بررسی غلظت اینترفرون- گاما، فاکتور نکروز تومور- آلفا، اینترلوکین- ۱۳ و اینترلوکین- ۴ در شیر مادر و ارتباط آن‌ها با درماتیت آتوپیک

سپیده مرادخانی[۱ و ۲]
محمدمهدی محمدی[۱ و ۲*]
حمید دانشور[۲]
نسرین بازرگان هرندی[۳]
محمدرضا بانشی[۴]

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی کرمان، کرمان، ایران.
۲- گروه ایمنی‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۴- مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نویسنده مسئول: کرمان، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، مجتمع دانشگاهی شهید باهنر، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی‌شناسی تلفن: ۰۳۴۱-۳۲۲۴۶۱۷
E-mail: mmmohamadi@razi.tums.ac.ir

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۶/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۷/۱۲

زمینه و هدف: درماتیت آتوپیک یکی از رایج‌ترین بیماری‌های پوستی مزمن، التهابی و خارش‌دار بین اطفال می‌باشد. تاثیر قطعی مواد موجود در شیر مادر در پیش‌گیری از انواع بیماری‌های التهابی (هم‌چون درماتیت آتوپیک) مورد بحث است. هدف از این مطالعه، اندازه‌گیری غلظت سایتوکین‌های اینترفرون- گاما، فاکتور نکروز تومور- آلفا، اینترلوکین- ۱۳ و اینترلوکین- ۴ در شیر مادر و رابطه‌ی آن‌ها با درماتیت آتوپیک در شیرخواران بود.

روش بررسی: نمونه‌های مورد از شیر مادران دارای شیرخوار مبتلا به درماتیت آتوپیک انتخاب گردیدند. هم‌زمان با آن نمونه‌های کنترل از شیر مادران دارای شیرخوار غیر مبتلا به درماتیت آتوپیک (یا هرگونه بیماری آلرژیک دیگر) انتخاب شدند. غلظت سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی ذکر شده موجود در شیر مادر با تکنیک الایزا اندازه‌گیری شد. اطلاعات دموگرافیک با استفاده از یک فرم جمع‌آوری اطلاعات اخذ گردید. هم‌چنین، شدت بیماری بر اساس شاخص Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) تعیین شد. ارتباط متغیرها نیز مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: بر اساس نتایج آزمون Unpaired t-test، غلظت سایتوکین‌های IFN-γ و IL-13 به‌طور معنی‌داری در گروه مورد افزایش داشت (به ترتیب P=۰/۰۴ و P=۰/۰۲). اما، در آزمون رگرسیون لجستیک، تنها اثر IFN-γ، روی افزایش شانس ابتلا به بیماری در گروه مورد، از نظر آماری معنی‌دار شد (P=۰/۰۲).

نتیجه‌گیری: غلظت سایتوکین‌های IFN-γ، IL-13 و IL-4 در شیر مادران دارای شیرخوار مبتلا به درماتیت آتوپیک افزایش می‌یابد و در مقابل، غلظت سایتوکین TNF-α در شیر مادران دو گروه یکسان است. البته، شانس ابتلا به درماتیت آتوپیک، با افزایش ۱۰ واحد در غلظت IFN-γ (برحسب pg/mL)، به‌میزان ۴۹٪ افزایش می‌یابد.

کلمات کلیدی: درماتیت آتوپیک، تغذیه با شیر مادر، سایتوکین، اینترفرون- گاما، فاکتور نکروز تومور- آلفا، اینترلوکین- ۱۳، اینترلوکین- ۴، الایزا.

مقدمه

درماتیت آتوپیک (Atopic dermatitis) یک بیماری التهابی مزمن و خارش‌دار پوست می‌باشد و مجموعه‌ای از فاکتورها در ایجاد بیماری نقش دارند که برخی از آن‌ها عبارتند از زمینه ژنتیکی، اختلال در عملکرد سد پوستی، عوامل محیطی (مثل تغذیه)، عوامل عفونی و گاهی بدخیمی‌های ایمونولوژیک.[۱] این بیماری رایج‌ترین اختلال پوستی در شیرخواران می‌باشد، به‌طوری‌که ۴۵٪ از کل موارد بیماری در شش ماه اول زندگی آغاز می‌شوند.[۲] بنا بر مطالعات به‌عمل آمده مشخص شده است که درماتیت آتوپیک با افزایش در شیوع آسم، رینوکونژونکتیویت آلرژیک و گاستروانتریت همراه می‌باشد.[۳] در بین عوامل غیر ژنتیکی برای پیدایش درماتیت آتوپیک، نقش تغذیه نوزاد بیش از سایرین مورد بررسی قرار گرفته است.[۴] به‌دلایل متعدد، تغذیه با شیر مادر به‌عنوان روش برتر تغذیه نوزاد در نظر گرفته می‌شود.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

البته نقش آن در پیش‌گیری از بیماری‌های آلرژیک مورد بحث است.[۵] مطالعات زیادی در زمینه رابطه تغذیه با شیر مادر و درماتیت آتوپیک صورت گرفته است، اما این مطالعات دارای نتایج متناقضی می‌باشند. به‌طوری‌که، برخی از مطالعات مذکور، یک اثر حفاظتی را نشان دادند،[۶] با این وجود، سایرین اثری خنثی[۷] و یا اثرات مضر[۸] را عنوان کردند. شیر انسان حاوی انواعی از سایتوکین‌ها می‌باشد.[۹] این سایتوکین‌ها عموماً از سلول‌های موجود در غدد شیری ترشح می‌شوند.[۱۰] سایتوکین‌ها، گلیکوپروتیین‌هایی هستند که در تنظیم عملکردهای مهم سلولی مانند بقا، تکثیر، تمایز و فعالیت نقش دارند.[۱۱] شواهد موجود حاکی از آن است که روند التهاب در بیماری درماتیت آتوپیک، دو مرحله‌ای می‌باشد: در مرحله اولیه بیماری سلول‌های T helper-2 (Th2) غالب هستند که با پیش‌روی بیماری به سمت فاز مزمن به سلول‌های Th0 و Th1 تمایز می‌یابند.[۱۲] به گونه‌ای که سایتوکین‌های Th2 (IL-4, IL-5 و IL-13) در ضایعات حاد بیماری غالب هستند و در ضایعات مزمن، سلول‌های Th0، Th1 و سایتوکین‌های IFN-γ, IL-12, IL-5 و Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF)[۱۳] افزایش می‌یابند. تعدادی از این سایتوکین‌ها بیش‌تر مورد توجه هستند.

IL-4: این سایتوکین برای تمایز سلول Th2، تولید Immunoglobulin-E (IgE) و فراخوانی ائوزینوفیل ضروری می‌باشد. به‌علاوه در رشد و تمایز لنفوسیت‌ها، بازوفیل، ماستوسیت و غیر فعال کردن ماکروفاژ نقش دارد.[۱۴]

IL-13: این سایتوکین یک مدیاتور مهم التهاب آلرژیک (anti-Th1/ pro-Th2) می‌باشد.[۱۵] این سایتوکین در ضایعات هر دو نوع حاد و مزمن درماتیت آتوپیک بیان می‌شود[۱۶] و ممکن است به طور مستقیم با القای بیان IL-5 و ارتشاح ائوزینوفیل، عبور از مرحله حاد بیماری به مرحله مزمن را تسهیل کند.[۱۷]

IFN-γ: این سایتوکین دارای نقشی مرکزی در بیماری‌های آتوپیک می‌باشد که از طریق مهار تولید IgE توسط IL-4، از تولید بیش از حد این آنتی‌بادی ممانعت می‌کند.[۱۸]

TNF-α: این سایتوکین با القای بیان مقادیر زیاد Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES) توسط کراتینوسیت‌ها، در حفظ فنوتیپ Th2 ایفای نقش می‌کند.[۱۹] هدف از این مطالعه، اندازه‌گیری غلظت سایتوکین‌های TNF-α, IFN-γ IL-13 و IL-4 در شیر مادر و رابطه آن‌ها با درماتیت آتوپیک در شیرخواران بود. نگارندگان معتقدند که چنان‌چه در پژوهش حاضر که به قصد ارزیابی سایتوکین‌های التهاب‌زا و ضدالتهابی موجود در شیر مادر به‌عنوان تنها ماده تغذیه‌ای نوزادان (و یا اصلی‌ترین آن‌ها) انجام شده است و با انجام مطالعات مکرر، ثابت شود که به‌هم خوردن توازن الگوی سایتوکین‌های التهابی و ضد التهابی شیر، در بیماری‌زایی درماتیت آتوپیک نقش برجسته‌ای دارد، آن‌گاه می‌توان شیرهای التهاب‌آفرین را با یک آزمایش ساده ایمونولوژی شناسایی نموده و آن‌ها را از رژیم غذایی کودکان مبتلا به درماتیت حذف نمود.

