مجله دانشکده پزشکی ، دانشگاه شهید بهشتی
سال هشتم ، شماره سوم و چهارم ، صفحه ۱۸۴ ـ ۱۷۰

رابطه ماست سلها با آلرژی و آسم

نقش مواد مترشحه از ماست سلها در بیماریزائی آسمهای آلرژیك

دکترمحمد نوری *

مقدمه : نقش ماست‌سلها و مواد واسطه‌ای (mast cell mediator) که‌ازخودخارج می‌نمایند ، دربیماریزائی آسم ازاهمیت‌فوق‌العاده زیادی برخوردار است . قبل ازبحث درموردهریک‌ازمواد مترشحه توسط ماست سلهاو تغییراتی که بوسیله آنها در ریه ایجاد می‌شودنظری‌می‌اندازیم به منشاء و محل تشکیل‌این‌سلولها .

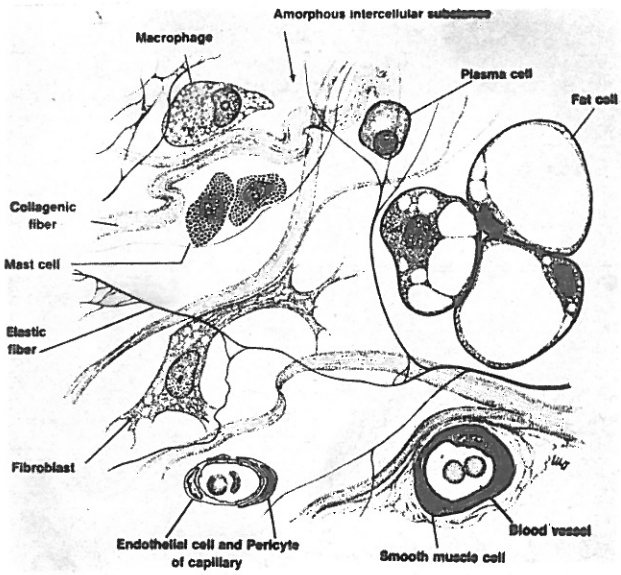
ماست‌سلهایکی‌از سلولهای هشتگانه تشکیل‌دهنده بافت‌همبندشل (loose connective tissue) میباشند . بافت فوق‌درتمام‌نواحی‌بدن وجود داشته و بطور موثری ، نظیریک‌داربست ، عروق‌واعصاب را نگهداری‌میکند . هنگامیکه باکتریهاو سایرعوامل بیماریزا ، بدن‌را مورد هجوم قرار میدهند بافت همبند شل مرکزی برای به وقوع پیوستن مراحل‌التهابی‌میباشد ، بنابراین ، بنظر میرسد که سلولهای این‌بافت‌فقط دارای‌خاصیت‌نگاهدارنده وتغذیه‌کننده‌ٔ اعضاء دیگرنبوده بلکه عهده دارنقش دفاع از بدن هم‌میباشند .

بطورکلی بافت‌همبند شل ازدونوع سلول تشکیل‌یافته : یکی‌سلولهائی‌که نقش نگاهدارنده داشته و دیگر سلولهائی که دارای‌خاصیت‌ایمونولوژیک بوده و در واکنشهای‌التهابی دخالت می‌کنند . اگربافت همبندشل را بطور میکروسکوپیک موردمطالعه قراردهیم‌حداقل ۸ نوع سلول درآن‌یافت‌میشود (کلیه سلولهادرشکل‌شماره (۱) بصورت شماتیک نشان داده شده اند) . دررابطه با منشاءاین سلولهایادآور میشود که برخی از آنها بطور مستقیم‌ازبافت مزانشیمی ، که درست‌در همان محل دورهٔ جنینی‌قراردارد ، استخراج میشوند .

برخی‌دیگربااینکه اجدادشان‌همان‌سلولهای‌بافت مزانشیمی میباشندولی‌درنقاط دیگری‌ازبدن‌تکامل‌یافته‌و سپس ازطریق جریان خون به بافت همبندشل مهاجرت مینمایند .

بطورخلاصه میتوان گفت که سلولهای مزانشیمی یا مستقیما " و یا بشکل غیرمستقیم منشاءکلیه‌سلولهای‌بافت همبند شل میباشند . سلولهای‌تشکیل‌دهنده بافت همبندشل‌عبارتنداز :

۱ ـ سلولهای آندوتلیال ؛ ۲ ـ سلولهای پری واسکولر (Pericytes) ۳ ـ سلولهای فیبروبلاست ؛ ۴ ـ سلولهای صاف عضلانی ؛ ۵ ـ سلولهای چربی ؛ ۶ ـ پلاسماسلها ؛ ۷ ـ ماکروفاژ ؛ و بالاخره ۸ ـ ماست سلها که مورد بحث ما میباشند .



شکل شماره (۱) : نموداری‌ازسلولهای‌موجوددربافت همبند شل . این سلولهاتوسط یک‌ترکیب بی‌شکل احاطه گردیده واز مایع بین‌سلولی‌که توسط مویرگها ترشح‌میشود ، مشروب‌میگردد (۱) .

ماست‌سلها : واژه‌ماست (غدا) درسال ۱۸۷۷ توسط‌ارلیش ـ (Ehrlich) به عدهٔ بخصوصی‌ازسلولهای‌بافت همبند که مملو از گرانولهابودند ، داده شد . وی گمان می کرد که این سلولها بیش از حد معمول تغذیه‌می‌نمایند . ماست‌سلها حاوی گرانولهای بزرگ بازوفیلیک‌بوده‌که‌حاوی‌مواد گوناگون می‌باشند . هپارین‌یکی ازمهمترین موادتشکیل دهنده این

* استادیار دانشگاه جندی شاپور .

گرانولها میباشد و بیش از ۳۰ درصد کل محتویات آنها را تشکیل میدهد . هیستامین که ماده‌ایست با اثرات متفاوت و قابل توجه دربدن ،حدود ۱۰ درصد محتویات گرانولهای ماست سلها را اشغال می‌کند . دربرخی‌ازگونه های‌حیوانی ، نظیرموش، سروتونین نیز در داخل گرانولهای ماست سلها جای دارند . ولی در انسان این ماده درپلاکت‌ها جایگزین بوده و ماست سلها عاری از آن می‌باشند .

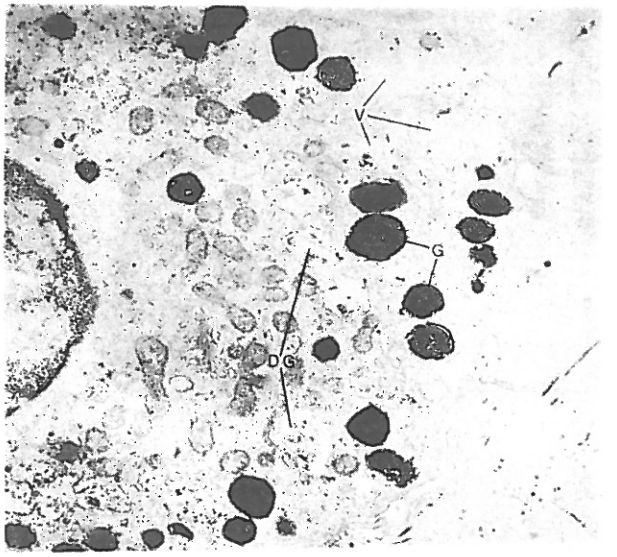
منشاء ماست‌سلها : شواهدی در دست است که نشان‌میدهد که منشاء ماست سلهاسلولهای پری و اسکولر میباشند . بنظرنمیرسدکه ماست‌سلهاارتباطی باسلولهای‌بازوفیل‌موجود درخون ، که از نظر گرانولهای سلولی تا اندازه ای شبیه آنها هستند ، داشته باشند .

بطورکلی‌منشاء بازوفیلها وماست سلهاکاملا "متفاوت‌میباشد . ماست سلهادارای‌عمری‌نسبتا "طولانی‌بوده و بآهستگی‌توسط سلولهای جدید جانشین میگردند . عده ای از محققین‌نیز منشاء ماست‌سلها را مغز استخوان میدانند (۲) .

شکل‌وساختمان سلولی : ماست سلهادارای‌هسته ای گردبوده که‌کم‌وبیش‌دربخشهای‌میانی‌سلول‌قراردارد (شکل‌شماره ۲) .

شکل شماره (۲) : ساختمان‌یک ماست سل زیر میکروسکوپ الکترونیک . برش تهیه شده ، از اپی‌تلیوم بافت‌معده انسان میباشد . در داخل سیتوپلاسم گرانولها (G) وواکوئلها (V) قابل دیدن میباشند (۳) .

سطح خارجی این سلول غیرمنظم بوده و دارای‌زوائد سیتوپلاسمیک میباشد (درشکل شماره ۳ زوائدسیتوپلاسمی‌در درطرف‌راست مشهوداست) . شبیه به سایر سلولهادرداخل ماست‌سلهامیتوکندری‌ها و دستگاه گلژی نیز وجود دارد ، ولی‌آنچه که درمورد این‌سلولها قابل‌توجه است وجودمقادیر فراوانی گرانولهای بزرگ میباشند که توسط یک غشاءاحاطه شده اند (شکل‌های شماره ۲ و ۳) . در داخل سیتوپلاسم و اکوئلهائی‌خالی‌یافت‌میشوند که نماینده‌گرانولهائی‌هستند که محتویات خود را تخلیه کرده اند و با حرف V درشکل‌های‌شماره ۲ و ۳ نشان‌داده‌شده‌اند . علاوه‌براین‌آثار گرانولهای تجزیه شده ،که با حروف DG درشکل شماره ۳ مشخص‌گردیده اند ، در داخل سیتوپلاسم مشهود است .



شکل شماره (۳) : ساختمان‌ماست سلها زیر میکروسکوپ الکترونیک . نمونه برداری از معده انسان صورت پذیرفته و ماست سل رادربافت همبندشل موجود در قسمت زیراپی ـ تلیوم‌نشان میدهد . زوائد سیتوپلاسمی دراین شکل بخوبی مشاهده‌میشود .گرانولهابا حرف G وگرانولهای تجزیه‌شده با حرف DG مشخص گردیده اند (۳) .

