaka و Tada انتشار سلولهای سازنده IgE را در بافت لنفاوی انسان و میمون، مورد بررسی قرار دادند. این دانشمندان پلاسما سلهای سازنده IgE را در مخاط گوارشی و تنفسی و غدد لنفاوی منطقه‌ای مشخص کردند. تعداد کمی از این پلاسما سلها را نیز در طحال و، غدد لنفاوی زیرپوستی یافتند. چون دستگاه سازنده IgE در محل تماس با آلرژن قرار دارد، بنظر می‌رسد IgE بطور موضعی در این مخاطها و غدد لنفاوی منطقه‌ای ساخته میشود. وجود IgE در پلاسما و پوست نتیجه افزایش سنتز موضعی IgE در مخاط تنفسی و بینی است. (شکل ۱۸)



شکل ۱۸ - بخش IgE و طرز مشخص کردن آن

پس حساسیت پوست در اثر آلرژنهای استنشاقی بدون حساسیت مخاط راه هوایی امکان ندارد . در صورتی که حساسیت راههای هوایی (مخصوصاً راههای فوقانی) بدون وجود آنتی بادی در پلاسما یا پوست امکان پذیر است . در ضمن باید یادآوری شود که در بیماران تب یونجه ای نسبت IgE اختصاصی گرده علف به IgE کلی دربینی بیشتر از این نسبت در سرم و پوست است .

طرز مشخص کردن IgE

مجموع IgE را می توان بوسیله RAST در سرم و ترشحات بینی اندازه گیری کرد در کارهای تحقیقاتی لئوسیت های IgE B و پلاسما سل های سازنده IgE بوسیله تکنیک ایمینوفلوروسانس شناخته می شوند .

اما به علت اینکه اکثر محلول های Anti IgE مورد استفاده اختصاصی است نتایج چنین تحقیقاتی مورد تردید است . تست های استنشاقی ، آنتی بادی های IgE درون ماست سل های مخاط بینی را مشخص می کند . و RAST متدی جهت تشخیص آنتی بادی های IgE اختصاصی در سرم و ترشحات بینی است .

آزاد شدن *in vitro* هیستامین از لکوسیت های که در معرض آلرژن قرار گرفته اند مشخص کننده حساسیت بازوفیلها است و هیستامین آزاد شده از بافت ریه انسانی (ناشی از تماس با آلرژن) مشخص کننده حساسیت ماست سلها است . تست پوستی مشخص کننده IgE در ماست سل های زیر پوست میباشد .

حساس شدن بالینی

معمولاً به دنبال تماس با آلرژن تولید و تثبیت IgE روی ماست سلها (حساسیت ایمینولوژیکال) باعث ایجاد علائم و نشانه های آلرژی می شود (حساسیت بالینی) اما گاهی چنین نیست و فرد حساس شده دارای علائم کلینکی نمی باشد .

ایجاد و تولید آنتی بادی IgE در اشخاص طبیعی

تزریقات هفتگی عصاره گرده Ragweed در افراد داوطلب غیر آتوپیک (مدت

۶ هفته تا دو سال) باعث ایجاد آنتی بادیهای IgE در ۳۷ نفر از ۴۲ نفر شده است. در تمام افراد تست استنشاقی و تست آزادکننده هیستامین از لکوسیت منفی بوده، نتیجتاً با اینکه آنتی بادی راژنیک تشکیل شده اما حساسیت بالینی در افراد غیر اتوپیک بوسیله آلرژنهای مصنوعی ایجاد نشد و حتی با مقدار بالاتر از تماس طبیعی بازهم حساسیت بالینی بوجود نیامد .

یکی از دلایلی که برای این امر قائلند این است که ، در این اشخاص IgE بوجود آمده دارای قدرت مشابهی با IgE افراد مبتلا نمی باشد و فعالیت آن کمتر است . (Low affinity IgE)

دریک بازنگری مولف ، این نتایج حاصل شد که میزان IgE در سالمندان بمراتب کمتر از افراد جوان غیر اتوپیک است و تظاهرات آلرژی بینی در پیران کمتر دیده می شود (Farid 1983) .

منابع

REFERENCES

- 1— AAS K. (1972) The Biochemical and Immunological Basis of Bronchial Asthma . Charles C. Thomas , Springfield .
- 2— BUCKLE F. G. & COHEN A. B. (1975) Nasal mucosal hyperpermeability to macromolecules in atopic rhinitis and extrinsic asthma . J. Allergy 55 , 213 .
- 3— HENDERSON L. L. , LARSON J. B. & GLEICH G. J. (1975) Maximal rise in IgE antibody following ragweed pollination season . J. Allergy 55 .
- 4— KAUFMAN H. S. & FRICK O. L. (1976) Immunological development in infants of allergic parents . Clin . Allergy 6 , 321 .
- 5— McGEADY S. J. & BUCKLEY R. H. (1975) Depression of cell - mediated immunity in eczema . J. Allergy 56, 393 .

- 6— SOOTHILL J. F. (1973) Immunodeficiency and allergy . Clin . Allergy suppl .
1, 21 .
- 7— WHITESIDE T. L. , RABIN B. S. , Zetterberg J. & CRIEP L. (1975) The
presence of IgE on the surface of lymphocytes in nasal polyps . J Allergy 55 ,
186 .
- 8— FARID HOSSEINI, (1983) Circulating IgE Level in Healthy young population
compared with normal old age Folia allergologica et Immunologica clinica.
vol XXX No 4 P. 59 .