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع توصیفی- تحلیلی و به صورت مورد- شاهدی است که در جمعیت شهری کرمان در بازه زمانی یک‌سال از دی ماه ۱۳۸۹ تا دی ماه ۱۳۹۰ انجام گرفت. نمونه‌های مورد (۵۰ نفر) از شیر مادران دارای شیرخوار مبتلا به درماتیت آتوپیک با محدوده سنی یک تا ۲۴ ماه مراجعه‌کننده به درمانگاه آسم و آلرژی بیمارستان افضلی‌پور کرمان و کلینیک بعثت کرمان و بر اساس معیارهای تشخیص بالینی توسط متخصص اطفال و فوق تخصص آسم و آلرژی، وارد مطالعه شدند. هم‌چنین شدت بیماری بر اساس شاخص اسکوراد (Scoring Atopic Dermatitis, SCORAD) تعیین شد. این شاخص بر اساس شدت به چهار گروه تقسیم می‌شود: درجه صفر (۰)، خفیف (۲۵>)، متوسط (۲۵ تا ۵۰) و شدید (۵۰>) و بر طبق معیار قراردادی اسکوراد نمره‌گذاری می‌شود.[۲۰] اما با توجه به پراکندگی داده‌های حاصله، اطلاعات مطالعه حاضر در مورد این شاخص به دو گروه زیر ۲۵ امتیازی و بیش از ۲۵ امتیازی (۲۵> و ۲۵<) طبقه‌بندی گردید. هم‌زمان با آن نمونه‌های کنترل (۵۰ نفر) از شیر مادران دارای شیرخوار غیر مبتلا به درماتیت آتوپیک (یا هرگونه بیماری آلرژیک دیگر) انتخاب شدند. شیرخواران مورد آزمایش، حداقل دو هفته قبل، هیچ‌یک از داروهای آنتی‌هیستامین، استرویید‌های سیستمیک و موضعی را استفاده نمی‌کردند.

با استفاده از یک فرم جمع‌آوری اطلاعات، شیرخواران دو گروه از نظر سن تطابق می‌یافتند. سایر اطلاعات دموگرافیک از جمله رابطه خویشاوندی والدین، سابقه خانوادگی بیماری، جنس شیرخوار و

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

نحوه تغذیه شیرخوار، نیز در دو گروه ثبت گردید و رضایت کلیه مادران مورد آزمایش قبل از ورود به مطالعه اخذ گردید. در نهایت، غلظت سایتوکین‌های التهابی و ضد التهابی موجود در شیر مادر بر اساس تست آزمایشگاهی الایزا و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد.

نمونه‌گیری: جمع‌آوری نمونه‌ها به طریقه ساده انجام گرفت. بدین صورت که از بین مراجعه‌کنندگان به مرکز درمانی آلرژی اطفال (و بر اساس معاینه بالینی و معیارهای تشخیصی با نظر متخصص اطفال و فوق تخصص آسم و آلرژی) تعدادی از مادران دارای شیرخوار مبتلا به درماتیت آتوپیک به‌عنوان گروه مورد و تعدادی از مادران دارای شیرخوار غیر مبتلا به درماتیت آتوپیک (یا هرگونه بیماری آلرژیک دیگر) به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شده و سپس نمونه‌های شیر آنان به میزان ۱۰ میلی‌لیتر توسط خود بیمار تحت شرایط آسپتیک (پس از تمیز کردن ناحیه با گاز یا پنبه آغشته به نرمال سالین استریل به‌منظور کاهش بار آلودگی فلور پوست) اخذ گردید و در لوله‌های ۵۰ میلی‌لیتری فالکون استریل جمع‌آوری شد. به منظور جدا شدن قسمت چربی‌دار و مایی شیر از یک‌دیگر، نمونه‌ها پس از جمع‌آوری به مدت ۲۴ ساعت در یخچال نگه‌داری شدند. پس از حذف (یا کنار زدن) لایه چربی، مقداری از بخش تحتانی شیر برداشت گردیده و تعدادی مقسوم (الیکوت) از آن در چند لوله اپندورف (میکروتیوب) شفاف تهیه شد. به‌منظور اطمینان بیش‌تر از حذف چربی شیر و عدم تداخل در مرحله سنجش سایتوکین‌ها، لوله‌های مزبور سانتریفوژ شدند (پنج دقیقه در ۴۰۰۰g) و بخش مایی نمونه شیر (محلول آبگون فاقد سوسپانسیون چربی) تا زمان انجام آزمایش در فریزر $^{\circ}C$ ۲۰- نگه‌داری گردید. تعداد نمونه‌های مورد نیاز بر اساس مطالعات مشابه (مثلا ۲۱ نفر در هر گروه[۲۱] یا ۶۳ مورد و ۷۰ شاهد[۲۲] یا ۱۵ مورد و هفت شاهد[۲۳]) تخمین زده شد به این صورت که در مطالعه حاضر با لحاظ نمودن تعداد متغیرهای مورد بررسی و با هدف بالاتر بردن قدرت مطالعه و پیش‌گویی‌های صحیح‌تر، نهایتا تعداد ۱۰۰ نفر به‌عنوان نمونه (۵۰ مورد و ۵۰ شاهد) انتخاب شدند.

به افراد مورد مطالعه در مورد نحوه انجام کار توضیحات کافی داده شد. پژوهش حاضر توسط کمیته اخلاق تایید شد و رضایت کلیه مادران مورد آزمایش قبل از ورود به مطالعه اخذ گردید. بیماران برای ورود به مطالعه کاملا آزاد بودند و کلیه اطلاعات افزوده در فرم جمع‌آوری اطلاعات محرمانه ماند.

سنجش سایتوکین‌ها با تکنیک الایزا: پس از آماده‌سازی نمونه‌های شیر در دو گروه، غلظت هر چهار سایتوکین بر اساس تست آزمایشگاهی الایزا و طبق دستورالعمل شرکت سازنده (U-CyTech, The Netherlands) اندازه‌گیری شد. تکنیک الایزا از آنتی‌بادی‌های نشان‌دار شده با آنزیم[۲۴] به منظور شناسایی آنتی‌ژن‌ها استفاده می‌کند. به‌طور مختصر، برای آسترکشی (کوت کردن) ۹۶ چاهک پلیت الایزا (Microtiter plate)، مقدار ۵۰µl از محلول غلیظ آنتی‌بادی ضد سایتوکین مورد نظر به پنج میلی‌لیتر Phosphate Buffered Saline, pH 7.4 (PBS) اضافه گردید (با رقت نهایی ۱:۱۰۰) و به آرامی مخلوط شد. سپس ۵۰µl از این محلول آماده شده به هر چاهک اضافه شد و با ۵۰µl دیگر از بافر فسفات سالین (PBS) پر شد. در نهایت، پلیت به مدت یک تا دو ساعت در $^{\circ}C$ ۳۷ انکوبه گردید. پس از هفت بار شستشوی چاهک‌ها با Tween ۲۰ ٪۰/۰۵ PBS containing (PBST)، مقدار ۲۰۰µl از بافر بلوک کننده Bovine serum albumin {٪۱۰(BSA) PBS containing} اضافه گردید. سپس، پلیت به مدت یک ساعت در $^{\circ}C$ ۳۷ انکوبه شد. پس از تخلیه بافر بلوک کننده (بدون نیاز به شستشوی بعدی)، ۱۰۰µl از نمونه‌های استاندارد و تست به هر چاهک افزوده شد و پلیت به مدت دو ساعت در $^{\circ}C$ ۳۷ انکوبه گردید (ویال محتوی استاندارد سایتوکین لیوفیلیزه در ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر استریل تهیه شد. سپس استاندارد غلیظ سایتوکین تهیه شده به‌عنوان محلول استوک- روی یخ در حال ذوب نگه‌داری شده و بلافاصله با مقادیر متفاوتی از PBST-٪۰/۵BSA (PBST-B) برای هر سایتوکین رقیق شد به نحوی که بالاترین و پایین‌ترین غلظت مورد نیاز سایتوکین، در محدوده استاندارد مورد استفاده در کیت الایزا قرار گرفت). پس از هفت بار شستشوی چاهک‌ها با بافر شستشو، ۱۰۰µl از الیکوت فریز شده محتوی محلول آنتی‌بادی ثانویه (بیوتینیله) رقیق شده (آنتی‌بادی‌های بیوتینیله لیوفیلیزه با افزودن ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر استریل به ویال حاوی پودر آنتی‌بادی آماده می‌گردد) برداشته و به ۱۰ میلی‌لیتر PBST-B اضافه شد (رقت ۱:۱۰۰). پس از این‌که محلول آماده شده به آرامی مخلوط گردید، ۱۰۰µl از این محلول به هر چاهک افزوده شد. سپس پلیت به مدت یک ساعت در $^{\circ}C$ ۳۷ انکوبه شد. پس از هفت بار شستشوی چاهک‌ها با بافر شستشو، ۱۰۰µl از الیکوت فریز شده محتوی محلول HRP conjugated