محل ماست‌سلهادربدن :این سلولها بیشتر دربافت همبند اطراف‌عروق‌خونی‌ولنفی ، بویژه درناحیه‌ششها ،کبدو روده ها یافت‌میشوند . درهرگرم‌از بافت شش به اندازه $۱۰^{۶} \times ۷$ تا ۱ ماست سل وجود دارد (۴) که در زیر غشاءقاعده ای (basement membrane)راههای هوائی ،نزدیک عروق خونی‌ودرمنطقه زیر مخاطی نزدیک به غددزیرمخاطی قرار گرفته اند ،همچنین بصورت پراکنده در سرتاسر منطقه عضلانی‌درناحیه‌دیواره‌بین‌آلوئولی(intraaleveolar Septa) ودرداخل‌برونشیولها (bronchial lumen) مشاهده میگردند .مطالعات اخیر با میکروسکوپ الکترونیک نشان داده است که حدود ۲ درصدبافت‌آلوئولی‌را ماست ـ سلهاتشکیل‌میدهند ،بنابراین ، همانگونه که مشهود است ، این سلولها در کلیه مناطق‌استراتژیک دستگاه تنفس مستقر هستند .بدین‌ترتیب تصورمیشود که با آزادنمودن محتویات

درونی‌خود ، بهنگام مواجهه با آلرژنها ، نشانگان‌آسم را بروز میدهند . ماست سلهائی را کـه در پوست ، بافـت همبند ، عضلات صاف و مخطط قرار دارند اصطلاحـا " (CTMC) Connective Tissue Mast cell میگویند (۵) . ماست‌سلها در دستگاه گوارش در ناحیه مخاط، زیر مخاط ، لایه‌خارجی‌عضلانی‌وسروز یافت میشوند . همچنین این‌سلولها را میتوان در بین سلولهای اپی‌تلیوم روده مشاهـده نمـود (شکل شماره ۸) . دراین‌قسمت ، ماست سلها طوری قراردارند که میتوانندبطورمستقیم با محتویات غذائی درتماس‌باشند . ماست‌سلهادرقسمت لامیناپروپریابه مقدارزیادیافت میشوند . منطقه فوق‌نه تنهادارای‌عمل‌جذب غذائی‌بوده بلکه خاصیت ایمونولوژیک نیز دارند و حـاوی لنفوسیت ، پلاسماسـل ، لکوسیت‌های‌پلی‌مرفونوکلئورو ماکروفاژ نیز میباشد . درناحیه زیرمخاطی‌ماست سلهابیشتر در نزدیکی عروق خونی‌ولنفاوی قرارگرفته‌اند . درجنین انسان ماست‌سلها از ماه سوم بارداری دردستگاه‌گوارش‌ظاهرمیشوند و با افزایش سن جنین برمقدار آنهاهم افزوده میگردد . ولی بنظر میرسد که پس ازتولد با بالارفتن سن از تعداد این سلولها کاشته می‌شود (۶) . شواهدی‌دردست‌می‌باشدکه علاوه برفرم مشخص‌ماست سلـها که دربافت‌همبندیافت‌میشوندوبه typical mastcell مشهورمیباشند ، حداقل‌یک شکل دیگرازماست‌سلهادردستگاه گوارش‌وجوددارندکه به "موکوزال‌ماست‌سلـها" معروف‌میباشند وباچندین‌نشانه‌ازماست‌سلهای‌موجوددر بافت همبند متمایز میگردند که برخی از آنها عبارتند از :

۱ ــ موکوزال ماست سلهاکه با رنگ آبی تولید ین‌کمتر رنگ میشود ، ۲ ــ با استفاده ازفلورسانس مشخص گردیده که این ماست‌سلهادارای‌رسپتور IgE درقسمت سطحی میباشند ، ۳ ــ گرانولهای‌سیتوپلاسمی‌دراین‌دسته‌ازماست سلهاکوچکتر میباشند . بادرنظرگرفتن‌خواص‌فوق ، موکوزال ماسـت سلـهارا اشکال‌غیرمشخص atypical mast cell مینامند . اینگونه‌ماست‌سلهااصولا "حاوی‌هپارین‌نبوده و اگر ماده فوق درآنها وجود داشته باشد مقدارش فوق‌العاده ناچیزاست . نشان‌داده شده‌است (۷) که درهرمیلی‌مترمربع‌ژوژنوم‌انسان حدود ۷۷ ± ۲۶۸ موکوزال ماست سل وجود دارد . ازنظر تجمع این‌سلولهابیشتردرمعده و روده باریک ومقدارکمتری در روده‌ٔبزرگ قرار دارند . عقیده براین‌است که موکـوزال ماست‌سلهاشبیه‌به CTMC از مغز استخوان مشتق‌میگردند (۵) ولی برای تکاملشان باید حیوان تیموس سالمی داشته باشد ، زیرا مشاهده شده است که موشهای بدون تیمـوس‌و آنهائیکه‌سلولهای T درآن تخلیه گردیده است عـاری‌از موکوزال ماست سلها میباشند (۵) .

ارتباط بین ماست‌سلها ، هیستامین ، آنافیلاکسی‌وآلرژی :

برای‌اینکه موجودات ازگزندبیماریهای عفونی‌درامان نگاهداشته‌شوندمیتوان‌آنها را بر علیه‌این بیماریهاواکسینه نمود . برای‌این‌کارعامل (پادگن) موردنظر را پس‌ازتغییراتی بصورت‌واکسن‌درآورده وازآن‌استفاده‌می‌کنند . واکسینه‌کردن یک‌موجودبرعلیه‌یک‌بیماری‌مشخص‌را پیشگیری‌یاپروفیلاکسی (پروفیلاسوبزبان‌یونانی‌یعنی محافظ) ازآن‌بیماری‌میگویند . در اواخر قرن گذشته مشاهده گردید که گاهی مواقع پس‌از اینکه یک پادگن‌برای‌دومین‌بار به بدن راه پیدا نموداثرات ناخوشایندی که گاهی مهلک میباشند از خود بجامیگذارد . Richet (۱۸۹۳) پدیده فوق را آنافیلاکسی نام گذارد زیرا وی‌متقاعد شده بود که این حالت برعکس پروفیلاکسی میباشد . آنافیلاکسی را بسهولت میتوان در خوکچه هندی نشان داد ، بدین ترتیب که اگر پادگن ویـژه به آن تزریق گردد و ۱۰ تا ۱۴ روزبعدمجددا "در معرض‌همان پادگن قرار گیرد دچار حالتی میگردد که اصطلاحا "شوک آنافیلاکتیک نامیده میشود . نشانگانی که در حیوان بواسطه پدیده فـوق تولیدمیشودعبارتست از سختی در تنفس‌وتند شدن‌نبض، که عدم‌توانائی‌درتنفس بسرعت حیوان را تلف مینماید . تنگی نفس در حیوان بواسطه انقباض شدید عضلات صاف برونشیولها میباشدو در اثراین عمل دهانه لوله های‌هوائی تنگ شده وبه سختی هوا بداخل آنها نفوذ کرده و بااشکال فراوانتری‌ازآنها خارج میشود . یکی‌دیگراز اثرات‌آنافیلاکسی اتساع‌مویرگهابا دیواره نازک بوده که حاصل آن‌خروج‌پلاسما ازآنها به محیط‌اطراف میباشد . درانسان بواسطه حالت‌فوق ممکن‌است طاولهائی‌با محتویات پلاسمادربافت همبند شل‌و درست زیر اپی‌تلیوم پوست تولید گردد که به آن‌اصطلاحا " کهیر گفته میشود . حوالی سال ۱۹۱۰ برخی از پژوهندگان نشان‌دادند که کلیه اعمال آنافیلاکسی‌را می‌توان‌در خوکچه هندی ، توسط ماده ای که در همان مواقع کشف شده بود و هیستامین نامیده میشد تولید نمود (۸ و ۹) .

در ماست سلها آنزیمهائی وجود دارند کـه میتوانند هیستامین‌راازماده پیشتازآن ، یعنی‌هیستیدین ، سنتزنمایند . ماست سلها علاوه برهیستامین‌مواد دیگری‌نیز از خودترشح مینمایند :

یکی‌از این‌مواد که دارای خواصی شبیه به هیستامین میباشد ماده واکنش آهسته آنافیلاکسی slow-Reacting

substance of Anaphylaxis (SRS-A) میباشد که در حال حاضر به آن لکوترین نیز گفته میشود . این ماده بخلاف هیستامین که سریع الاثر میباشد پس از آزاد شدن به کندی اثر می‌کند ، ولی مدت عملش ، در مقایسه با هیستامین ، طولانی‌تر است . یکی از مواد مهم دیگری که توسط ماست سلها ساخته میشود ماده ایست که بطور اختصاصی سبب جلب ائوزینوفیلها میگردد ، بنابراین ، اصطلاحا "میگویند ماست سلها نسبت به ائوزینوفیلها دارای خاصیت شیمیوتاکتیک میباشند . ماده فوق که شبیه به هیستامین وهپارین در داخل ماست ـ سلها ذخیره میشود به Eosinophili Chemotactic Factor of Anaphilaxis (ECF-A) معروف میباشد . علاوه براین ماده مواد دیگری چون Neutrophil chemotactic Factor of Anaphylaxis (NcF-A) , inflamatory Factor of Anaphylaxis و نیز توسط ماست سلها ترشح میگردد (۱۰ و ۱۱) که بعدا "در مورد آنها بحث خواهد شد .

اثر آسم روی اعمال ششها : تغییرات مرضی که بهمراه آسم در ششها مشاهده میشود شامل افزایش مقاومت در راههای هوائی ، کاهش جریان هوای بازدم ، کاهش ظرفیت حیاتی تنفس و افزایش حجم ششها میباشد . تغییرات آناتومیکی حاصله از آسم تمام لایه های دیواره های راههای هوائی را فرامیگیرد و بهمراه خود تغییرات پاتولوژیکی ـ نظیر برو ـ نکواسپاسم وادم مخاطی ، آنفیلتراسیون سلولی ، ترشح موکوس ، تورق سلولهای اپی‌تلیال سطحی ، ضخیم شدن غشاء قاعده‌ای و بالاخره هیپرپلازی گوبلت سلها ـ را سبب میشود (۱۲) . درزیر هریک از تغییرات پاتولوژیک بطور خلاصه مورد بحث قرار میگیرد .