فصل هفتم

بی‌دانه‌شدن ماست سلها MAST - CELL DEGRANULATION

ماست سلها و بازوفیل‌ها

بی‌دانه‌شدن (Degranulation) ماست سلها يك مکانیسم واسطه‌ای واکنشهای ازدیاد حساسیت تیپ I میباشد لذا در آلرژی‌های بینی از اهمیت بسزائی برخوردار است . بی‌دانه‌شدن مترادف با آزادشدن هیستامین یا صحیح‌تر آزادشدن واسطه‌های شیمیائی است . بین ماست سلها و بازوفیل‌ها از نظر شکل شناسی (مورفولوژی) و عملی شباهت‌های زیادی وجود دارد . جداکردن ماست سلهای انسانی برای کارهای تجربی غیر ممکن است نتیجتاً دانسته‌های ما درباره واکنش تیپ I اکثراً از مطالعات بازوفیل‌های خون انسانی و ماست سلهای صفاق موش صحرائی بدست آمده است ماست سلهای صفاق موش صحرائی را میتوان ۱۰۰ درصد خالص تهیه نمود .

عوامل مؤثر در بی‌دانه‌شدن

مهمترین این عوامل عبارتند از :

- ۱- عوامل ایمنی شناسی اختصاصی مثل آلرژن‌ها
- ۲- عوامل ایمنی غیر انتخابی مثل پادتن ضد IgE (Anti IgE)
- ۳- عوامل غیرایمنی مثل داروها ، آنافیلاتوکسین ، آنزیمهای لیزوزومی و ضربه‌ها، بی‌دانه‌شدن اختصاصی ایمنی مربوط به واکنش بین آلرژن و IgE روی

غشاء سلولی است، مولکولهای IgE بوسیله قطعه Fc ایمونوگلوبولین به سلول ماست سل متصل (باند) شده و قطعه‌های Fab ایمونوگلوبولین برای واکنش با آلرژن آزاد هستند. تعداد متوسط مولکولهای IgE روی هر سلول بازوفیل بین ۱۰۰۰ تا ۴۰۰۰ است که در بیماران آلرژیک نسبت به بیماران غیر آلرژیک کمی افزایش دارد. تعداد کل گیرنده IgE در سطح غشاء سلول ۳۰۰۰ تا ۹۰۰۰ می‌باشد.

در افراد طبیعی IgE برای آلرژن اختصاصی پیدا نشده است، و عمل آن نیز ناشناخته می‌باشد اما در فرد آلرژیک IgE هم برای آلرژن اختصاصی وهم برای مواد هتروژن ساخته میشود. لازمه دگرانولاسیون، کنارهم قرار گرفتن دو مولکول IgE است که اختصاص به یک آلرژن دارند. و آلرژن به صورت پلی بین دو مولکول قرار می‌گیرد (شکل ۱۹).

این بی‌دانه‌شدن ایمینولوژیکال پدیده ترشحی سلسله‌ای است و محدود به نقاطی از غشاء سلولی می‌شود که آنتی‌بادی و آلرژن در آنجا باهم واکنش نشان داده‌اند.

آنتی‌بادی حیوانی که علیه IgE انسانی است می‌تواند ماست سلها و بازوفیلهای انسانی را بی‌دانه کند. چون این واکنش تمام سلولها و مولکولهای IgE را دربر می‌گیرد و غیر وابسته به آلرژن مخصوصی است، آنرا بی‌دانه‌شدن ایمینولوژیکال غیر انتخابی می‌گویند، واکنش سلولی نسبت به Anti IgE بستگی به تعداد مولکولهای IgE در سطح سلول دارد. بازوفیلهایی که دارای IgE فراوانی هستند احتیاج به مقدار کمی Anti IgE برای آزاد کردن حداکثر هیستامین دارند، تا سلولهایی که دارای تعداد کمی IgE هستند. باینکه استعمال داخل بینی Anti IgE باعث علائم کلینیکی و آئوزینوفیلی در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک می‌شود در افراد طبیعی چنین اثری ندارد.

اهمیت آنتی‌بادی Anti IgG انسانی (فاکتور روماتوئید) در آرتریت روماتوئید کاملاً شناخته شده لذا امکان دارد که Anti IgE انسانی نیز اهمیتی در آسم و رینیت داشته باشد.

بی‌دانه‌شدن ماست سلها ممکن است در اثر عوامل غیرایمنی نیز باشد. بعضی

از این عوامل عبارتند از: داروهائی مثل پولی میکسین B، کلروپرومازین، آتروپین، آسپیرین، مرفین، کورار، داروهای بیهوشی، زهرها، ضد زهرها، آنافیلاتوکسین و لیزوزیم. ضربه‌های بافتی (جراحی) هم می‌توانند باعث آزاد شدن هیستامین بشود.