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

streptavidin (SPP conjugate) رقیق شده (پودر لیوفیلیزه با افزودن ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر استریل به ویال آماده گردید) برداشته و به ۱۰ میلی‌لیتر PBST-B اضافه شد (رقت ۱:۱۰۰). پس از مخلوط کردن آرام محلول آماده شده، ۱۰۰µl از این محلول به هر چاهک افزوده شد. سپس، پلیت به مدت یک ساعت در ۳۷ °C انکوبه شد. پس از هفت بار شستشوی چاهک‌ها با بافر شستشو، ۱۰۰µl از محلول سوبسترا {ابتدا یک قرص تترامتیل بنزیدین (Tetramethylbenzidine, TMB) در یک میلی‌لیتر دی‌متیل سولفوکساید (Dimethyl Sulfoxide, DMSO) حل شد. سپس، به منظور تهیه محلول سوبسترا، ۱۰ میلی‌لیتر بافر سوبسترا اضافه گردید و کاملا مخلوط شد} به هر چاهک اضافه شد و پلیت به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی قرار گرفت. در نهایت، واکنش با افزودن ۵۰µl اسید سولفوریک (H2SO4) 2 مولار متوقف گردید و محلول زرد رنگ ایجاد شده توسط یک دستگاه الایزا خوان {ELISA Reader, Biotek, U.S. (ELX800)} در طول موج ۴۵۰ نانومتر (و طول موج مرجع ۶۳۰ نانومتر) با مقایسه شدت نور (یا Optical Density, OD) تست با استاندارد خوانده شد. غلظت هر سایتوکین در نمونه شیر بر حسب پیکوگرم در میلی‌لیتر (pg/mL) محاسبه گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: در این پژوهش، از روش‌های آماری توصیفی و استنباطی بهره گرفته شد. از آمار توصیفی برای توصیف داده‌ها و نیز تنظیم جداول و نمودارهای فراوانی استفاده شد. سپس تجزیه و تحلیل داده‌ها به صورت تک متغیره و چند متغیره انجام گرفت. در آزمون آماری تک متغیره از آزمون Unpaired t-test و یا Mann-Whitney U-test در مورد متغیرهای چوله‌دار (دارای توزیع غیر نرمال) برای تعیین هر گونه اختلاف معنی‌دار در میانگین غلظت سایتوکین‌ها بین دو گروه مورد و شاهد استفاده گردید.

هم‌چنین برای تعیین هر گونه اختلاف معنی‌دار در میانگین غلظت سایتوکین‌ها بین دو گروه شاخص SCORAD، از این آزمون استفاده گردید. در روش چند متغیره و بررسی ارتباط مستقل هر یک از متغیرها با غلظت سایتوکین‌ها از روش رگرسیون لجستیک بهره گرفته شد.

به این منظور متغیرهایی که P>۰/۲۵ داشتند یا در آزمون تک متغیره معنی‌دار شده بودند، در مدل آماری لجستیک وارد شدند. در ابتدا هر متغیر به صورت جداگانه و سپس همه متغیرها در کنار هم مورد بررسی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۸ انجام شد. در تمام موارد، P≤۰/۰۵، مبنای معنی‌دار بودن اختلاف‌ها قرار گرفت.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک به‌دست آمده از افراد مطالعه حاضر در جدول ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه محدوده سنی شیرخواران از یک تا ۲۴ ماه بود و ۵۸/۲٪ آن‌ها بین یک تا هشت ماه بودند (N=۹۸). هم‌چنین، ارتباط بین رابطه خویشاوندی والدین، سابقه خانوادگی بیماری، جنس شیرخوار و نحوه تغذیه شیرخوار با احتمال ابتلا به درماتیت آتوپیک بررسی شد و نتایج حاصل با گروه شاهد مقایسه گردید. آنالیز داده‌ها نشان داد که فراوانی و درصد شیرخواران دارای سابقه خانوادگی درماتیت آتوپیک و شیرخواران پسر در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد است و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (به ترتیب P=۰/۰۰۱ و P=۰/۰۳). در مقابل، در متغیرهای رابطه خویشاوندی والدین و نحوه تغذیه شیرخوار در زمان نمونه‌برداری و در زیر سن شش ماهگی، اختلاف معنی‌داری در فراوانی و درصد بین دو گروه مشاهده نشد (به ترتیب P=۰/۱۶، P=۰/۷۹ و P=۰/۴۱). هم‌چنین شدت بالینی درماتیت آتوپیک (اندازه‌گیری بر اساس شاخص SCORAD) در نمونه‌های شیر مورد ارزیابی قرار گرفت، به‌طوری‌که شدت بیماری در ۳۱(۶۲/۰٪) شیرخواران خفیف (شاخص اسکوراد کم‌تر از ۲۵) بود و ۱۹(۳۸/۰٪) آن‌ها از بیماری با شدت متوسط و شدید رنج می‌بردند (شاخص اسکوراد بیش‌تر از ۲۵).

تعیین غلظت و مقایسه سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی بین دو گروه: غلظت سایتوکین‌های التهابی IFN-γ و TNF-α و ضدالتهابی IL13 (anti-Th1 / pro-Th2) و IL-4 با استفاده از تکنیک الایزا اندازه‌گیری شد و نتایج حاصل با گروه‌های شاهد مقایسه گردید (جدول ۲).