برونکواسپاسم : کلیه واسطه‌هائی که از ماست سلها ناشی میشود میتوانند عضلات صاف برونشولها را منقبض نمایند . مهمترین این واسطه ها عبارتند از :

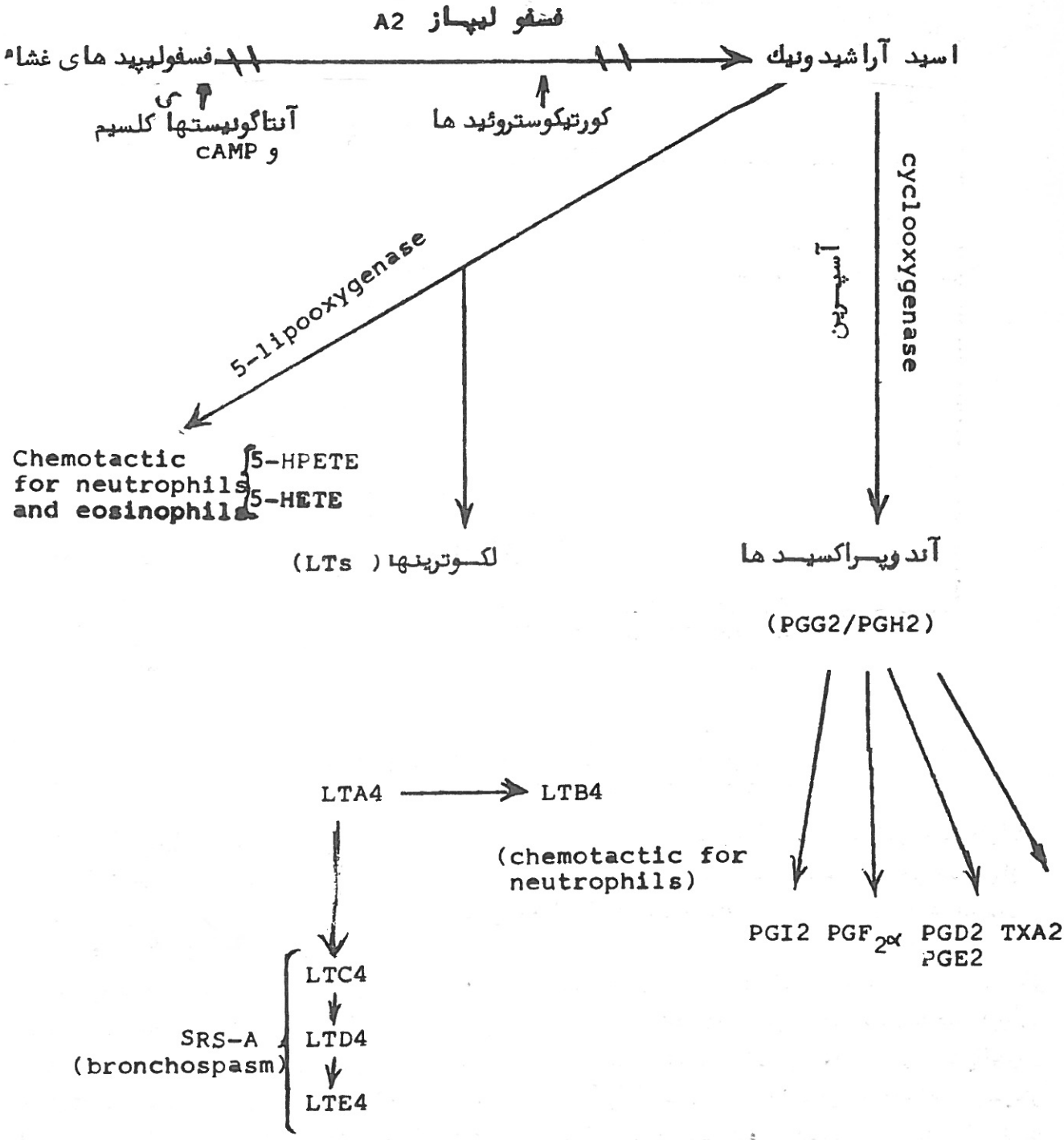
۱ ـ هیستامین : دو نوع گیرنده (رسپتور) سلولی برای هیستامین وجود دارد که به H_1 رسپتورها و H_2 رسپتورها مشهور میباشند . هیستامین پس از آزاد شدن از ماست سلها از طریق تحریک رسپتورهای H_1 موجود در عضلات صاف راههای هوائی سبب انقباض آنها میشود . هیستامین علاوه براینکه مستقیما "روی عضلات صاف اثر میگذارد (۱۴ و ۱۳) گاهی مواقع با واسطه عصب واگ باعث انقباض این عضلات میگردد . اختصاصی بودن رسپتورهای H_1 را در پاسخ به اثر هیستامین میتوان با بلوکه نمودن آنها توسط آنتاگونیستهای مربوطه نشان داد (۱۵) . درصورتیکه بلوکه نمودن رسپتورهای H_2 هیچگونه وقفه‌ای در اثر انقباضی هیستامین روی راههای هوائی بهمراه نخواهد داشت . حال چرا داروهای آنتی ـ هیستامینیک بلوک‌کننده رسپتورهای H_1 نمیتوانند بطور کامل نشانگان آسم را کاهش دهند ، اینگونه میتوان توجیه نمود : ازمطالعات انجام شده در آزمایشگاه (in vitro) مشاهده گردیده که مقدار هیستامین لازم جهت ایجاد آنافیلاکسی بیش از $Io/\mu m$ میباشد و برای اینکه از نشانگان تنفسی ، ناشی از این مقدار جلوگیری بعمل آید از آنتاگونیست های H_1 رسپتورها ـ بهمین میزان $Io/\mu m$ ـ نیاز میباشد . بنظر میرسد که پس از مصرف داروهای آنتی هیستامینیک سطح خونی $Io/\mu m$ تامین نمی‌شود . بنابراین گمان میرود که علت عدم کارآئی داروهای بلوک‌کننده رسپتورهای H_1 در برطرف کردن کامل نشانگان آسم شاید بواسطه بلوک ناقص این رسپتورها ـ که حاصل استعمال مقدار ناکافی داروهاست ـ می‌باشد .

۲ ـ پروستاگلاندینها : هرگاه سلولهای بدن تحت اثر استرسها قرار گیرند فسفولیپیدهای غشاء آنها بواسطه آنزیم فسفولیپید های A_2 به اسیدآراشیدونیک تبدیل میشوند (ازاین عمل میتوان بوسیله کورتن‌ها جلوگیری نمود) . اسید آراشیدونیک تحت تاثیر دو راه آنزیمی قرار می‌گیرد ' یکی " سیکلواکسیژناز " که دراینصورت به انواع پروستاگلاندینها و ترومبوکسان تبدیل میشود (ازعمل آنزیم سیکلواکسیژناز ، میتوان بوسیله آسپرین و سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی جلوگیری بعمل آورد) ؛ دیگر آنزیم لیپواکسیژناز میباشد که اسید آراشیدونیک را به لکوترین‌ها تبدیل می‌نماید (شکل شماره ۴) .

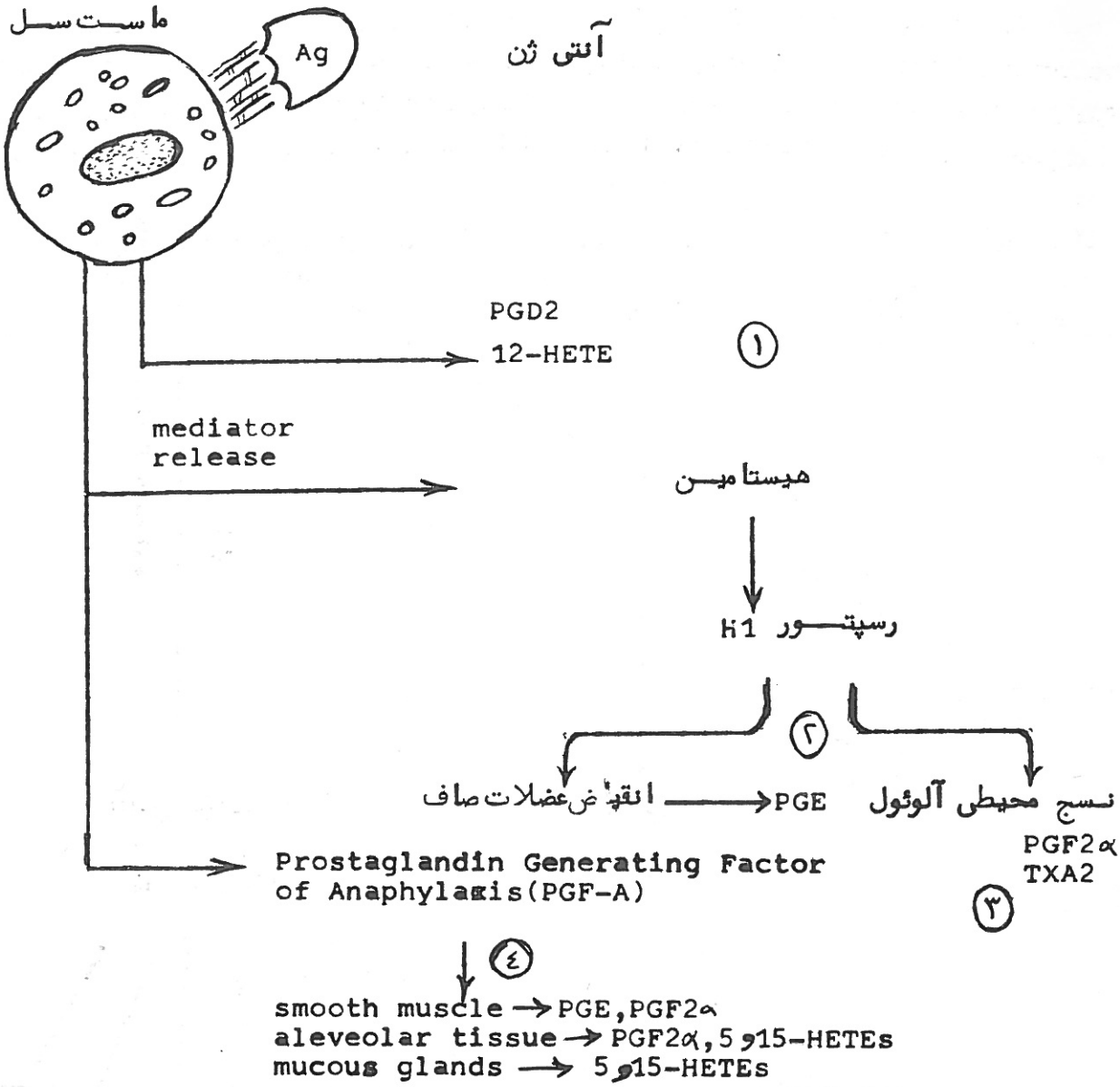
بهنگام آنافیلاکسی در شش ها انواع گوناگون پروستا ـ گلاندینها نظیر PGE_1 و PGD_2 ، $PGF_2\alpha$ ـ که دارای خاصیت برونکواسپاسم میباشند ـ و PGE_2 و PGI_2 ـ که دارای خاصیت برونکودیلاتوری بوده ـ تولید می‌شوند . علاوه بر پروستاگلاندینها در راه سیکلواکسیژناز ماده ای دیگر بنام TXA_2 از اسید آراشیدونیک تولید گشته که دارای خاصیت برونکواسپاسمی میباشد . درپاسخ به واکنشهای آلرژیک پروستاگلاندینها از منابع مختلفی تامین میگردند (شکل شماره ۵)