مکانیسم بی‌دانه‌شدن

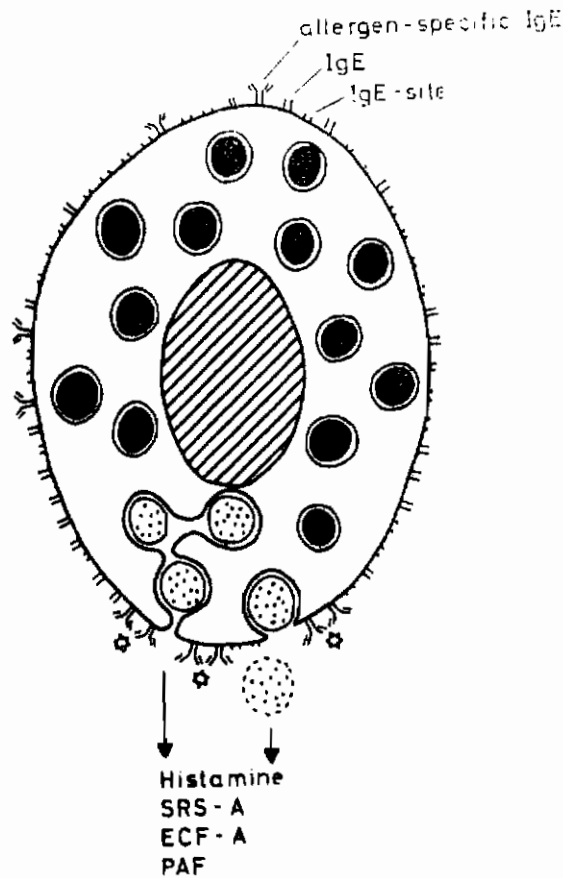
روی مکانیسم دگرانولاسیون وابسته به IgE و آزاد شدن هیستامین مطالعات فراوانی انجام گرفته است. اطلاعات زیادی از حلقه‌های واکنش زنجیره‌ای که شروع آن از عکس‌العمل بین آلرژن و IgE در سطح سلول است بدست آمده. که بطور خلاصه در جدول شماره ۳ ذکر شده است

جدول ۳- مکانیسم بی‌دانه‌شدن

- ۱- آلرژن در بین دو مولکول IgE باند می‌شود.
- ۲- تغییرات ساختمانی مولکول IgE
- ۳- فعال‌شدن آنزیم در غشاء سلولی
- ۴- تحت تأثیر قرار گرفتن کلسیم خارج سلولی
- ۵- یکی‌شدن غشاءهای پری‌گرانولر با غشاء سلولی
- ۶- آزاد شدن واسطه‌های شیمیائی

آلرژن به قطعه‌های Fab دو مولکول IgE نزدیک به هم چسبیده و به صورت پلی بین آنها قرار می‌گیرد. (شکل ۱۹)

این پل زدن باعث تغییری در مولکول آنتی‌بادی میشود که احتمالاً با فعال کردن یک سیستم آنزیمی باعث تغییر نفوذپذیری غشاء سلولی نسبت به کلسیم می‌شود. انتقال کلسیم به خارج سلول در شروع پدیده آزاد کردن، نقش مهمی دارد، که در نتیجه آن گرانولها بطرف غشاء سلولی می‌روند. این عمل احتمالاً در اثر فعالیت میکروفیلانهاست. در این موقع غشائی که دور گرانولها را گرفته و آنها را از مایع خارج سلولی جدا می‌کند با غشاء سلولی یکی شده (Fuse) و واسطه‌های شیمیائی مثل هیستامین را آزاد می‌کند. بجای هیستامین آزاد شده تبادل یونی با Na^+ انجام می‌گیرد.



شکل ۱۹- آنتی‌ژن، پلی‌بین دومولکول IgE نزدیک به هم که روی ماست سل قرار گرفته‌اند می‌زند این عمل باعث شروع پدیده آزادشدن واسطه‌های شیمیایی می‌شود.

همزمان با آن ساختمان لامینر گرانولها از بین رفته و بجای آن ماده چسبنده Flocculent شلی قرار می‌گیرد. در انسان گرانولها محلول در آب هستند و وقتی از سلول خارج بشوند اثری از آنها باقی نمی‌ماند در صورتی که گرانولهای پایدار ماست-سلهای موش در خارج سلول هم دیده می‌شوند. تأکید این نکته دارای اهمیت است که گرانولهایی که مواد واسطه‌ای را آزاد کرده‌اند از سلول خارج نمی‌شوند. یکی شدن غشاء سلولی و غشاء پری گرانولر باعث ایجاد لابیرنتهای پیچیده‌ای می‌شود که بامایع خارج سلولی در ارتباط است. با اینکه گرانولها بطور مورفولوژیک در داخل سلول وجود دارند استفاده از میکروسکوپ معمولی برای دیدن ماست سلهای دست‌نخورده

(بدون خارج کردن گرانول) بی‌نتیجه است و برای انجام این کار احتیاج به میکروسکوپ الکترونی است. چون آزاد شدن هیستامین یک پدیده ترشحی فعال است احتیاج به منبع انرژی یعنی (1) ATP دارد و پدیده‌های متابولیک سلول باید بی‌عیب باشد.