اختلاف معنی‌داری در غلظت IFN-γ و IL-13 بین دو گروه مشاهده شد (به ترتیب P=۰/۰۴ و P=۰/۰۲). میانگین غلظت هر دو سایتوکین مذکور در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش داشت (به ترتیب (Mean±SD) ۴۱/۹۶±۱۷/۳۷ و ۵/۸۵±۳/۷۲ در گروه مورد و ۳۵/۳۵±۱۴/۱۶ و ۴/۳۸±۲/۳۷ در گروه شاهد)، در حالی‌که

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

جدول ۱: توزیع فراوانی اطلاعات دموگرافیک شیرخواران دو گروه

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	P*
سن (ماه)	تطابق یافته	تطابق یافته	
۱–۸			
۹–۱۶			
۱۷–۲۴			
رابطه خویشاوندی والدین			
خیر	۳۴(٪۰/۶۸)	۲۶(٪۵۴/۲)	۰/۱۶
بلی	۱۶(٪۳۲/۰)	۲۲(٪۴۵/۸)	
مجموع	۵۰(٪۱۰۰/۰)	۴۸(٪۱۰۰/۰)	
سابقه خانوادگی بیماری			
خیر	۱۷(٪۳۴/۰)	۳۲(٪۶۶/۷)	۰/۰۰۱**
بلی	۳۳(٪۶۶/۰)	۱۶(٪۳۳/۳)	
مجموع	۵۰(٪۱۰۰/۰)	۴۸(٪۱۰۰/۰)	
جنس شیرخوار			
پسر	۳۴(٪۶۸/۰)	۲۲(٪۴۵/۸)	۰/۰۳**
دختر	۱۶(٪۳۲/۰)	۲۶(٪۵۴/۲)	
مجموع	۵۰(٪۱۰۰/۰)	۴۸(٪۱۰۰/۰)	
نحوه تغذیه شیرخوار در زمان نمونه برداری			
انحصاری با شیر مادر	۲۲(٪۴۴/۰)	۱۸(٪ ۳۷/۵)	۰/۷۹
شیر مادر توام با شیرخشک	۶(٪۱۲/۰)	۷(٪۱۴/۶)	
شیر مادر و غذای کمکی	۲۲(٪۴۴/۰)	۲۳(٪۴۷/۹)	
مجموع	۵۰(٪۱۰۰/۰)	۴۸(٪۱۰۰/۰)	
نحوه تغذیه شیرخوار در کم‌تر از سن شش ماهگی			
انحصاری با شیر مادر	۴۰(٪۸۰/۰)	۳۵(٪۷۲/۹)	۰/۴۱
شیر مادر توام با شیر خشک	۱۰(٪۲۰/۰)	۱۳(٪۲۷/۱)	
مجموع	۵۰(٪۱۰۰/۰)	۴۸(٪۱۰۰/۰)	
شاخص SCORAD			
<۲۵	۳۱(٪۶۲/۰)	–	
>۲۵	۱۹(٪۳۸/۰)		
مجموع	۵۰(٪۱۰۰/۰)		

* مقایسه‌ها بر اساس آزمون آماری χ^2 انجام شد و در تمام موارد، P≤۰/۰۵، مبنای معنی‌دار بودن اختلاف‌ها قرار گرفت. ** از نظر آماری معنی‌دار هستند.

جدول ۲: تعیین غلظت (pg/mL) سایتوکین التهابی IFN-γ و ضد التهابی IL-13 بین دو گروه مورد و شاهد و مقایسه آن‌ها

متغیر	گروه مورد		گروه شاهد		P*
	میانگین	انحراف‌معیار	میانگین	انحراف‌معیار	
IFN-γ	۴۱/۹۶	۱۷/۳۷	۳۵/۳۵	۱۴/۱۶	۰/۰۴
IL-13	۵/۸۵	۳/۷۲	۴/۳۸	۲/۳۷	۰/۰۲

* مقایسه‌ها بر اساس آزمون آماری Unpaired t-test انجام شد و در تمام موارد، P≤۰/۰۵، مبنای معنی‌دار بودن اختلاف‌ها قرار گرفت. هر دو متغیر از نظر آماری معنی‌دار هستند.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

جدول ۳: تعیین غلظت (pg/mL) سایتوکین التهابی IFN-γ و دو سایتوکین ضد التهابی بین دو گروه زیر ۲۵ امتیازی و بیش از ۲۵ امتیازی و مقایسه آن‌ها

متغیر	SCORAD<۲۵		SCORAD>۲۵		P*
	میانگین	انحراف‌معیار	میانگین	انحراف‌معیار	
IFN-γ	۴۴/۳۸	۱۸/۴۴	۳۸/۲۶	۱۵/۳۵	۰/۲۴
IL-13	۶/۴۵	۴/۱۶	۴/۹۲	۲/۷۴	۰/۱۶
IL-4	۴/۰	۱/۸۶	۳/۳۱	۰/۹۰	۰/۱۵

* مقایسه‌ها بر اساس آزمون آماری Unpaired t-test انجام شد و در تمام موارد، P≤۰/۰۵، مبنای معنی‌دار بودن اختلاف‌ها قرار گرفت. هیچ یک از متغیرها از نظر آماری معنی‌دار نیستند.

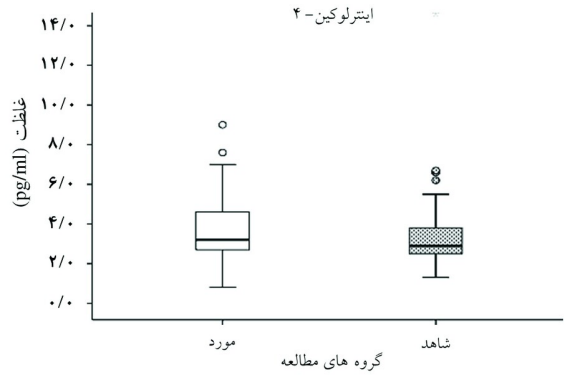
جدول ٤: تعیین ارتباط بین غلظت سایتوکین‌های دو گروه و دیگر متغیرهای مورد بررسی با درماتیت آتوپیک

متغیر	تک متغیره			چند متغیره		
	OR	CI	P	OR	CI	P
غلظت IFN-γ* در شیر	۱/۳۰۹**	۱/۰۰۴–۱/۷۰۵	۰/۰۵**	۱/۴۸۶**	۱/۰۵۰–۲/۱۰۳	۰/۰۲**
غلظت IL-13 در شیر	۱/۱۷۱**	۱/۰۲۰–۱/۳۴۵	۰/۰۲**	۱/۱۷۲	۰/۹۷۴–۱/۴۱۰	۰/۰۹
غلظت IL-4 در شیر	۱/۰۶۲	۰/۸۵۱–۱/۳۲۶	۰/۵۹	۰/۹۷۷	۰/۷۵۲–۱/۲۷۰	۰/۸۶
رابطه خویشاوندی والدین	۰/۵۵۶	۰/۲۴۴–۱/۲۶۵	۰/۱۶	۰/۷۰۴	۰/۲۵۷–۱/۹۳۲	۰/۵۰
سابقه خانوادگی بیماری	۳/۸۸۲**	۱/۶۷۹–۸/۹۷۶	۰/۰۰۲**	۶/۲۸۰**	۲/۲۳۴–۱۷/۶۵۳	<۰/۰۰۱**
جنس شیرخوار	۰/۳۹۸**	۰/۱۷۵–۰/۹۰۶	۰/۰۰۳**	۰/۲۲۴**	۰/۰۷۵–۰/۶۶۵	۰/۰۰۷**

* با توجه به مقادیر پایین OR (نسبت شانس) در داده‌های حاصله، محاسبه این سایتوکین بر حسب ۱۰ واحد افزایش، صورت گرفته است. ** از نظر آماری معنی‌دار هستند. برای تطبیق هر یک از متغیرها در حضور هم از آزمون آماری Logistic regression استفاده گردید و نتایج به‌صورت Odds Ratio (OR) و Confidence Interval (CI) ارایه شد.

در مورد غلظت TNF-α و IL-4 اختلاف معنی‌داری در گروه مورد در مقایسه با گروه‌های شاهد مشاهده نشد (به ترتیب P=۰/۳۸ و P=۰/۱۶). هر چند به‌طور ظاهری افزایش اندکی در غلظت IL-4 (البته به‌صورت غیر معنی‌دار) در شیرخواران آلرژیک در مقایسه با گروه شاهد دیده شد (نمودار ۱).