دراثنای آنافیلاکسی ، هیستامین تولید شده از طریق تحریک رسپتورهای H_1 مسئول سنتز حدود ۵۰ درصد پرو ـ ستاگلاندینها میباشد (۱۷) . در اثر انقباضات حاصله از اثر هیستامین روی عضلات صاف مجاری هوائی مقادیری پروستا ـ گلاندین تولید میشود و انقباضات عضلات صاف مجاری تنفسی

به هردلیلی‌که باشندبا افزایش تولیدپروستاگلاندینها همراه هستند . همچنین هیستامین سبب تحریک بافت آلوئلهای محیطی گشته آنها را وادار به تولید $PGF_{2\alpha}$ و TXA_2 مینماید (شکل شماره ۵) . اخیرا "بهنگام آنافیلاکسی ازششها ماده ای جدانموده اند که میتواند سنتز پروستاگلاندینها را تحریک کند .این‌ماده به عامل تولیدکننده پروستاگلاندینها بهنگام آنافیلاکسی (Prostaglandin Generating Fcator of Anaphylaxis یا PGF-A معروف‌میباشد (۱۸)واین‌ماده تولید $PGF_{2\alpha}$ و TXB_2 ،PGE را توسط پارانشیم ششها تحریک‌می‌کند .



شکل شماره (۴) : سنتزپروستاگلاندینها ولکوترینهااز اسید آراشیدونیک در راه سیکلواکسیژناز و لیپو اکسیژناز



شکل شماره (۵): مکانیسم تولید پروستاگلاندینها از شش انسان در اثنای واکنشهای آلرژیک ، در اثنای واکنشهای آنافیلاکتیک پروستاگلاندینها و سایرمشتقات اسید آراشیدونیک حداقل از چهار منبع فراهم میشوند: ۱ــ بطور مستقیم از ماست سلها ؛ ۲ــ در اثر انقباضات عضلات صاف ؛ ۳ــ بواسطه پاسخ آلوئلها به هیستامین ؛ ۴ــ در نتیجه پاسخ پارانشیم به PGF - A (۱۲).

۳ــ محصولات راه لیپواکسیژناز اسید آراشیدونیک: درگذشته ماده بیولوژیک فعالی را ،که هنگام واکنشهای آنافیلاکسی در ششها پدیدار میگردید وانقباض مجاری هوائی را سبب میشد ، SRS-A مینامیدند .ولی هم اکنون مشخص گردیده که این ماده چیزی جزمخلوطی ازلکوترینهای E,D,C نمی باشد (۱۹) .اسیدآراشیدونیک هنگامیکه تحت اثر لیپواکسیژناز قرار میگیرد ابتدا به (5-hydroperoxy-6,8,11,14-eicosatetraenic acid) 6- HPETE ،که دارای خاصیت شیمیوتاکسی برای نتروفیلها وائوزینوفیلها میباشد ، تبدیل میشود (شکل شماره ۴) . سپس ماده فوق الذکر طبق شکل شماره (۴) به لکوترین ها تبدیل میگردد . ازمیان لکوترینها ، لکوترین C4 ومتابولیتهای آن ــ یعنی لکوترین D4 و E4 ــ در رابطه با آسم از اهمیت خاصی برخوردار میباشند . مطالعات انجام شده در انسان نشان داده است که LTC4 و LTD4 ۱۰۰۰ مرتبه ازهیستامین و ۵۰۰ مرتبه از PGF2α درتولید انقباض عضلات صاف برونشها قویتر است (۲۰) . مشخص گردیده است که لکوترین ها ــ در مقایسه

بامجاری‌بزرگ هوائی ــ دارای‌اثربارزتری روی مجاری‌کوچک هوائی و نسوج محیطی ششها می‌باشند . وقفه دهنده هـای آنزیم سیکلواکسیژناز نظیر آسپرین ایندومتاسین ممکن‌است که باتغییرجهت تجزیه اسیدآراشیدونیک برمیزان‌محصولات راه لیپواکسیژناز (نظیرلکوترینها) بیفزاید و باعث انقباض هرچه بیشتر عضلات صاف راههای هوائی گردند .

باتوجه به توجیه فوق شاید بتوان دلیلی قانع کننده برای‌بیماریزائی‌عدم تحمل‌نسبت‌به‌آسپیرین (aspirin intolerance) ،که دربعضی‌از افراد مشاهده‌میشود ، ارائه داد .

فرضیه ای‌اخیرا "پیشنهاد گردیده (۱۸) مبنی براینکه عدم تحمل‌نسبت به آسپیرین بستگی به ارتباط پروستاگلاندینها ولکوترینها دارد : بدین معنی که امکانا "دربرخی از افراد حساس به آسپیرین ، پس از مصرف داروی فوق و وقفه آنزیم سیکلواکسیژناز ــ که حاصل آن میباشد ــ راه برای فعالیت آنزیم لیپواکسیژناز بازترگشته و مقدار زیادتری از اسید ــ آراشیدونیک‌به‌محصولات‌راه‌لیپواکسیژناز (لکوترینها) تبدیل میشوند (شکل‌شماره۴) .این‌فرضیه‌دارای‌مخالفین و موافقینی میباشد :

درمخالفت‌با این نظریه اخیرا "برخی‌ازمحققین (۲۱) نشان دادند که استعمال بنوکساپروفن (benoxaprofen) که وقفه دهنده آنزیم‌لیپواکسیژنازمیباشداز اثرات برونکو ــ اسپاستیک آسپیرین‌جلوگیری نمی نماید . این پژوهندگان‌بر این‌باورندکه لکوترینها ، هنگام‌استعمال آسپیرین ، تنهاعامل تولیدانقباض مجاری هوائی نمی‌باشند و احتمالا "مکانیسم دیگری وجود دارد . البته فرضیه افزایش محصولات لیپو ــ اکسیژناز ، بهنگام‌استعمال‌آسپیرین ، دارای طرفداران‌بسیاری است بطوریکه همین اواخر عده ای از محققین نشان دادند که‌باوقفه آنزیم‌سیکلواکسیژنازتوسط ایندومتاسین‌برحساسیت پارانشیم ششهادرمواجهه باآنتی‌ژنها افزوده میگردد . ودر مجاری هوائی انقباضات شدیدتری مشاهده میشود (۲۲) .

مطالعاتی‌که اخیرا "درافرادسالم صورت‌پذیرفته نشان داده‌است‌که تنفس لکوترینهایC و D. به‌میزان۳۰ درصد ازظرفیت‌حیاتی‌ششهامی‌کاهد . LTC و LTD درمقایسه با هیستامین در کاهش ظرفیت حیاتی تنفس ۳۸۰۰ مرتبه قویتر میباشد . مطالعات فوق حاکی از این واقعیت است‌که لکوترینهای C و D ازقویترین‌برونکواسپاسمهائی‌هستند که تاکنون‌گزارش گردیده‌اند .درمطالعه‌ایکه اخیرا "توسط دالن وهمکاران‌ازسوئد (۲۳) صورت پذیرفته نشان‌داده‌شده‌است‌که شش افرادآسماتیک در مقابل آلرژیها از خود مقادیرفراوان لکوترین‌های C4 ، D4 و E4 آزادمینمایدکه همگی‌عضلات صاف مجاری هوائی را بشدت منقبض مینماید . از میان لکوترین‌ها LTC4 ، LTD4 باقدرت‌بیشتری‌عضلات‌صاف نای را منقبض میکند (۲۴) . همچنین FPL ــ 55712 که بلوکه کننده سنتز لکوترینها میباشد باشدت بیشتری (۲تا۳مرتبه) ــدرمقایسه با LTC4 وLTD4 ــ لکوترین E4 ــ رابلوکه می‌کند . علاوه‌برتولیداسپاسم درعضلات‌صاف برونشیولها ،لکوترین‌هامی‌توانند عضلات صاف عروق رانیز منقبض نمایند که حاصل آن‌خروج اکسودا ازمویرگها میباشد (۲۵) . لکوترینهای C4 ، D4وE4 با غلظتی برابر۱۰ تا ۱۰۰ نانو گرم بشدت عـروق کرونـری را منقبض مـی‌کنند (۲۶ و۲۷) . این انقباض به آزاد کردن TXA2 مربوط نبوده بلکه در رابطه با فعال شدن رسپتورهای اختصاصی لکوترینهـای حساس بـه کلسیم میباشد . این اثر انقباض لکوترینها می‌توانـد در بیماریزائی ایسکمی‌های قلبی موثر باشد .