واسطه‌های شیمیائی

۱- هیستامین،

۲- ماده آنافیلاکسی با واکنش کند

Slow - reacting substance of anaphylaxis (SRS - A)

۳- Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF - A)

عامل فعال‌کننده پلاکتها (2) (PAF) مواد بیولوژیکی هستند که از ماست سلها آزاد می‌شوند این مواد واسطه‌های اولیه راکسیون تیپ I هستند. پروستا گلاندینها و کینینها واسطه‌های شایع تمام واکنش‌های التهابی می‌باشند. مواد اخیر ممکن است در واکنش بافتی نسبت به دگرانولاسیون ماست سل (بیماریهای آلرژیک) دارای اهمیت باشند از این جهت این مواد واسطه‌های ثانویه نامیده می‌شوند. نوکلئوتیدها، ادنوزین منوفسفات حلقوی (Cyclic AMP) و گرانوزین منوفسفات حلقوی (Cyclic GMP) تنظیم‌کننده‌های داخل سلولی هستند که در تمام سلولها و همینطور ماست سلها وجود دارند و برای انجام واکنش سلولی لازم می‌باشند. (جدول شماره ۴)

واسطه‌های اولیه -

□ هیستامین: یک واسطه شیمیائی است که از همه بیشتر روی آن مطالعه شده این ماده از هیستیدین بوسیله آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز ساخته می‌شود و فرم آزاد آن سریعاً به وسیله آنزیم ازبیم می‌رود، نتیجتاً تمام هیستامین بافتی در ماست سلها قرار گرفته است. یک دستگاه سنجش اسپکتروفلورومتریکی می‌تواند با دقت

1— Adenosine 'three phosphate

2— Platlet activating factor .

جدول ۴- واسطه‌های شیمیائی

SRS - A	}	واسطه‌های اولیه
ECF - A		
PAF		
هیستامین		
پروستوگلاندینها (Prostaglandin)	}	واسطه‌های ثانویه
سروتونین (Serotonin)		
کینینها (Kinnines)		
حلقوی AMP	}	تنظیم‌کننده‌های داخل سلولی
حلقوی GMP		

مقدار کل هیستامین بافتی را اندازه‌گیری کند . این مقدار بسته به تعداد ماست سلها فرق می‌کند ، هر ماست سل دارای 6.0×10^4 تا 1.0×10^5 هیستامین است .

هیستامین باعث انقباض عضلات صاف برونش، تحریک غدد با ترشحات خارجی، انبساط عروق خونی، افزایش نفوذپذیری عروق، و خارش می‌شود . غلظت هیستامین خون را می‌توان به دقت اندازه‌گیری کرد با توجه به جدول (۵) می‌توان بعضی از فعالیت‌های بیولوژیک مولکول هیستامین را به میزان سطح خونی آن نسبت داد .

در تمام افرادی که هیستامین بطور داخل جلدی تزریق شده واکنش تیپیک Weal & Flare بوجود آمده است . این واکنش در تست پوستی مستقیم یا در راکسیون Praushitz - Kustner سه مرحله دارد (شبهه مراحل که هیستامین تزریق می‌شود):

- ۱- انبساط عروق موضعی کاپیلری که باعث قرمزی اولیه می‌شود .
- ۲- رفلکس موضعی آکسون که اتساع شریانی را وسعت داده و باعث قرمزی یا Flare می‌شود .
- ۳- افزایش نفوذپذیری عروق باعث خروج مایع به فضای بین نسجی شده و باعث ایجاد Weal می‌شود .

اگر مقدار بیشتری بصورت تحت جلدی در افراد کنترل داده شود باعث کاهش فشارخون، خارش، قرمزی پوست می‌گردد. استنشاق هیستامین با غلظت بالا در افراد طبیعی اثرات چندانی روی بدنش ندارد. در صورتی که در بیماران آسماتیک و تب یونجه‌ای با دوزهای خیلی پائین انقباض برونش بوجود می‌آید.

جدول ۵- واکنش‌های هیستامین در غلظت‌های مختلف

واکنش‌های فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک	
راکسیونهای فیزیولوژیکال و پاتوفیزیولوژیکال غلظت هیستامین (ng/ml)	
۰-۱	بدون واکنش
۱-۲	ترشح اسید معده
۳-۵	افزایش ضربانات قلب
۶-۸	کاهش فشارخون
۷-۱۲	برنکواسپاسم
حدود ۱۰۰	توقف قلبی

آنوزینوفیلی موضعی که به دنبال تماس با آلرژن بروز می‌کند در تماس با هیستامین به تنهایی بوجود نمی‌آید.

در اشخاص طبیعی حدود ۱ میلی‌گرم هیستامین داخل بینی مقاومت راه هوایی بینی را دوبرابر می‌کند. بیماران دچار آلرژی بینی همین مقاومت را با یک بیستم مقدار اخیر نشان می‌دهند. چون هرماست سل دارای 5.0×10^6 هیستامین است، لذا دوز لازم برای ایجاد علائم مطابق است با بی‌دانه‌شدن مجموع حدود 1.0×10^6 ماست سل. در ضمن بنظر می‌رسد که هیستامین موضعی اطراف ماست سل‌های دگرانوله بیشتر مسؤول ایجاد علائم باشد تا هیستامین منتشر با غلظت مشابه.