طبقه‌بندی بالینی بیماری بر اساس نمره‌گذاری: ارتباط سایتوکین‌های التهابی IFN-γ و TNF-α و ضد التهابی (anti-Th1 / pro-IL-13 Th2) و IL-4 با شدت درماتیت آتوپیک بررسی شد. هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در غلظت این سایتوکین‌ها در گروه زیر ۲۵ امتیازی در مقایسه با گروه بیش از ۲۵ امتیازی مشاهده نشد (به ترتیب برای سایتوکین‌های IFN-γ و TNF-α، P=۰/۲۴ و P=۰/۵۴ و برای سایتوکین‌های IL-13 و IL-4، P=۰/۱۶ و P=۰/۱۵). با این وجود، غلظت سایتوکین التهابی IFN-γ و دو سایتوکین ضد التهابی، در



نمودار ۱: تعیین غلظت سایتوکین ضدالتهابی IL-4 بین دو گروه مورد و شاهد و مقایسه آن دو. به‌دلیل توزیع غیر نرمال این سایتوکین در هر دو گروه، Box Plot رسم شده است، بارها (از پایین به بالا) نشان دهنده مقادیر Min (حداقل)، Q1 (چارک اول یا ۲۵٪)، Q2 (چارک دوم یا ۵۰٪ یا میانه)، Q3 (چارک سوم یا ۷۵٪) و Max (حداکثر) می‌باشند. مقادیر کم‌تر از حداقل و بیش‌تر از حداکثر به‌صورت دایره رسم شده است. مقایسه‌ها بر اساس تست ناپارامتری Mann-Whitney U-test انجام گرفت. P>۰/۰۵ بود.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

شیرخواران مبتلا به نوع خفیف بیماری (به ترتیب میانگین‌های ۴۴/۳۸، ۶/۴۵ و ۴/۰) در مقایسه با شیرخواران دارای انواع متوسط و شدید بیماری (به ترتیب میانگین‌های ۳۸/۲۶، ۴/۹۲ و ۳/۳۱)، افزایش غیر معنی‌داری داشت (جدول ۳). سایتوکین‌های هر دو گروه با شاخص شدت رابطه معکوسی داشتند که چندان قوی نبود (به ترتیب برای سایتوکین‌های IFN-γ و TNF-α، r= −۰/۱۷ و r= −۰/۰۹ و برای سایتوکین‌های IL-13 و IL-4، r= −۰/۲۰ و r= −۰/۲۱). در نهایت، برای این‌که اثر هر یک از متغیرها در حضور هم تطبیق داده شود به‌طور هم‌زمان اثر غلظت این چهار سایتوکین و متغیرهای توصیفی در دو گروه با استفاده از رگرسیون لجستیک (Logistic regression) مقایسه شده و نتایج به‌صورت نسبت شانس (Odds Ratio, OR) و فاصله اطمینان (Confidence Interval, CI) ارایه شد (جدول ۴). در آزمون رگرسیون لجستیک تک متغیره غلظت سایتوکین‌های IFN-γ و IL-13 بین دو گروه دارای اختلاف معنی‌دار بود (به ترتیب P=۰/۰۵ و P=۰/۰۲). در حالی‌که در آزمون چند متغیره تنها غلظت IFN-γ از نظر آماری معنی‌دار شد (P=۰/۰۲).

احتمالا این مسئله ناشی از نقش برجسته‌تر سایتوکین التهابی IFN-γ در درماتیت آتوپیک می‌باشد. هم‌چنین بررسی OR و CI نشان داد که به ازای ۱۰ واحد افزایش در شیر مصرفی در IFN-γ، شانس ابتلا به بیماری ۴۹٪ افزایش یافته است. در مورد متغیرهای توصیفی نیز سابقه خانوادگی بیماری (وجود سابقه خانوادگی به فقدان آن) و جنس شیرخوار (دختر به پسر) در هر دو آزمون تک متغیره و چند متغیره اختلاف معنی‌دار داشتند (به ترتیب P<۰/۰۰۱ و P=۰/۰۰۷) که بیان‌گر نقش مستقل این دو متغیر می‌باشد.

در واقع، در شیرخواران دارای سابقه خانوادگی درماتیت آتوپیک در مقایسه با گروه فاقد سابقه خانوادگی بیماری، شانس ابتلا به بیماری، ۶/۲۸ بار بیش‌تر است.

هم‌چنین در شیرخواران دختر در مقایسه با شیرخواران پسر، شانس ابتلا به بیماری، ۷۸٪ کاهش می‌یابد. از طرفی با توجه به این‌که غلظت IL-13 در آزمون چند متغیره بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت، برای اطمینان از اعتبار نتایج رابطه بین این سایتوکین با دو سایتوکین دیگر سنجیده شد. هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین IL-13 و IFN-γ دیده نشد (P=۰/۷۹)، اما بین IL-13 و IL-4 رابطه معنی‌دار معکوسی مشاهده شد که چندان قوی نبود (r= −۰/۱۹۸).

بحث

درماتیت آتوپیک یکی از رایج‌ترین اختلالات پوستی در کودکان با شیوع ۱۰ تا ۲۰ درصد در دهه اول زندگی می‌باشد.[۶] در مطالعه‌ای مشابه، شیوع این بیماری به میزان ۸٪ در کودکان زیر دو سال و به میزان ۶/۲٪ در کودکان با رنج سنی دو تا ۱۱ سال گزارش شد.[۲۵] در مطالعه حاضر، نمونه‌های دو گروه از نظر سن شیرخوار، تطابق یافتند و طیف سنی شیرخواران در دو گروه مورد مطالعه بین یک تا ۲۴ ماه قرار گرفت. از طرفی، بیش‌تر شیرخواران در محدوده سنی یک تا هشت ماه بودند که در سایر پژوهش‌ها نیز همین محدوده سنی را شامل می‌شده است، چرا که شروع بیماری اغلب در شش ماه اول زندگی می‌باشد.[۲۶] دیگر خصوصیات دموگرافیک که در شیرخواران دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفتند، عبارتند از: رابطه خویشاوندی والدین، سابقه خانوادگی بیماری، جنس شیرخوار، نحوه تغذیه شیرخوار (در زمان نمونه‌برداری و در زیر سن شش ماهگی) و شاخص SCORAD.

درماتیت آتوپیک یک بیماری چندعاملی می‌باشد که ناشی از میان‌کنش ژن با محیط است. در مطالعه حاضر، در بین عوامل ژنتیکی، رابطه خویشاوندی والدین (هم‌خونی) و سابقه خانوادگی بیماری (تاریخچه مثبت در بستگان بیمار) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج پژوهش حاضر گویای آن است که سابقه خانوادگی بیماری بیش‌ترین تاثیر را بر درماتیت آتوپیک داشت. پیش از این نیز، مشخص شده است که درماتیت آتوپیک تحت تاثیر سابقه خانوادگی قرار می‌گیرد.[۲۷] در این مطالعه، با استفاده از آزمون χ^2، هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در رابطه خویشاوندی والدین بین دو گروه دیده نشد. در واقع دو گروه از این نظر شبیه هم بودند. نظر به این‌که در مورد ارتباط بین رابطه خویشاوندی والدین و درماتیت آتوپیک تاکنون پژوهش متقنی انجام نشده است، جای آن دارد که محققین با دامنه نمونه وسیع‌تر در این زمینه به مطالعه بپردازند. با این وجود، بر اساس نتایج این مطالعه، احتمالا در بین عوامل ژنتیکی، سابقه خانوادگی بیماری، نقش مهم‌تری در مقایسه با رابطه خویشاوندی والدین ایفا می‌کند. در کار فعلی، بیش‌تر شیرخواران مبتلا به درماتیت آتوپیک، پسر بودند. در مقابل، در مطالعه‌ای دیگر، به فراوانی اندکی بیش‌تر بیماری در دختران در مقایسه با پسران، اشاره گردید.[۲۸] بدین ترتیب با توجه به نتایج مطالعه

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

حاضر و برآیند سایر مطالعات انجام شده در این زمینه، احتمالا جنسیت، نقش مهمی در درماتیت آتوپیک ایفا نمی‌کند. شدت بالینی درماتیت آتوپیک (اندازه‌گیری شده بر اساس شاخص SCORAD کم‌تر و بیش‌تر از ۲۵) در نمونه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت، بیش از نیمی از شیرخواران مبتلا به نوع خفیف بیماری بودند.