۴ ــ کنینهاKinins : اخیرا "نشان داده شده است کـه ماست سلهـای انسان حـاوی یک آنـزیـم کنینـوژنـاز (Kininogenase)میباشندکه موقع‌آنافیلاکسی‌آزاد گردیده و محصولات کنینی‌تولید می‌نماید که ممکن است با واسطه IgE علائم آسم را باعث‌شود (۲۸) .

کنین‌هاسبب انقباضات عضلات صاف ، افزایش نفوذ پذیری عروق‌وتحریک‌عروق‌وتحریک‌تولیدپروستاگلاندینهامیگردند : هرگاه‌کنین‌هاتوسط افرادآسماتیک‌تنفس شوندتولیدبرونکو ــ اسپاسم می نمایند و همچنین توانسته اند آنها را از سـرم بیمار مبتلا به حمله آسم جدا کنند .

ادم مخاطی (Mucosal edema) : ادم راههـای هوائی‌دربیماری آسم ، بواسطه افزایش نفوذ پذیری‌مویرگها توام‌با نشت پروتئینهای سرم خون به سلولهای‌انترسیسیل میباشد . هیستامین ، پروستاگـلاندینها ، ـرادیکنین و لکوترین‌های C ، D و E همگی‌قادرندکه نفوذپذیری عروق موئینه را افزایش‌دهند .برای‌اینکه بطورفارماکولوژیک وکامل جلوی افزایش نفوذ پذیری عروق ــ بهنگام آلرژی ــ گرفته شودبایدرسپتورهای‌هیستامین‌ونیزمتابولیسم اسیدآراشیدو ــ نیک تواما "بلوکه گردند .

ارتشاح‌سلولی (cellular infiltrates) : مخاط بیمارانی‌که در اثر آسم جان خودرا از دست داده‌اند

حاوی انفیلتراسیون سلولی بوده و شامل : ائوزینوفیلها ، نتروفیلها ، ماکروفاژها ، منوسیت‌ها و پلاسما ـ سلهامیباشند (۱۲) . عده ای از مدیاتورها قادرند سلولهای مهاجررا بسوی مناطقی که تخلیه ماست سلها اتفاق می افتد جلب نمایند . موادی که از ماست‌سلها ـ به غیر از هیستامین که‌مهمترین‌آنهابوده ـ آزادمیگردندشامل Ncf,Ecf-A و متابولیتهای لکوترینی میباشند . Ncf,Ecf-A به ترتیب مسئول انفیلتراسیون ائوزینوفیلهاونوترو ـ فیلهادرمخاط بیماران‌آسماتیک‌می‌باشند . علاوه برواسطه‌های فوق ، ماست سلها قدرت تولید ماده ای دیگر تحت نام Inflamatory Factor of Anaphylaxis یا If-A رادارابوده‌که‌میتوانندسبب‌انفیلتراسیون‌سلولی تا ۲۴ ساعت پس‌ازتخلیه ماست سلهادراثرعوامل‌آنتی‌ژنیک گردد (۲۹) . این انفیلتراسیون تاخیری ممکن‌است ۴ تا ۸و یاحتی ۲۴ ساعت پس ازتحریک برونشها توسط پادگنهامنجر به انسداد مجاری هوائی شود .

ترشح‌موکوس (Mucus Secretion) : درآزمایش ریه افراد مبتلا به اشکال مهلک آسم همواره مشاهده گردیده است که مجاری هوائی بطور قابل توجهی توسط ترشحات موکوسی محدودگردیده‌اند . واکنشهای‌آلرژیک(allergic pulmonary reaction) منجر به افزایش‌ترشح موکوس وانقباضات راههای هوائی میشوند . توام بودن واکنشهای آلرژیک تنفسی با افزایش ترشح موکوس این‌مساله را مطرح میکند که احتمالا "واکنشهای ازدیادحساسیت سریع (immediate hypersensitivity reactions)منجربه‌ساختن‌وآزادشدن‌موکوس‌میگردند . شل‌هامروهمکاران (۳۰) وماروم‌وهمکاران (۳۱) طی مطالعه ای قدرت واسطه های آنافیلاکسی را تولید موکوس بررسی نموده ونشان‌داده‌اندکه هیستامین غلظتی‌در حد میکرمول ازطریق‌تحریک رسپتورهای H_2 ترشح موکوس‌را افزایش میدهند . پروستاگلاندینهای $F_{2\alpha}$ و E1,I2,D2,A2 بمقدار ۱ تا ۱۰۰ میکرمول بطورقابل توجهی برترشح موکوس ازمجاری هوائی میافزایند ، درصورتیکه PGE_2 با غلظتی برابر ۱ % تا ۱ میکرمول‌بشکل چشمگیری‌ترشح موکوس راکاهش میدهد . SRS-A که بهنگام واکنشهای آلرژیک بمیزان ۵۰۰ تا ۵۰۰۰ واحددر هرگرم ازششها ساخته میشودوترکیبی است از LTc4 و متابولیتهایش ـ یعنی LTD_4 و LTE4 ـ با غلظتهائی در حد پیکوگرم درهرمیلی‌لیتر ، قدرت تحریک ترشح موکوس‌را دارا میباشد (۱۲) . از بحث فوق میتوان چنین نتیجه گرفت که اکثرواسطه های سنترشده توسط ماست سلها قادر به تحریک ترشح موکوس بوده و بنظر میرسدکه موقع‌واکنشهای‌آلرژیک سبب تحریک‌ترشح ماده فوق درمحرای‌تنفسی‌گردند . درحه‌قدرت‌واسطه‌های آنافیلاکسی ، مترشحه از ماست سلها ، در تحریک ترشح موکوس به ترتیب ذیل میباشد :

LTD4 (pg/ml) ≥ LTC4 (Pg/ml) > PGF2α= PGD2=PGI2=PGEL=PGA2 (μm) Histamine H2 Stimulation (μm) (12).