با اینکه تمام علائم حاصل از واکنش‌های تیپ I به آنتی‌هیستامینیک جواب نمی‌دهد. تجربیاتی که در بالا ذکر شد همچنین اثرات بالینی داروهای آنتی‌هیستامین نمایانگر اهمیت هیستامین در بیماریهای آلرژیک است. باید یادآوری شود که

داروهای آنتی هیستامینیک غیر از عمل آنتی‌هیستامینیک‌شان دارای اثرات بیحسی موضعی، آنتی‌کولینرژیک، آرام‌بخش مرکزی و در بعضی افراد دارای اثر آنتی‌سرو-تونین هستند. در ضمن باینکه هیستامین واسطه شیمیائی مهمی در واکنش‌های تیپ I است، اما مسئول تمام علائم بوجود آمده نیست بلکه واسطه‌های شیمیائی دیگری مثل SRS - A نیز در این کار سهیم‌اند.

ماده آنافیلاکسی‌باواکنش‌کننده SRS - A تا قبل از سال ۱۹۴۰ تنها هیستامین را واسطه شیمیائی واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌دانستند در این C. H. Kellaway و Trethewie نشان دادند که تماس آنتی‌ژن باریه‌خو کچه حساس شده نه تنها باعث آزاد شدن هیستامین بلکه ماده دومی می‌شود که ایلئوم خو کچه را به آهستگی منقبض می‌کند که آنرا ماده آهسته عمل‌کننده نامیدند Slow reacting Substance. Brocklehurst با تزریق آنتی‌هیستامینیک وعدم اثر آن بر روی انقباض ایلئوم نشان داد که این ماده هیستامین نیست.

SRS - A یک واسطه شیمیائی است که از نظر شیمیائی کاملاً شناخته نشده است این ماده در گونه حیوانات مختلف فرق می‌کند. SRS - A نیز از ماست سلها آزاد می‌شود اما برخلاف هیستامین بصورت Performed state در سلول یافت نمی‌شود. تشکیل و آزاد شدن آن نتیجه عکس‌العمل بین آلرژن و IgE است. اما تشکیل آن احتیاج به تحریک کمتری دارد تا آزاد شدن آن.

به عقیده Brocklehurst در فردی که دارای آلرژى با درجه پائین است تماس با آلرژن باعث تحریک ایجاد SRS - A می‌شود. اما آن را آزاد نمی‌کند. SRS - A ذخیره شده می‌تواند بعداً بوسیله فاکتورهای شیمیائی دیگر آزاد گردد، این مکانیسم می‌تواند قسمتی از توجیه ازدیاد عکس‌العمل مخاطی نسبت به تحریک غیر اختصاصی باشد.

SRS - A دارای اثر انقباضی طولانی روی بعضی از عضلات صاف و تا حدی مسئول انقباض برونشیا در آسم است. وقتی نسج ریه انسانی که بطور گذران (پاسیو) حساس شده در معرض آلرژن قرار می‌گیرد، امکان اندازه‌گیری کمی

واسطه شیمیائی آزادشده بوجود می‌آید .

تجارب مشابهی با پولیپهای بینی انجام گرفته . دانشمندان نشان دادند که SRS - A در نسج ریه بیشتر از مواد واسطه‌ای دیگر وجود دارد و هیستامین بیشتر در پوشش مخاطی راه تنفسی فوقانی است . شاید پاسخ مثبت رینیت آلرژیک به آنتی هیستامینیکها وعدم پاسخ آسم به این داروها به همین علت باشد .

ترکیب ضد کرم دی میتل کربامازین (Hetrazan) دارای اثر ضد SRS - A است اما ندرتاً در درمان آسم بکار می‌رود . اخیراً نشان داده شده انزیمی در ائوزینوفیلها بنام آریل سولفات دارای اثر ضد SRS - A می‌باشد .

ECF - A □ ، ECF - A در ماست سلها ساخته و ذخیره می‌شود و بوسیله مکانیسمهای وابسته به IgE آزاد می‌گردد این ماده فعالترین فاکتور شیمیائی ائوزینوفیلها است که در بافتهای در معرض آلرژن تجمع پیدا می‌کند .

PAF □ ، PAF یک واسطه شیمیائی است که اخیراً کشف شده و بوسیله توانائی آزاد کردن سروتونین از پلاکتهای انسانی شناخته شده است . منشاء PAF از ماست سلها و بازوفیلها است . نقش این مادیاتور جدید در آماس آلرژیک راه هوایی هنوز ناشناخته است .

واسطه‌های شیمیائی ثانویه

□ پروستاگلاندینها (Prostaglandins) — یک دسته از اسیدهای چرب غیر اشباع شده هستند که در تمام سلولها بوسیله آنزیم پروستاگلاندین سنتتاز^۱ ساخته می‌شوند . پروستاگلاندینها واسطه شیمیائی آماسی هستند . این مواد در نتیجه تماس آلرژن با نسج ریه انسانی حساس شده آزاد می‌شوند . اما احتمالاً تشکیل آنها از طریق همان راه معمولی واسطه‌های اولیه نمی‌باشد . و وجود آنها مشخص کننده واکنش تیپ I نیست . پس پروستاگلاندینها به عنوان واسطه‌های شیمیائی ثانویه واکنش آلرژیک شمرده می‌شوند .

۱- Prostaglandin synthetaze آنزیمی است که در ساختن پروستاگلاندین دخالت دارد .