در بین عوامل غیر ژنتیکی (محیطی) برای پیدایش درماتیت آتوپیک، نقش تغذیه نوزاد مورد بررسی قرار گرفته است.[۴] تاثیر شیر مادر (به‌عنوان روش برتر تغذیه نوزاد) در بروز بیماری آلرژی و نقش اختصاصی آن در پیش‌گیری از آلرژی هم‌چنان مورد بحث و بررسی می‌باشد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در اثر نحوه تغذیه شیرخوار بین دو گروه دیده نشد. از طرفی در مطالعات مختلف در این زمینه، نتایج متناقضی گرفته شده است، به‌طوری‌که برخی از مطالعات مذکور، یک اثر حفاظتی را نشان دادند: کمیته تغذیه و انجمن آلرژی و ایمونولوژی کودکان آمریکا عنوان کرد که برای شیرخواران مستعد به درماتیت آتوپیک استفاده از شیر مادر حداقل برای چهار ماه (در مقایسه با شیر گاو) وقوع درماتیت آتوپیک را در دو سال اول زندگی کاهش می‌دهد.[۶] برخی از مطالعات اثری خنثی را نشان داده‌اند: طبق بررسی‌های Mihrshahi، تغذیه طولانی‌مدت با شیر مادر، در پیش‌گیری از شروع آسم، اگزما یا آتوپی تا پنج سالگی نقشی ندارد.[۷] برخی دیگر نیز اثرات مضر را عنوان کردند: Pesonen در مطالعه‌ای آینده‌نگر پی برد که تغذیه انحصاری با شیر مادر به مدت ۹ ماه یا بیش‌تر در تشدید علایم درماتیت آتوپیک و آلرژی غذایی در کودکان نقش دارد.[۸] از جمله دلایل تناقض در مطالعات مذکور عبارتند از: تفاوت در روش مطالعه یا بی‌توجهی به برخی عوامل در مطالعات انجام گرفته مانند پیچیدگی ایمونولوژیک شیر مادر و احتمالا تفاوت‌های ژنتیکی بین بیماران.[۵] بنابراین به سادگی نمی‌توان به تاثیر یا عدم تاثیر قطعی تغذیه با شیر مادر بر درماتیت آتوپیک پی برد و نیاز به مطالعات بیش‌تری در این زمینه با رفع نقایص موجود می‌باشد.

در این مطالعه، غلظت سایتوکین‌های التهابی IFN-γ و TNF-α و ضد التهابی (Anti-Th1 / pro-Th2)[۲۹] IL-13 و IL-4 در شیر مادر تعیین شد و ارتباط آن‌ها با افزایش یا کاهش خطر ابتلا به درماتیت آتوپیک در شیرخواران مورد ارزیابی قرار گرفت. شیر انسان حاوی انواعی از سایتوکین‌ها می‌باشد.[۹] این سایتوکین‌ها از سلول‌های غدد شیری ترشح می‌شوند.[۱۰] شواهد موجود حاکی از آن است که در این بیماری، التهاب به صورت دو مرحله‌ای بروز می‌یابد. در مرحله اولیه و ضایعات حاد بیماری سایتوکین‌های Th2 (IL-4، IL-5 و IL-13) غالب هستند که با پیش‌روی بیماری به سمت فاز مزمن، افزایش در سلول‌های Th0 و Th1 و سایتوکین‌های IFN-γ، IL-12، IL-5 و GM-CSF دیده می‌شود.[۱۳] در مطالعه حاضر، اختلاف معنی‌داری در غلظت IFN-γ و IL-13 بین دو گروه مشاهده شد (به ترتیب P=۰/۰۴ و P=۰/۰۲). میانگین غلظت هر دو سایتوکین مذکور در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش داشت (به ترتیب (Mean±SD) ۱۷/۳۷±۴۱/۹۶ و ۳/۷۲±۵/۸۵ در گروه مورد و ۱۴/۱۶±۳۵/۳۵ و ۲/۳۷±۴/۳۸ در گروه شاهد). غلظت بالای IFN-γ، در ضایعات درماتیت آتوپیک مزمن دیده می‌شود. بنابر تحقیقات صورت گرفته مشخص شده است که این سایتوکین، در فعال کردن ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال نقش مهمی ایفا می‌کند.[۳۰] بنابراین، با توجه به عملکردهای گفته شده برای این سایتوکین و ماهیت التهابی درماتیت، نقش التهابی IFN-γ در این بیماری برجسته می‌باشد. در توافق با نتایج ما در مطالعه‌ای توسط Grewe، با بررسی بیوپسی از ضایعات بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک، به نقش کلیدی IFN-γ در پاتوژنز این بیماری پی برده شد.[۳۱] در مقابل، در مطالعه‌ای دیگر توسط Tang با استفاده از تکنیک الایزا مشاهده شد که نوزادانی با علایم بیماری آتوپیک یا تست پوستی مثبت در یک‌سالگی نسبت به نوزادان سالم به‌طور قابل توجهی غلظت پایین‌تری از IFN-γ را در زمان تولد تولید می‌کنند.[۳۲] در موافقت با نتایج ما، پیش از این گزارش شده است که غلظت بالای IL-13 در پیش‌گویی پیشرفت بعدی آتوپی مفید می‌باشد.[۳۳] زیرا این سایتوکین، یک میانجی‌گر مهم در شبکه التهابی است.[۳۴] بنابر گزارشی، پلی‌مورفیسم ژنی در IL-13، با غلظت بالای IgE توتال سرم و خطر افزایش یافته ابتلا به درماتیت آتوپیک ارتباط دارد.[۳۵] Akdis میزان بیش‌تر mRNA بیان‌کننده IL-13 و IL-5 (اما نه برای IL-4) را در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC) بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک در مقایسه با افراد سالم نشان داد.[۳۶] در مورد غلظت TNF-α اختلاف معنی‌داری در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشد (P=۰/۳۸). مشخص شده است که TNF-α، رابط بین پاسخ‌های Th1 و Th2 می‌باشد.[۳۷] البته این سایتوکین (به‌عنوان یک سایتوکین التهاب‌زای

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

اولیه) در درماتیت آتوپیک، در القای تولید مواد جاذب شیمیایی و مولکول‌های چسبان از جمله مولکول چسبندگی بین سلولی- ۱ (Intercellular Adhesion molecule-1, ICAM-1)، تحریک فراخوانی، تکثیر و بقای لکوسیت‌ها در نواحی جلدی نقش دارد.[۳۸] هر چند ما تفاوتی در غلظت TNF-α بین دو گروه مشاهده نکردیم. بنابر گزارشی توسط Dunstan غلظت کم‌تر این سایتوکین در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک در مقایسه با گروه سالم مشاهده شد.[۳۹] در مقابل، سایر پژوهش‌های بالینی، مهار این سایتوکین را در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک مطرح می‌کنند.[۴۰] جستجوی منابع موجود نشان می‌دهد که در مورد ارتباط درماتیت آتوپیک و حضور این سایتوکین در شیر مادر تاکنون پژوهشی انجام نشده است.

به نظر می‌رسد با حجم نمونه بیش‌تر، می‌توان با قطعیت بیش‌تری در مورد این سایتوکین نظر داد. در مورد غلظت IL-4 نیز، اختلاف معنی‌داری در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشد (P=۰/۱۶). هر چند به‌طور ظاهری افزایش اندکی در غلظت این سایتوکین (البته به‌صورت غیر معنی‌دار) در شیرخواران آلرژیک در مقایسه با گروه شاهد دیده شد. IL-4 با همکاری IL-13 به‌واسطه زنجیره گیرنده مشترک و مسیرهای انتقال سیگنال، در غیر فعال‌سازی ماکروفاژها نقش دارد.[۴۱]

این دو سایتوکین در فعالیت سلول‌های B، تمایز به پلاسموسیت و تولید IgE نقش دارند.[۴۲] هم‌چنین، IL-4 و IL-13 با القای تولید کموکاین‌های فراخوان‌کننده سلول‌های Th2، در حفظ التهاب ناشی از این سلول‌ها نقش دارند.[۳۰] بر اساس مطالعه Prokešová که تا حدی مشابه با نتایج ما بوده است، غلظت IL-4 در کلوستروم مادران آلرژیک به‌صورت غیر معنی‌دار در مقایسه با مادران سالم افزایش داشت.[۲۱] بر اساس نتایج پژوهش حاضر و سایر مطالعات می‌توان عنوان کرد که احتمالا حضور IFN-γ و IL-13 در شیر مادران، نقش مهمی در پیدایش و بیماری‌زایی درماتیت آتوپیک ایفا می‌کنند. از طرفی، به‌تازگی بنابر نتایج مطالعات صورت گرفته مشخص شده است که سایتوکین‌های Th2 (IL-13)، زمینه را برای پیشرفت بیماری و به‌دنبال آن، ایجاد سایتوکین‌های Th1 (IFN-γ)، در درماتیت آتوپیک و گذر از فاز حاد به مزمن بیماری فراهم می‌کنند[۴۳] که خود تاییدی بر دستاوردهای مطالعه ما است. البته لازم است محققین دیگری اثرات تشدیدکنندگی یا بازدارندگی التهاب را در مورد سایر سایتوکین‌ها (غیر از چهار سایتوکین پژوهش ما) مورد بررسی قرار بدهند.