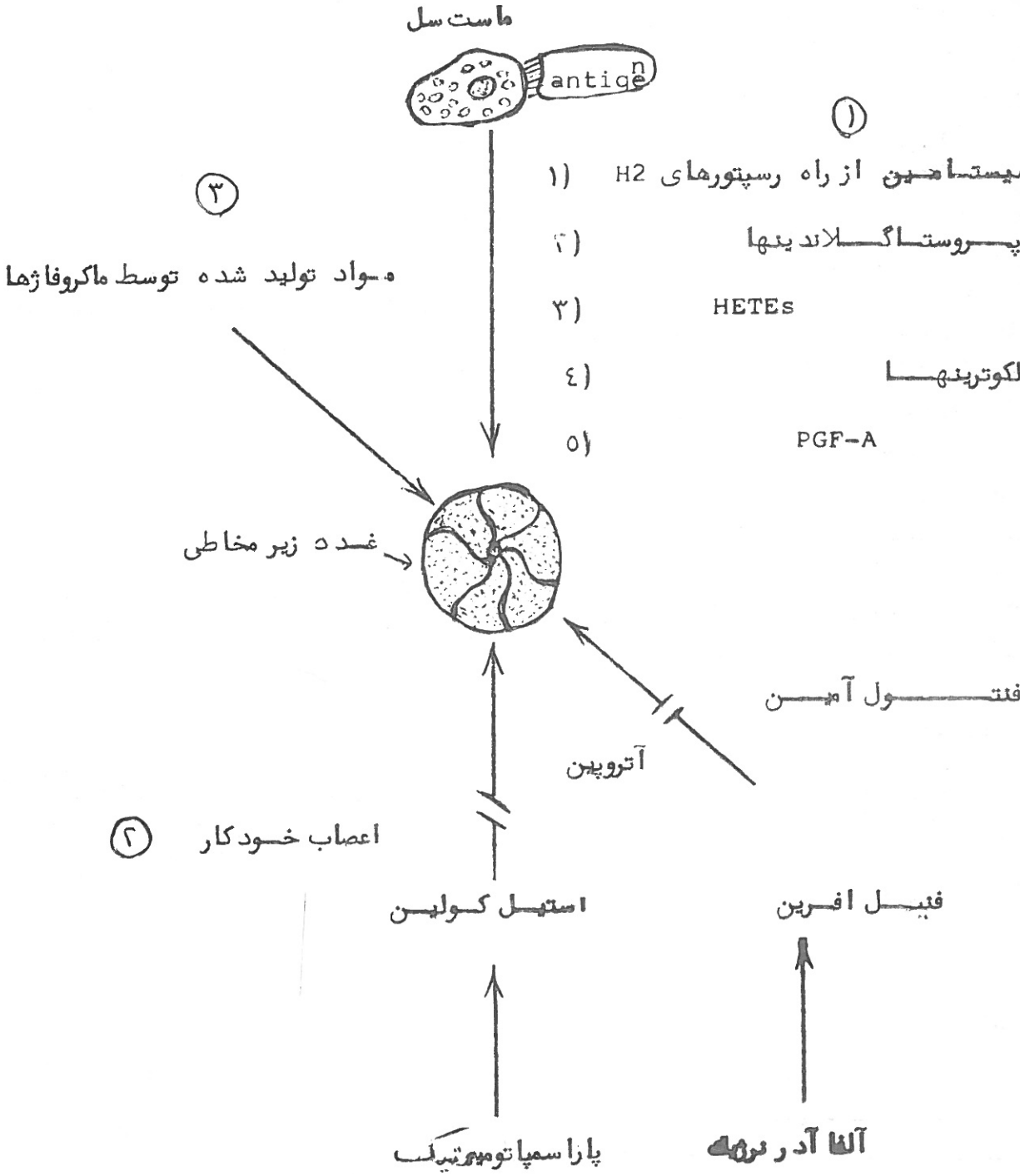
Pg=

اخیرا "جانسون و همکاران (۳۲) نشان دادند که LTC4 درنزدیکی غدد زیر مخاطی نای آزاد میشود و با اثرروی غدد مذکور بر ترشح بشدت میافزاید . عمل فوق با واسطهٔ رفلکس عصبی‌صورت نگرفته واثری‌موضعی میباشد : بطوریکه این‌افزایش ترشح پس ازقطع اعصاب نای دستخوش تغییراتی نمی‌شود . ولی داروهائی نظیر آتروپین ، FPL55712 وهگزومتونیوم جلوی‌آنرابلوکه‌می‌نمایند . نتیجه‌گرفته میشودکه‌افزایش‌ترشح غدد مخاطی‌توسط LTC4 از راه رفلکس عصبی‌نبوده بلکه بواسطه گانگلیونهای‌موضعی صورت می‌پذیرد ، بطوریکه‌بلوک آنها از عمل فوق جلوگیری می‌کند . منبع اصلی ترشح موکوس در دستگاه تنفس غددزیر مخاطی‌وسلولهای‌گوبلت‌میباشندکه‌تحت تاثیرسه عامل محرک ترشحی ، یعنی مواد ساخته شده توسط ماست‌سلها ، اعصاب و عوامل آزاد شده بوسیله ماکروفاژهای موجود درآلوئلها قرار گرفته و موکوس ترشح می‌نماید (شکل شماره ۶) . رشته های اعصاب پاراسمپاتیکی غدد زیر مخاطی را عصب میدهند و با تحریک آنها باعث افزایش ترشح غدد فوق و انقباضات عضلات‌صاف مجاری‌هوائی میگردند . در بیماری آسم‌گوبلت‌سلهادچارهیپرپلازی‌میگردند . درانسان‌رشته‌های عصبی‌کولینرژیک آلفاآدرنرژیک ترشح موکوس‌را در راههای هوائی‌افزایش میدهند ، ولی‌رشته های‌بتاآدرنرژیک دررابطه با مسئله فوق بدون‌اثرمیباشند (۳۳) . درفضای‌بین‌آلوئلهای ریه تعداد زیادی ماکروفاژ وجود دارند که تصورمیشودمنشاء آنهامونوسیت‌های‌تولید شده در مغز استخوان باشد ، بدین معنی‌که ، مونوسیتهاپس از تشکیل در مغز استخوان به فضای بین‌آلوئلی‌مهاجرت نموده و درآنجا به فاگوسیت‌ها و سپس به ماکروفاژهای‌آلوئلی‌تبدیل‌میگردند (۴۶) . عمل سلولهای فوق‌بیگانه‌خواری‌بوده‌وتمام ذرات گرد وخاک و هرذره‌دیگری را که به داخل فضای‌آلوئلها نفوذ نموده اند بدام‌انداخته

و ازبین‌میبرند (شکل شماره ۷ موقعیت سلولهای فوق را در بافت ریه نشان میدهد) .

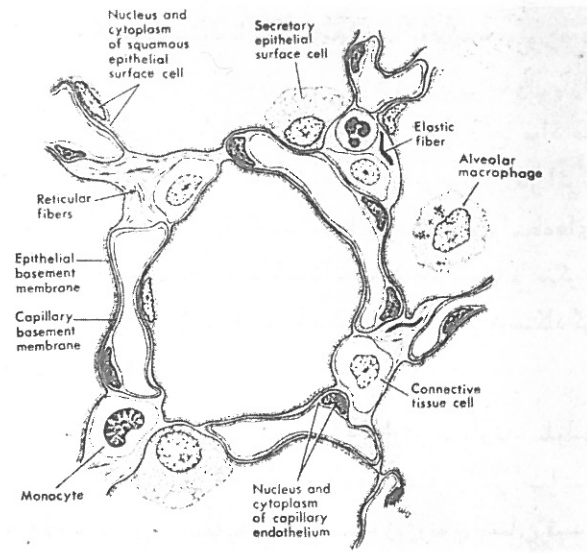
اخیرا "ماده ای با وزن مولکولی کم (۱۴۰۰دالتون) از ماکروفاژهـای آلوئلهـای ششها ، هنگام بیگانه خواری ، استخراج نموده‌اندکه قدرت ترشح موکوس رادارد (۳۱) .

این‌مولکول را عامل تـرشـح مـوکـوس تـوسط ماکـروفار Macrophage Mucus secretagogue (MMS) نام‌نهاده‌اند . این‌ماده‌لیپیدیاپروستاگلاندین نبوده و هنگام التهاب ریه تولید گشته و ترشـح موکوس را تحریک می‌نماید .



شکل شماره (۶) : عوامل محرک ترشح موکوس در دستگاه تنفسی :

۱ ــ واسطه های ماست سلها ، ۲ ــ واسطه هـای اعصاب خودکار ، ۳ ــ ماده ساخته شده توسط ماکروفاژهای آلوئلی (۱۲) .



شکل شماره (۷) : نموداری از ساختمان و انـواع سلولهای تشکیل دهنده دیوارهٔ بین آلوئلها . در این شکل موقعیت ماکروفاژهای آلوئلها بخوبی نشان داده شده است (۱) .

تورق اپی‌تلیوم سطحی ،ضخیم شدن غشاء قاعده‌ای وهیپرپلازی سلولهای گوبلت : در اشکال حاد آسم سلولهای اپی‌تلیوم سطحی راههای هوائی دچار تورق(desquamation) گردیده وبشکل مجتمع (Creola bodies)درترشحات خلط ظاهر میگردند . سلولهای جاکن‌شده گاه توسط سلولهای گوبلت جایگزین میشوند . مکانیسم تورق سلولی بهنگام آسم هنوز بخوبی روشن نگردیده ، ولی اخیرا" شواهدی بدست آمده است که برخی از واسطه های آنافیلاکسی ممکن است که مسئول عمل فوق باشند . تخلیـه ماست سلها از گرانولـها degranulation با تولید آنیونهای سوپراکسید همراه است . دراین حالت O_2^- ممکن است که منجربه تولید H_2O, H_2O_2 و سایر رادیکالهای مخرب گردد . این مولکولها قادرند به غشاء سلولی آسیب رسانیده و در عاری نمودن مخاط از سلولهای اپی‌تلیوم (denudation) شرکت نمایند .

آنزیمهای پرتئولتیک استخراج شده از گرانولهای ماست‌ـ سلها نیز میتوانند با اثر در روی اتصالات بین‌سلولی باعث جدا شدن سلولهای اپی‌تلیال از غشاء قاعده ای گردند .

دفاع موضعی ششها دربرابر مدیاتورهای ماست سلها : هنگام تماس آلرژنها با ماست سلها و آزاد شدن واسطه های آنها برخی از سلولهای موجود در ششها به مقابله با واسطه های فوق‌الذکر می‌پردازند ،که یکی از مهمترین این سلولهاائو ـ زینوفیلها میباشند . بطورخلاصه یادآورمیشود که ائوزینوفیلها پس ازاینکه درمغزاستخوان تشکیل گردیدندوارد خون میشوند ومدت کوتاهی درجریان خون باقی می‌مانند (نیمه عمرآنها درجریان خون ۳ تا ۸ ساعت میباشد) . سپس از خون وارد بافتها شده چند روزی در آنجا باقی مانده و کارهای مربوط به خودرا انجام میدهند .ائوزینوفیلهارابطور طبیعی میتوان در بافت همبند شل روده‌ها ، پوست و بافت همبند سطحی اعضاء تناسلی خارجی مشاهده نمود . این سلولها برخلاف نتروفیلها تمایل زیادی به عمل بیگانه خواری نداشته و از تحرک زیادی هم برخوردار نیستند . بنظرمیرسدکه ائوزینوفیلها درواکنشهای آنافیلاکتیک شرکت نمایند .این سلولهابه مقادیر فراوان درترشح بینی افراد مبتلا به پولیپ (۱۶) ،تب یونجه وخلط بیماران آسماتیک یافت میشوند . ،گمان میرود که ائو ـ زینوفیلها هماهنگ با ماست سلها در واکنشهای آنافیلاکتیک شرکت می‌نمایند ، بااین تفاوت که سلولهای فوق الذکر واکنشهای التهابی موضعی را ،که در اثر ازدیاد حساسیت پدید می‌آیند ، محدودنموده این واکنشها را کاهش میدهند . در داخل ائو ـ زینوفیلها گرانولهائی وجود دارند که حاوی آنزیم هستندو می‌توانند واسطه های شیمیائی مترشحه توسط ماست سلها را تجزیه نمایند .برای مثال SRS-A آزادشده توسط ماست‌ـ سلها بوسیله آنزیمهای آریل سولفاتاز (arylsulfatase) موجود درائوزینوفیلها تجزیه میگردد .همچنین این سلولها حاوی آنزیـم هیستامیناز بـوده که هیستامین را نیز بی‌اثر می‌نمایند . بهنگام واکنشهای آنافیلاکتیک ماده ای‌که میتواند ائوزینوفیلها را جلب نماید(ECf-A) ازماست سلها ترشح میشود . هنگامیکه ماده فوق آزاد گردید و ائوزینوفیلها وارد صحنه گردیدنداولا" درمحلی‌که هیستامین آزاد میشودتجمع نموده ،ثانیا "شروع به فاگوسیتوزگرانولهای آزاد شده توسط ماست سلها می‌کنند و به محدود نمودن واکنشهای التهابی کمک می‌نمایند .

رابطه ماست سلهای موجود دردستگاه گوارش با آلرژی :

پادگنهاوبرخی ازغذاها پس از ورود به دستگاه گوارش وتماس بامخاط گوارشی دربعضی از افراد حساس تولید آلرژی می‌کنندکه نشانگان آن از یک درد ساده تا آنافیلاکسی کامل ممکن است تغییر نماید .تماس غذاهای زیان‌آوربا قسمت ابتدائی دستگاه گوارش منجربه ادم وخارش لبها ومخاط دهان وناحیه گلومیشود (۳۴) . پس از ورود اینگونه مواد غذائی به داخل معده و روده ابتداء حالت تهوع به شخص دست‌داده وپی‌آمد آن دردهای شکمی توام با نفخ شروع شده آنگاه استفراغ و

اسهال عارض میگردد. گاهی مواقع پس از مصرف اینگونه مواد غذائی سریعا "یک واکنش آنافیلاکتیک پدید می‌آید، بطوریکه عده ای از پژوهندگان بر این باورند که پادگنهای آلرژی زای موجود در مواد غذائی حتی میتوانند از مخاط دهان جذب گردند. دربعضی از موارد واکنش آنافیلاکتیک چندساعتی پس از صرف غذا عارض میشود که در اینصورت تصور میشود پادگنهای آلرژی زا از مخاط معده و یا روده جذب گردیده اند. علاوه بر اعضائی که بهنگام واکنشهای آنافیلاکتیک سیستمیک تحت تاثیرقرار میگیرندبرخی‌ازاعضاء دیگرنسبت به آلرژنهای‌غذائی‌پاسخی‌سریع و بارزتر از خود نشان‌میدهند. برای‌مثال، نشانگان‌حاصله‌ازواکنشهای‌آلرژیک غذائی‌در پوست بصورت کهیر و آنژیوادم و در ششهابشکل آسم و در قسمت فوقانی دستگاه تنفسی بصورت آب ریزش‌از بینی تظاهر مینماید، (۳۵).