پروستاگلندین‌ها دو دسته مهم هستند که عبارتند از پروستاگلاندین‌ها E و F : پروستاگلاندین $F2\alpha$ در بیماران آسماتیک با غلظت ۸۰۰۰ بار کمتر از غلظتی که برای افراد کنترل لازم است ، انقباض برونش‌ها می‌دهد . پروستاگلاندین E با قدرت مشابه ایزوپرنالین باعث اتساع برنش در آسماتیک‌ها می‌شود . پروستاگلاندین E اگر بطور داخل بینی مصرف شود در بعضی افراد مقاومت بینی را کم می‌کند . این مواد به علت تحریک موضعی در درمان آسم و رینیت مصرف نمی‌شوند .

آسپیرین ، ایندومتاسین و مواد ضد التهاب غیر استروئیدی دیگر باعث وقفه پروستاگلاندین سنتتاز شده و از ساخته‌شدن پروستاگلاندین‌ها جلوگیری می‌کند ، و شاید مکانیسم ضد التهابی این مواد در اثر همین عمل باشد . در ضمن عدم وجود اثر سودبخش آسپیرین در بیماری‌های آلرژیک تنفسی نشان می‌دهد که نقش واسطه‌ای پروستاگلاندین‌ها در این بیماری‌ها اهمیت کمی دارد . از طرف دیگر اخیراً گزارش شده که سطح سرمی پروستاگلاندین مخصوصاً $F2\alpha$ در بیماران آسماتیک بطور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از افراد عادی است .

سروتونین (Serotonin) .

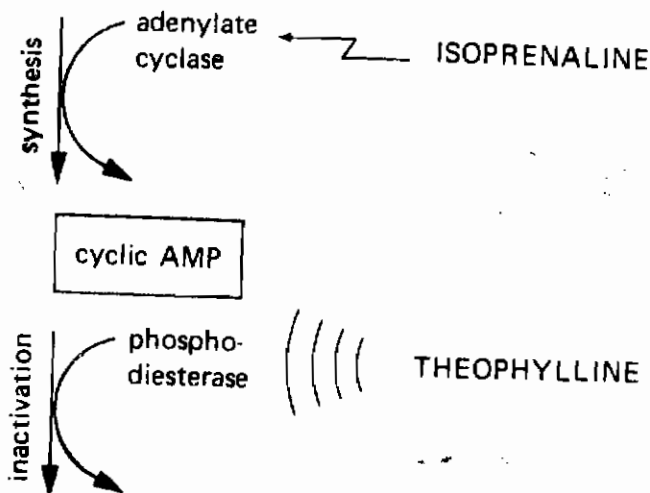
□ **سروتونین** - در حیوانات همراه با هیستامین از ماست سلها آزاد می‌شود . اما در انسان این عمل انجام نمی‌گیرد . احتمالاً سروتونین آزاد شده از ترومبوسیتها به عنوان واسطه ثانوی در بیماری‌های انسانی قابل ذکر است .

□ **کینینها** - Kinins ساختمان پلی‌پپتیدی دارند و مواد پیشرو آنها یعنی کینوژنها متعلق به جزء I گلوبولین پلاسما می‌باشند یکی از کینینها برادی کینین است ، که از برادی کینوژن بوسیله فعال‌شدن آنزیم کالی‌کرین بوجود می‌آید . این مواد باعث انقباض عضلات صاف ، انبساط عروقی خونی و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها می‌شوند ، و جزو واسطه‌های شیمیائی معمولی در یکسری از واکنش‌های التهابی می‌باشند با اینکه مطالعات پرفوزیون پوستی طی واکنش تیپ II آزاد شدن کینینها را مشخص نکرده ، آزاد شدن کالی‌کرین از بازوفیل‌های انسانی‌ای که در معرض آلرژن قرار گرفته‌اند نشان‌دهنده اینست که کینین در آلرژی وابسته به IgE دارای اهمیت است مدارکی وجود دارد که نقش بیولوژیکال کالی‌کرین را کنترل و انبساط عروقی غدد می‌دانند .

تنظیم‌کننده‌های داخل سلولی :

سطح نوکلئوتیدهای حلقوی داخل سلولی مشخص‌کننده تمایل سلول به واکنش است، پس شناخت فاکتورهائی که باعث تغلیظ نوکلئوتید می‌شوند برای آگاهی از فعالیت ماست سلها، بازوفیالها و سلولهای مؤثر در بیماریهای آلرژیک لازم می‌باشد. آنزیم آدنیل سیکلاز باعث تشکیل آدنوزین متوفسففات حلقوی (AMP حلقوی) از آدنورین تری فسفات (ATP) می‌شود AMP حلقوی بوسیله آنزیم فسفودی استراز غیر فعال می‌شود (شکل ۲۰)