در این مطالعه، هم‌چنین، به بررسی رابطه غلظت سایتوکین‌های التهابی و ضد التهابی در شیر مادر با شدت درماتیت آتوپیک در شیرخواران بیمار پرداخته شد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در غلظت سایتوکین‌های التهابی IFN-γ و TNF-α بین دو گروه (بر اساس شاخص SCORAD کم‌تر و بیش‌تر از ۲۵) مشاهده نشد (به ترتیب P=۰/۲۴ و P=۰/۵۳). اما در IFN-γ، میانگین غلظت در شیرخواران مبتلا به نوع خفیف بیماری افزایش داشت (به ترتیب Mean=۴۴/۳۸ و Mean=۳۸/۲۶ در شیرخواران مبتلا به نوع خفیف بیماری و شیرخواران دارای انواع متوسط و شدید بیماری). هم‌چنین این سایتوکین‌ها با شاخص شدت رابطه معکوسی داشتند که چندان قوی نبود. در تناقض با مشاهدات ما، Grewe به رابطه مثبتی بین سلول‌های +TCD4 مولد IFN-γ در بیوپسی پوست با شدت ضایعات پوستی درماتیت آتوپیک اشاره کرد.[۳۱]

در مطالعه‌ای دیگر، تعداد سلول‌های +TCD4 اختصاصی آلرژن مولد TNF-α در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی در بیماران مبتلا به نوع شدید درماتیت در مقایسه با افراد مبتلا به نوع خفیف بیماری و افراد سالم افزایش معنی‌داری داشت.[۴۴] هم‌چنین، هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در غلظت سایتوکین‌های ضدالتهابی IL-13 و IL-4 بین دو گروه (بر اساس شاخص SCORAD کم‌تر و بیش‌تر از ۲۵) مشاهده نشد (به ترتیب P=۰/۱۶ و P=۰/۱۵). با این وجود در این متغیرها، میانگین غلظت در شیرخواران دارای نوع خفیف بیماری افزایش داشت. (به ترتیب Mean=۶/۴۵ و Mean=۴/۰ در شیرخواران مبتلا به نوع خفیف بیماری و Mean=۴/۹۲ و Mean=۳/۳۱ در شیرخواران دارای انواع متوسط و شدید بیماری). این سایتوکین‌ها نیز با شاخص شدت رابطه معکوسی داشتند که چندان قوی نبود. بر خلاف نتایج ما، La Grutta به یک رابطه قوی بین تعداد سلول‌های +CD4 مولد IL-13 در خون محیطی کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک و شدت بیماری پی برد.[۳۴] جستجوی منابع موجود نشان می‌دهد که در مورد ارتباط غلظت IL-4 در شیر مادران دارای شیرخوار مبتلا به درماتیت آتوپیک و شدت درماتیت تاکنون پژوهشی انجام نشده است.

در نهایت، بررسی‌های صورت گرفته در مورد ارتباط مستقل هر یک از متغیرها با غلظت سایتوکین‌ها بر اساس مدل آماری رگرسیون

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

لجستیک، گویای آن است که از میان متغیرهای توصیفی، سابقه خانوادگی بیماری و جنسیت، به‌عنوان عوامل مستقل پیش‌گویی‌کننده استعداد ابتلا به درماتیت آتوپیک، نقش مهمی ایفا می‌کنند. در مقابل، رابطه خویشاوندی والدین، به نظر نمی‌رسد که نقش مهمی در پیش‌گویی ابتلا به درماتیت آتوپیک، داشته باشد. در مورد تاثیر تغذیه با شیر مادر بر پیش‌گویی بروز درماتیت آتوپیک هم نمی‌توان نتیجه قطعی را عنوان کرد. رفع مشکلات مطالعات قبلی (حجم نمونه کوچک، فقدان انتخاب تصادفی، دوره کوتاه‌مدت تغذیه با شیر مادر، عدم طراحی یک سویه کور) و انجام مطالعات مداخله‌ای (کارآزمایی‌های Interventional) بیش‌تر در جهت شناسایی تاثیر یا عدم تاثیر قطعی تغذیه با شیر مادر بر درماتیت آتوپیک، می‌تواند مفید باشد. از میان سایر متغیرها، بر اساس نتایج گرفته شده، می‌توان عنوان کرد که غلظت سایتوکین IFN-γ در شیر مادر، به‌صورت مستقل، در پیش‌گویی استعداد ابتلا به درماتیت آتوپیک، نقش مهمی ایفا می‌کند. در مقابل، با توجه به این‌که غلظت سایتوکین IL-13 در آزمون چند متغیره بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت، احتمالاً نمی‌تواند به‌عنوان عاملی مستقل در پیش‌گویی بروز درماتیت آتوپیک، نقش چندانی داشته باشد و تحت تاثیر سایر عوامل قرار می‌گیرد. چنان‌که پیش‌تر هم اشاره شد، میان این سایتوکین و IL-4 رابطه معنی‌دار معکوسی مشاهده شد که چندان قوی نبود.

نقاط قوت و آثار کاربردی حاصل از این پژوهش: ۱- عدم وجود سابقه بررسی ارتباط غلظت سایتوکین‌های التهابی و ضد التهابی موجود در شیر مادر با درماتیت آتوپیک تاکنون. ۲- با پرهیز دادن کودکان از خوردن شیر مادر حاوی سایتوکین‌های التهابی، چه بسا بتوان به بهبود بیماری و کاهش علایم درماتیت آتوپیک کمک کرد و در مورد سایر شیرخواران نیز مانع قطع مصرف شیر مادر شد تا بدون دلیل از این منبع مهم غذایی و ایمونولوژیک محروم نگردند. ۳- با لحاظ نمودن ارتباط بین این سایتوکین‌ها با درماتیت آتوپیک، یک مدل آماری ارایه گردید که بر طبق آن می‌توانیم احتمال ایجاد بیماری درماتیت آتوپیک را بر اساس آزمایش سایتوکین‌های شیر مادر تعیین کنیم.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از یک پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد ایمنی‌شناسی پزشکی تحت عنوان "بررسی غلظت و منشا ترشح سایتوکین‌های التهابی TNF-α و IFN-γ و ضدالتهابی IL-13 و IL-4 در شیر مادر و ارتباط آن‌ها با درماتیت آتوپیک در شیرخواران سنین زیر ۲۴ ماه" به راهنمایی دکتر محمدمهدی محمدی در سال ۱۳۹۱ (دفاع‌شده با کد ۴/۹۱) می‌باشد که با حمایت مالی مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شده است.

از همکاری خانم‌ها آرزو خسروی و فاطمه عزت‌خواه (کارشناسان ارشد آزمایشگاه ایمونولوژی)، از حمایت کمیته تحقیقات دانشجویی و از مساعدت‌های کارکنان کلینیک آسم و آلرژی در بیمارستان افضلی پور کرمان و مادران شیرخواران هر دو گروه مورد و شاهد که نمونه‌های خود را در کمال مهربانی در اختیار این پژوهش قرار دادند، قدردانی می‌شود.