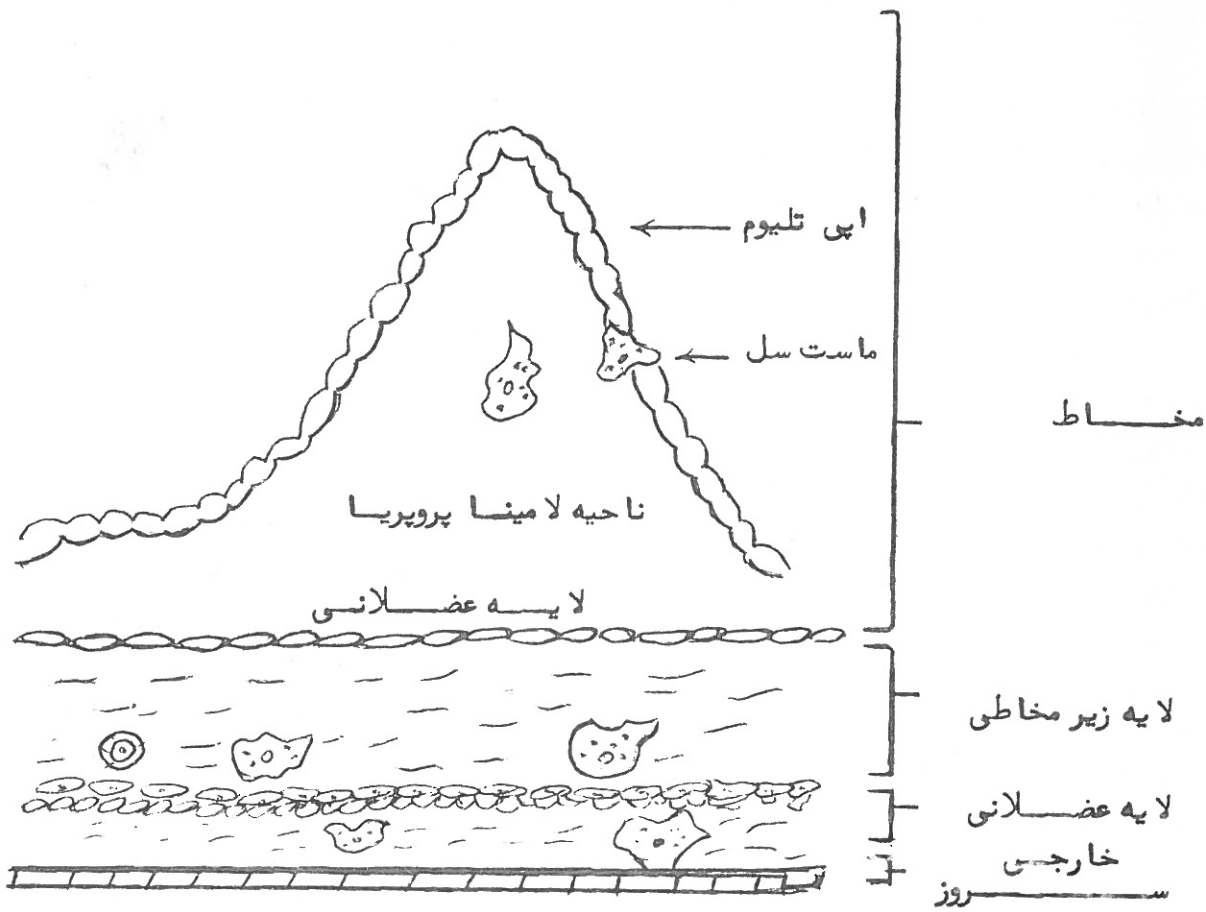
کار دستگاه گوارش اصولا "هضم مواد غذائی است و قاعدتا "کلیه پادگنهائی‌که به این‌قسمت‌واردمیشوندبایستی کاملا "هضم‌گشته وغیر فعال شوند، بطوریکه نتوانندبجریان خون راه پیدا نمایند. علیرغم حالت‌فوق، شواهد عملی و کلینیکی متعددی وجود دارند که حاکی از این واقعیت اند که همواره برخی‌از مولکولهای بزرگ میتوانند از مخاط‌روده عبورنمایند (۳۶). مقدار این مواد آنقدر نیست که بتوان گفت از نظر غذائی حائز اهمیت میباشند ولی درحدی‌است که میتوانندازنظربیولوژیک برخی‌از واکنشهارا باعث‌شوند. بنابراین‌میتوان‌گفت که درحالت عادی، روده میتواندبرخی ازپادگنهای‌غذائی‌وحتی‌باکتریهارا جذب نموده و به جریان خون بفرستد (دراین مقاله از چگونگی عبور پادگنها از سددفاعی‌روده، بدلیل طولانی شدن بحث، صحبتی‌بمیان نخواهدآمدوازخواننده دعوت‌میشودبه رفرانس شماره (۳۶) نوشته پرفسور واکر استاد دانشگاه هاروارد مراجعه نماید).

مکانیسم‌واکنش‌های‌ایمونولوژیک نسبت‌به آلرژن‌های‌غذائی:

شواهد عدیده ای وجود دارد مبنی بر اینکه‌پادگنهای موادغذائی‌پس از جذب منجر به تولید تیپ I آنافیلاکسی میشوند. توضیحا "متذکرمیشود که دراین تیپ واکنش پادگن سبب‌تحریک‌تولیدپادتنی‌میگرددکه اصطلاحا reagenic antibodyنامیده میشود. این پادتن در انسان، سگ، موش، و خرگوش IgE و در خوکچه هندی IgA میباشد. در حالت عادی فقط مقدار بسیار ناچیزی IgE بطورآزاد در جریان خون وجود دارد و قسمت اعظم این ماده پس از تولیدبه غشاءخارجی‌ماست سلها و بازوفیلها متصل میشود. هرگاه اینگونه سلولها با آلرژنها و یا پادگنهای ویژه تماس برقرارنمایندراثرواکنش بین IgE و پادگن سلول پاره‌گشته مواد داخلی خود را آزاد می‌نماید. پس از بلع مواد غذائی زیان‌آور و برخی از پادگنها توسط افراد حساس در اثر تماس مخاط‌گوارشی‌با آنها ماست سلها پاره گشته و واسطه‌های‌خود را آزادنموده منجر به واکنش آنافیلاکتیک تیپ I میگردند. شکل شماره (۸) موقعیت ماست سلهـا را در دستگاه گوارش نشان میدهد.

سلولهائی‌که IgE را دردستگاه گوارش میسازند سلولهای لنفاوی موجود در گره های لنفاوی ناحیه مزانتر میباشند. علاوه براین پلاسماسلها در قسمت ژوژونوم انسان قدرت سنتز IgE را دارامیباشند (۳۷). سلولهای‌حاوی IgE حدود۲ درصدکل سلولهای مولد ایمونوگلوبولین رادرمعده ، روده باریک، خون و مخاط‌رکتوم افرادبالغ شامل میشود (۳۸).

شواهدزیادی‌وجود داردکه‌شرکت IgE وماست‌سلها را درآلرژی‌های‌غذائی‌تائیدمی‌کند. عده ای از پژوهندگان معتقدهستندکه ماست‌سلهاعلاوه برپاسخ به IgE میتوانند به کمپلمانهای حاصله از آنافیلاتوکسین‌ها، نظیر C3a و C5a ، واکنش‌نشان‌داده وتخلیه گردند. واسطه هائیکه ازماست‌سلهاتخلیه‌گردیدندباعث تغییراتی در نفوذپذیری عروق‌دستگاه‌گوارش، تحریک‌ترشح موکوس، افزایش‌انقباضات عضلات صاف روده و معده و تحریک رشته های عصبی مولد درد و تجمع سلولهای التهابی میگردند. تغییرات فوق که پس از ورود برخی از مواد غذائی به دستگاه گوارش ایجاد میشود ممکن است که با تظاهرات کلینیکی همراه باشند. همانگونه که قبلا "هم‌گفته شدورودا ینگونه موادغذائی‌بدوا " در ناحیه دهانی ـ حلقی منجر به ادم و خارش سریع لبها ، مخاط دهان و حلق میگردد. حال هرگاه این‌مواد غذائی به معده راه پیدا نموده به روده بروند منجر به استفراغ، کرامپهای‌شکمی، درد، نفخ شکم و اسهال میشوند. بهترین راه برای‌پیشگیری‌از آلرژنهای‌غذائی‌مصرف نکردن غذاهای زیان‌آورمیباشند. اگرغذای آلرژی زا مصرف گردیدونشانگان بیماری‌راباعث شدبایدبه درمان علامتی نظیرتجویزآنتی‌ـ هیستامین‌مبادرت نمود. دربرخی از موارد یا بواسطه تعدد غذاهای‌آلرژی‌زا(multiple food allergies) و یابدلیل اینکه اینگونه غذاهای آلرژی‌زا بوسیله سایرمواد غذائی پوشیده میشوند برای بیمار امکان پذیر نیست که از خوردن‌اینگونه غذاهاخودداری‌نماید. دراین‌حالت بهترین



شکل شماره (۸) : موقعیت ماست سلها در دستگاه گوارش (۳۵).