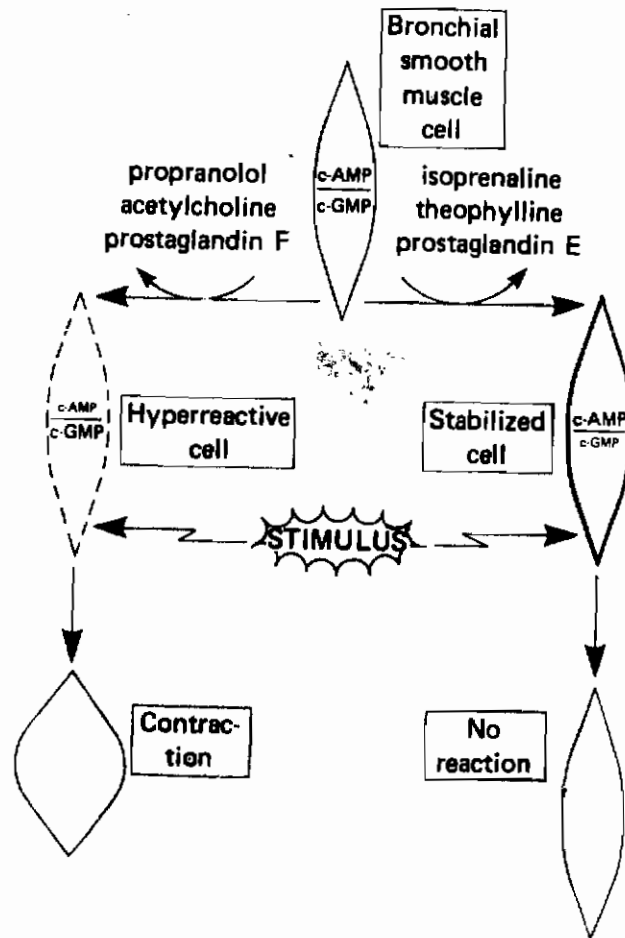
داروهای β آدرنرژیک مثل ایزوپرنالین بوسیله فعال کردن آدنیل سیکلاز باعث افزایش سطح AMP حلقوی می‌شوند. تئوفیلین عمل مشابهی را با وقفه فسفودی استراز انجام می‌دهد. پروستاگلاندین E نیز AMP حلقوی داخل سلولی را افزایش داده و واکنش سلولها را کاهش می‌دهد.



شکل ۲۰- ایزوپرنالین بوسیله فعال کردن آنزیم آدنیل سیکلاز باعث افزایش سطح AMP حلقوی داخل سلولی می‌شود. تئوفیلین عمل مشابهی را با وقفه فسفودی استراز انجام می‌دهد. نتیجه هر دو کاهش فعالیت سلولی است.

پروستاگلاندین F و بلوک‌کننده‌های بتا آدرنرژیک (داروهای ضد فشار خون مثل پروپرانولول) مقدار AMP حلقوی داخل سلولی را کاهش داده ، سلول را هیپراکتیو

می‌کنند (شکل ۲۱) فعالیت سلولی بستگی به تعاد $Cyclic\ AMP/Cyclic\ GMP$ داخل سلولی دارد و عمل این دو عکس یکدیگر است مواد کولینرژیک مثل استیل کولین بوسیله افزایش GMP حلقوی واکنش سلولی را افزایش می‌دهند.



شکل ۲۱- نمای شماتیک یک سلول که ارتباط بین AMP حلقوی و گیرنده‌های مختلف را نشان می‌دهد.

نوکلئوتیدها مثل تحریکات عصبی، شیمیائی و تحریکات غیر ایمونولوژی و غیر اختصاصی باعث تنظیم پاسخ سلولی نسبت به واسطه‌های شیمیائی می‌شوند.

مطالعات نشان داده‌است که نوکلئوتیدهای حلقوی آزاد شدن واسطه‌های شیمیائی از ماست سلها و بازوفیلها را تنظیم می‌کنند. در بیماران آسماتیک حساسیت ادنیل سیکلاز به آدرنالین مشخصاً کاهش یافته که نتیجه آن کاهش سطح AMP حلقوی است.

در نتیجه سلول هیپراکتیو شده و به ایجاد علائم کمک می‌کند. این مشاهدات *in vitro* با تجارب بالینی نیز مطابقت دارد، زیرا در (آسم مقاوم) بیمار پاسخ ضعیفی را به آدرنالین نشان می‌دهد که در طی درمان با کورتیکواستروئید حساسیت دوباره می‌گردد. استفاده از کلیسم بونوفور (ماده‌ای که باعث انتقال کلیسم از غشاءهای بیولوژی می‌شود) نشان داد که حرکت یونهای کلیسیم از خارج سلول به محوطه داخل سلول ماست سلها برای تحریک سلول جهت ترشح هیستامین کافی است. با اینکه هنوز روی نکلوتیدهای حلقوی تأکید می‌شود، روز به روز دانشمندان به نقش کلیدی کلیسیم در واکنش سلولی بیشتر اعتقاد پیدا می‌کنند.

آغاز و انجام ماست سلها KINETICS OF MAST CELLS

آغاز و انجام ماست سلها (منشاء - انتشار - دوره زندگی - دفع) برای فهم بیماریهای آلژیک، لازم است که شناسائی ما نسبت به ماست سلها بیشتر شود مخصوصاً در انسان این مطالعه ناکافی بوده است. یکی از اشکالاتی که مطالعه در این مورد را مشکل می‌کند این است که ماست سل وقتی شناخته میشود که دارای گرانولهای تیپیک باشد سلولهای پیشرو و ماست سلهای کاملاً بی‌دانه شده قابل شناسائی نیستند.

ماست سلها احتمالاً از سلولهای نسج همبندی اطراف عروق بطور موضعی ساخته می‌شوند عواملی که باعث سازندگی ماست سلها می‌گردند هنوز شناخته نشده‌اند.

ماست سل يك سلول نسجی است و بوسیله خون منتقل نمی‌شود، و در محل تولید شده باقی می‌ماند اما می‌تواند در اپی‌تلیوم مخاط راه هوایی مهاجرت کند. آزاد شدن هیستامین از بازوفیل‌های انسانی و احتمالاً ماست سلها يك پدیده مرحله‌ای ترشحی است نه لیز سلولی، سلولهای باقی‌مانده می‌توانند دوباره هیستامین آزاد کنند.