References

1. Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, editors. Nelson Essentials of Pediatrics. 6th ed. Philadelphia, PA; Saunders Elsevier: 2011. p. 324-7.
2. Bieber T. Mechanisms of disease: Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358(14):1483-94.
3. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351(9):940-1.
4. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 2004;144(5):602-7.
5. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.
6. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122(4):812-24.
7. Mihrshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37(5):671-9.
8. Pesonen M, Kallio MJ, Ranki A, Siimes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy* 2006;36(8):1011-8.
9. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005;135(1):1-4.
10. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1537S-1543S.
11. Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(3):245-53.
12. Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schöpf E, Krutmann J. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995;105(3):407-10.
13. Taha RA, Leung DY, Ghaffar O, Boguniewicz M, Hamid Q. In vivo expression of cytokine receptor mRNA in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(2):245-50.
14. Ricci M, Matucci A, Rossi O. Source of IL-4 able to induce the development of TH2-like cells. *Clin Exp Allergy* 1997;27(5): 488-500.
15. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol* 2011;2(3). pii: 110.
16. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(1):225-31.
17. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6(5):384-9.
18. Jujo K, Renz H, Abe J, Gelfand EW, Leung DY. Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3 Pt 1):323-31.
19. Vestergaard C, Johansen C, Otkjaer K, Deleuran M, Iversen L. Tumor necrosis factor-alpha-induced CTACK/CCL27 (cutaneous T-cell-attracting chemokine) production in keratinocytes is controlled by nuclear factor kappaB. *Cytokine* 2005;29(2):49-55.
20. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007;157(4):645-8.
21. Prokesová L, Lodinová-Zádníková R, Zizka J, Kocourková I, Novotná O, Petrásková P, et al. Cytokine levels in healthy and allergic mothers and their children during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(3):175-83.
22. Breckler LA, Hale J, Jung W, Westcott L, Dunstan JA, Thornton CA, et al. Modulation of in vivo and in vitro cytokine production over the course of pregnancy in allergic and non-allergic mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(1 Pt 1):14-21.
23. Rigotti E, Piacentini GL, Ress M, Pigozzi R, Boner AL, Peroni DG. Transforming growth factor-beta and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants. *Clin Exp Allergy* 2006;36(5):614-8.
24. Avrameas S. Coupling of enzymes to proteins with glutaraldehyde. Use of the conjugates for the detection of antigens and antibodies. *Immunochemistry* 1969;6(1):43-52.
25. Roguedas-Contios AM, Misery L. What is intrinsic atopic dermatitis? *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(3):233-6.
26. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6 Suppl):S118-27.
27. Kang K, Stevens SR. Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21(2):116-21
28. Küster W, Petersen M, Christophers E, Goos M, Sterry W. A family study of atopic dermatitis. Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2,151 family members. *Arch Dermatol Res* 1990;282(2):98-102.
29. Singh V, Agrewala J. Regulatory role of pro-Th1 and pro-Th2 cytokines in modulating the activity of Th1 and Th2 cells when B cell and macrophages are used as antigen presenting cells. *BMC Immunology* 2006;7:17.
30. Mamessier E, Magnan A. Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma. *Eur J Dermatol* 2006;16(2):103-13.
31. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schöpf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut AG, Ruzicka T, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998;19(8):359-61.
32. Tang ML, Kemp AS, Thorburn J, Hill DJ. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994;344(8928):983-5.
33. Sivaprasad U, Warrier MR, Gibson AM, Chen W, Tabata Y, Bass SA, et al. IL-13Rα2 has a protective role in a mouse model of cutaneous inflammation. *J Immunol* 2010;185(11):6802-8.
34. La Grutta S, Richiusa P, Pizzolanti G, Mattina A, Pajno GB, Citarrella R, et al. CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy* 2005;60(3):391-5.
35. Graves PE, Kabesch M, Halonen M, Holberg CJ, Baldini M, Fritzsch C, et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(3):506-13.
36. Akdis CA, Akdis M, Simon HU, Blaser K. Regulation of allergic inflammation by skin-homing T cells in allergic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118(2-4):140-4.
37. Artis D, Humphreys NE, Bancroft AJ, Rothwell NJ, Potten CS, Grencis RK. Tumor necrosis factor alpha is a critical component of interleukin 13-mediated protective T helper cell type 2 responses during helminth infection. *J Exp Med* 1999 4;190(7):953-62.
38. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):178-89.
39. Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, Richmond P, et al. Atopic dermatitis in young children is associated with impaired interleukin-10 and interferon-gamma responses to allergens, vaccines and colonizing skin and gut bacteria. *Clin Exp Allergy* 2005;35(10):1309-17.
40. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(3 Pt 1):522-6.
41. Gauchat JF, Schlagenhauf E, Feng NP, Moser R, Yamage M, Jeannin P, et al. A novel 4-kb interleukin-13 receptor alpha mRNA expressed in human B, T, and endothelial cells encoding an alternate type-II interleukin-4/interleukin-13 receptor. *Eur J Immunol* 1997; 27(4):971-8.
42. Ryzhov S, Goldstein AE, Matafonov A, Zeng D, Biaggioni I, Feoktistov I. Adenosine-activated mast cells induce IgE synthesis by B lymphocytes: an A2B-mediated process involving Th2 cytokines IL-4 and IL-13 with implications for asthma. *Immunol* 2004;172(12): 7726-33.
43. Wisniewski J, Wright PW, Patrie JT, Heymann PW, Woodfolk JA. Distinct Serum Cytokine Profiles Predict Atopic Dermatitis in Children and Adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl 2): AB40.
44. Seneviratne SL, Jones L, Bailey AS, Black AP, Ogg GS. Severe atopic dermatitis is associated with a reduced frequency of IL-10 producing allergen-specific CD4+ T cells. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(5):689-94.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal — *Tehran University Medical Journal, January 2013; Vol. 70, No. 10: 640-651* — *Original Article*

Evaluation of the concentration of Proinflammatory/Pro Th1 Cytokines IFN-γ and TNF-α and anti inflammatory/Pro Th2 Cytokines IL-13 and IL-4 in breast milk and their relationship to atopic dermatitis

Sepideh Moradkhani M.Sc.[1,2]
Mohammd Mahdi Mohammadi L.M.D., Ph.D. M.P.H.[1,2*]
Hamid Daneshvar Ph.D.[2]
Nasrin Bazargan Harandi M.D.[3]
Mohammad Reza Baneshi Ph.D.[4]

1- Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
2- Department of Immunology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
3- Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
4- Research Center for Modeling in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

[*] Corresponding author:
Department of Immunology, Kerman University of Medical Sciences,
P.O.Box:444, Kerman, Iran.
Area Postal Code: 76169-14115
Tel: +98- 341- 3224617
E-mail: mmmohamadi@razi.tums.ac.ir

Abstract

Received: September 04, 2012 Accepted: October 03, 2012

***Background*:** Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic, highly pruritic and inflammatory skin diseases. The exclusive influence of breastfeeding in the prevention of inflammatory diseases is a matter of debate. In this study, we aimed to determine the concentration of interferon-gamma (IFN-γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-13 (IL-13) and interleukin-4 (IL-4) cytokines as anti Th2 or anti Th1 cytokines in breast milk and their relationship with atopic dermatitis in breastfed infants.

***Methods*:** This study carried out in Afzalipour Hospital of kerman during one year from 2010 to 2011, we selected 50 breastfed infants with AD as cases and 50 healthy infants without AD or any other allergic disease as the controls. The concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines were measured by ELISA in the mothers' milk. The demographic characteristics were recorded in a data collection form. Moreover, severity of the disease was determined by SCORAD index. T-test and logistic regression were used for assessment of the correlation among study variables.

***Results*:** The concentrations of IFN-γ and IL-13 were significantly higher (respectively, P=0.04, and P=0.02) in the case group. However, logistic regression revealed that only IFN-γ significantly increased the risk for atopic dermatitis (P=0.02). Concentration of TNF-α was similar in the milk from mothers belonging to the two groups.

Conclusion: The results indicate that the concentrations of IFN-γ, IL-13 and IL-4 cytokines are higher in the milk of mothers whose infants have AD. However, the risk for atopic dermatitis increases by 49% by every ten-unit (in pg/mL) increase in the level of IFN-γ.

Keywords: atopic dermatitis, breastfeeding, cytokine, ELISA, IFN- γ, IL-13, IL-4, TNF-α.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-12]