راه پیشگیری از بیماری میباشد :

بدین معنی که این بیماران همواره بایستی از داروهائی نظیر کرومولین (cromolyn) و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی استفاده نمایند. کرومولین از آزادشدن واسطه‌های ماست سلها جلوگیری بعمل میآورد، ولی بعضی از مواقع برونکو-اسپاسمهائی که توسط غذاهای آلرژیزا در افراد حساس تولید میشوند توسط این دارو قطع نمی‌گردند. علت این امر هنوز بخوبی معلوم نشده است (۳۶).

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی با اثر وقفه ای روی سنتز پروستاگلاندینها از آزادشدن این مواد در دستگاه گوارش جلوگیری بعمل میآورند (برخی از انواع پروستاگلاندینها سمپتوم‌های آلرژیزا تولید می‌نمایند).

یکی دیگر از اختلالاتی که در اثر آزادشدن واسطه‌های ماست سلها در دستگاه گوارش پدید میآید زخمهای گوارشی میباشد (۴۰). دراین رابطه مشاهده گردیده که در مخاط معده افراد مبتلا به بعضی از انواع گاستریت‌ها مقادیر فراوانی سلولهای مولد IgE وجود دارد (۴۱).

براین اساس گمان میشود که واکنش ازدیاد حساسیت تیپ بتواند در دستگاه گوارش به وقوع پیوندد. بنابراین شاید بتوان گفت که زخمهای دستگاه گوارش درنتیجه یک واکنش آنافیلاکتیک صورت می‌گیرد. براین اساس شواهدی موجود است که برخی از انواع گاستریت‌ها در افراد مبتلا به آسم و اگزما به مراتب بیشتر از سایر افراد میباشد (۴۲). گمان میرود که دراثر واکنشهای آنافیلاکسی ایجاد شده در دستگاه گوارش تغییراتی در بافت مخاطی پدید آمده و برحساسیت آن نسبت به اسیدوپپسین افزوده میگردد. براساس این فرضیه آلرژنهای غذائی ازطریق تحریک سنتز IgE در دستگاه گوارشی سبب آزادشدن هیستامین، لکوترینها وسروتونین و... ازماست-سلها میگردند. موادفوق هریک بنحوی درروی مخاط اثرگذاشته و مستقیما" و یا بشکل غیرمستقیم تولیدزخم می‌نماید.

میتوان توسط دی سدیم کروموگلیکت (disodium cromoglycate)، که قدرت تثبیت ماست سلها را دارا میباشد، و سایمتیدین، که یک H2 بلوک است از ایجادزخم جلوگیری بعمل آورد (۴۳). شواهدی در دست است (۴۱) که نشان میدهد واکنش آنافیلاکسی در دستگاه گوارش ممکن است که از طریق افزایش میزان تعویض سلولهای اپی تلیال (epithelial cell turn over) سبب ایجاد زخم در دستگاه گوارش شود. بنظر میرسد که هیستامین آزاد شده ازماست‌سلها عامل اصلی افزایش تعویض سلولها میباشد، چرا که این ماده میتواند عمل میتوز را درسلولهای اپی‌تلیال ژوژونوم موش افزایش دهد (۴۴). از این اثر میتوان بوسیلهٔ متی‌آمیدکه یک وقفه‌دهنده رسپتورهای H2 میباشدجلوگیری بعمل آورد. بنابراین تصور میشود که هیستامین پس از آزاد شدن از ماست‌سلها دراثرواکنشهای آنافیلاکسی از طریق تشدید تعویض سلولهای اپی‌تلیال دستگاه گوارش درآن تولید زخم می‌نماید.

رابطه آلرژی‌غذائی‌واختلالات تنفسی : یکی از مهمترین تظاهرات آلرژیهای‌غذائی در افراد حساس ریزش مزمن‌بینی (chronic rhinitis) میباشد (۴۵). حالت‌فوق ممکن است که به تنهائی و یا توام با سایر اختلالات تنفسی بروز نماید. مشاهده شده است که گاهی مواقع پس‌از مصرف شیرگاو در بعضی از افراد خس خس تنفسی و انسداد قابل‌بر گشت مجاری هوائی عارض میشود (۴۵). همچنین در برخی ازاطفال زیریکسال، پی‌آمد مصرف شیر اختلالات تنفسی‌نظیر سرفه و افزایش ترشحات بینی تولید میشود. علت این امر شایدمصرف زیاده ازحدشیردرفاصله تولدتایکسالگی‌میباشد.

درافرادحساس به شیرمیزان IgE (یعنی عاملی‌که میتواند از راه پاره‌نمودن‌ماست‌سلها وبازوفیلها علائم تنفسی‌راتولید نماید) بیش‌از حد طبیعی میباشد.

علاوه‌برواکنشهای‌تیپ آنافیلاکسی، بهنگام‌آلرژیهای غذائی، گاهی‌مواقع واکنشهای تیپ III و یا حتی Iv هم بوقوع می‌پیوندد. در واکنش تیپ III بعلت فعال شدن کمپلمان در داخل دیواره روده آنافیلاتوکسینهای C3a و C5a تولیدمیگردد که میتوانندماست‌سلهارا وادار به آزاد نمودن محتویاتشان نمایند.

بطور خلاصه شواهد زیادی وجود دارد که ماست سلها رامسئول‌واکنش‌های‌سریع‌آلرژیک نسبت‌به برخی‌از موادغذائی میدانند. ماست‌سلهای‌موجود در دستگاه گوارشی پس‌ازمواجه با آلرژنهاگرانولهای‌خودرا آزادمی‌کنند. بواسطه این‌واکنش اولیه و اثر گرانولهای آزاد شده روی روده نفوذ پذیری‌این عضو نسبت به آلرژنها افزایش یافته و مقداری از آنها وارد خون‌میشوند وبه نقاط دورتر (نظیر ریه ها) رفته و درآنجا با سایر ماست سلها برخورد نموده و آنها را وادار به آزاد نمودن محتویاتشان مینمایند که حاصل آن تظاهراختلالات تنفسی‌نظیرریزش بینی، اسپاسم عضلات‌صاف‌راههای هوائی و ... میباشد. بنابراین‌نتیجه‌گرفته میشودکه ماست‌سلهای موجود در دستگاه گوارش با ماست‌سلهای موجود در سایر اعضاء میتوانند در ارتباط نزدیکی باشند. آنچه که ذکر آن ضرورت‌داردایناست که هنوز نکات مبهم فراوانی دررابطه بانقش ماست سلها درآلرژیهای تنفسی و غذائی‌وجوددارد که امید میرود آینده جوابگوی آنها باشد.

REFERENCES :

1 . Ham,A.W. and cormack,D.H (1979): Histology. 8th ed.J.b.Lippincott Company. page . 226 .

2 . Kitanura,Y;Shimada,M;Go,S;matsuda,H;Hatanaka,K. and Seki,M.(1979) J.Exp.med.150:482

3 . Steer,H.W.(1976).J.Ant.121;385.

4 . Wasserman,S.I.(1980): Environmental Health Perspectives.35:153

5 . Crowel,P.K. and Reed,N.D.(1984).Int.Archs Allergy appl.Immunol. 73:242

6 . Lindholm,S.(1959).Acta Pathol Microbiol Scand (Suppl).132:46

7 . Strobel,S;Miler,M.R.P.and Ferguson,A.(1981).J.clin Pathol 34:85

8 . Barger,G. and Dale,H.H.(1910).J.Physiol(Lond).40:38

9 . Dale,H.H. and Laidlaw,p.p. (1911).J.Physiol. (Lond). 43: 183
10 . Lewis,R.A;Goetzl,E.J;Drazen,J.M;Stoc,N .A;Austen,K.F.and Corey,E.J. (1981).J.Exp.Med.154:1243
11 . Tannenbaum, S:Oertel,H;Henderson,W and Kaliner,M.(1981).J.Immunol. 127: 1398
12 . Casale,T.B.and Marom,Z.(1983).Annals of Allergy. 51(1):2
13 . Rosenthal, R;Norman,P.S;Summer,W,R.(1977).J.Appl Physiol.42:600
14 . Dye,YU;Galant,S.P. and Gold,W.M.(1972).J.Appl physiol.32:832
15 . Casterline,C.L. and Evans,R.(1977).J.Allerg&Clin Immunol.59:420
16 . Settipane,G.A.(1983). The Amer J Med. 14th June: 102
17 . Platshon,L and Kaliner,M. (1978).J Clin Invest. 62: 1113
18 . Steel,L. and Kaliner,M. (1981).J. Biol Chem. 256: 1269
19 . Dahlen,S.E.(1983).Acta Physiol Scand, Suppl. 512
20 . Dahlen,SE:Hedqvist.P: Hammarstrom.D and Samuelsson.B (1980)

33 . Shelhamer, J.H;Marom,Z. and Kaliner,M.(1980).J.Clin Invest.66:1400
34 . Fries,J.H.(1959).Pedia Clin No Am.6:867
35 . Saavedra - Delgado,A.M. and Metcalf,D.D.(1983). Annals Of Allergy. 51(2):185
36 . Walker,W.A. and Bloch,K.J.(1983). Annals of Allergy. 51(1):240
37 . Patterson,S;Reobck.P;Platts- Mills,T.A.E. and et al. (1981). Clin Exp. Immunol. 46:301
38 . Brown, W.R; Borthistle,B.K. and Chen, S.T.(1975).Clin Exp Immunol. 20: 227
39 . Lemanske, R.F;Atkins,F.M. and Metcalf. D.D.(1983).J.Pedia.103 (3): 343
40 . Andre,F and Andre, C.(1981).am J Pathol. 102(1):133
41 . Andre,C;Moulinier,B;Andre,F. and Daniere, S.(1983).Annals of Allergy. 51(2):325
42 . Andre,C;Gillon,J;Moulinier, B,Martin,A. and Fargier,M.C.(1982) . Gut: 23:348
43 . Andre,F; Gillon,J;Andre,C. and Fournier,S. (1983).Digestion.28:108
44 . Tutton,P.J.M.(1976). Clin.exp.Pharmacol.Physiol .3:369
45 . Heiner,D.C.(1983).Annals of Allergy. 51:273
46 . Reiko,T. and Werb, Z.(1984).Am.J.Physiol. 246:C1-C9