تجربه نشان داده که دوره زندگی ماست سل احتمالاً چند هفته است.

۱- وقتی رآژین بطور گستران روی ماست سلها در پوست ثابت می‌شود معقولانه آن است که فکر کنیم، غیبت آنها منطبق است با مرگ ماست سلها. مثلاً نصف رآژین

تزریق شده در تجربه Prausnitz - Kustner در حدود دو هفته بعد ناپدید می‌شود ، بنابراین باید فکر کنیم نصف ماست سلها در همان زمان از بین می‌رود .

۲- اگر نزدیک به تمام ماست سلهای مخاط بینی خوکیچه هندی کلاً دگرانوله بشوند ۷ هفته لازم است تا دوباره به تعداد طبیعی برسند .

ماست سلها نیز شبیه سلولهای دیگر بوسیله فاگوسیتوز حذف می‌شوند . و سپس همراه ترشحات راه هوایی خارج می‌گردند (مخصوصاً در رینیت دائمی) .

بی‌دانه‌شدن (دگرانولاسیون) در مخاط راه هوایی

تا بحال فکر می‌کردند که واکنش بین آلرژن و IgE روی ماست سلها ، فقط در لامینا پروپریای پوشش مخاطی انجام می‌گیرد ، اما یکی از دانشمندان گزارش کرده است که استنشاق پراکسیدازباینکه پروتئین نیست می‌تواند باعث آسم در حیوانات حساس بشود . این نشان دهنده آن است که آلرژن می‌تواند با IgE روی ماست سلهای سطح مخاط واکنش انجام دهد . اکنون مشخص شده است که ماست سلهای ترشحات راه هوایی سگهای آلرژیک اگر با آلرژن تماس پیدا کنند ، هیستامین آزاد می‌کند . چون ماست سلها در ترشحات و دراپی‌تلیوم و پوششهای مختلف لامینا پروپریای انسان وجود دارند ، امکان آزاد شدن هیستامین از تمام مقاطع پوشش مخاطی وجود دارد . حتی امکان دارد که آزاد شدن واسطه‌ها از ماست سلهای سطح اپی‌تلیال ، علت شروع سریع علائم باشد . بطور مثال بعد از تست استنشاقی با آلرژن در بیماران تب یونجه‌ای ، اولین عطسه بعد از ۳۰ ثانیه زده می‌شود . تعداد ماست سلهای بینی در خوکیچه هندی بعد از تماس با آلرژن به کمتر از ۵۰٪ می‌رسد ولی در انسان بعد از یک واکنش آلرژیک بی‌دانه‌شدن کامل تعداد زیادی از ماست سلها دیده نشده است . و حتی ۳۰ دقیقه بعد از تست استنشاقی باگرده تغییر کمی مهمی در بیماران تب یونجه‌ای مشاهده نشده یعنی آزاد شدن هیستامین از ماست سلها مطابق با خروج ناگهانی اجزاء متعدد گرانولها نیست این نکته نشان دهنده اختلافات آنافیلاکسی حیوانی و انسانی است .

در حیوانات بعد از چند واکنش شدید ، احتمالاً به علت فقدان ماست سلهای

فعال حیوان غیر حساس می شود، در صورتی که یک بیمار هر روز برای مدت نامحدودی می تواند واکنش نشان دهد که نشان دهنده حضور سلولهای واسطه ای فعال می باشد. چون برای ساخته شدن ماست سلهای جدید چند هفته وقت لازم است می توان فکر کرد

Mckenna در بیماران رینیت مداوم با منشاء آلرژیک تعداد ماست سلهای بینی را طبیعی یافت، در صورتی که در رینیت های مداوم با منشاء غیر آلرژیک تعداد ماست سلها اغلب بیشتر بودند این دانشمند اظهار می دارد که ماستوسیتوز بینی می تواند علت شایع علائم کلینیکی در بیماران غیر آلرژیک باشد. در مطالعات دیگری که بیوپسی بینی برداشته شده است، تفاوت چندانی بین تعداد ماست سلهای بیماران و افراد سالم ذکر نشده اما در اسمیر بینی بیماران ماست سلهای فراوانی وجود داشته. در مطالعه دیگر افزایش تعداد ماست سلهای اسمیر بینی در آلرژی غذایی شرح داده شده است ممکن است این افزایش علامت غیر اختصاصی التهاب مزمن مخاط باشد. احتمالاً افزایش مهاجرت ماست سلها به ایجاد علائم، در نتیجه آزاد شدن هیستامین در سطح مخاط کمک می کند.

منابع

REFERENCES

- 1— ALSTON W. C. , PATEL, K. R. & KERR J. W. (1974) Response of leucocyte adenylyl cyclase to isoprenaline and effect of alphablocking drugs in extrinsic bronchial asthma. Brit . med . J. 1, 90 .
- 2— ASSEM E. S. K. (1975) Circulating I g E levels in patients - with cancer . Lancet 2, 34 .
- 3— BROCKLEHURST W. E. (1975) Current views on slow reacting substance . In GANDERTON M. A. & FRANKLAND A.W. (eds) Allergy 74 . proceeding