

## سیستم ایمنی و دوران کهولت

نویسنده: دکتر معصومه ابتکار<sup>۱</sup>

### خلاصه

با رشد و توسعه جوامع، پیشرفت علمی و فن آوری و فراگیری خدمات بهداشتی و درمانی جوامع توسعه یافته و در حال توسعه با خیل کثیری از افراد مسن که هرم جمعیتی جامعه را تغییر می دهند، روبرو شده است. هجوم فزاینده بیماریها با افزایش سن افراد توسط پزشکان گزارش می شود و محققان این پدیده را دلیل بر تضعیف سیستم دفاعی و ایمنی بدن در دوران کهولت می دانند. در این مقاله تلاش شده تا تصویر کلی وضعیت سیستم ایمنی در این دوران ترسیم شود. شاخص های مختلف دفاعی بدن در دوران کهولت تصویر نویسی از کهولت و مسایل خاص پزشکی این گروه سنی را طرح می نماید.

کلید واژه: سیستم ایمنی، تیموس، سلول T، کهولت سن

### مقدمه:

پزشکان و محققان از دیرباز مشاهده نموده اند که با افزایش سن افراد، هجوم بیماریها و اختلالات افزایش یافته و این پدیده را دلیل بر تضعیف سیستم دفاعی و ایمنی بدن در دوران کهولت دانسته اند. وقایع فیزیولوژیک که با افزایش سن و ورود به دوران کهولت اتفاق می افتد در کنار تغییرات سیستم ایمنی در این دوران، وضعیت خاصی را به وجود می آورد که مورد توجه محققان و پزشکان قرار گرفته است. مهمترین تغییری که در سیستم ایمنی در دوران کهولت اتفاق می افتد، درون گزینی (تحلیل) تیموس (involution thymic) می باشد. بدین صورت که شاخه پاسخ های سلول T پیش از

شاخه سلول B در دوران کهولت صدمه می بیند و این پدیده می تواند یکی از علل اصلی تضعیف سیستم ایمنی محسوب شود. افزایش بیماریهای عفونی، انگلی (پروتوزوا و متازوا)، مانند ویروس های آنفولانزا که هر ساله باعث مرگ و میر افراد کهنسال می شوند، همچنین بیماریهای خود ایمنی و سرطان ها از جمله اختلالاتی می باشند که با افزایش سن، شیوع پیدا کرده است. مطالعات گسترده ای در زمینه بررسی علل بروز این بیماریها و روش های پیگیری و درمانی مطلوب صورت گرفته و گرچه در بسیاری موارد حاکی از تغییرات شدید شاخص های سیستم ایمنی سلولی و همورال بوده، نتایج ضد و نقیضی حاصل شده است (۱).

تفکیک بین پدیده کهولت و بیماریهای ناشی از کهولت و تعریف محدوده سنی خاصی برای کهولت، از جمله مواردی است که برای تحقیقات در این زمینه ضروری بوده است. گروهی از محققان پروتکل خاصی (Senieur Protocol) برای ایمنی کهولت تعریف کرده اند که طی آن افرادی برای اینگونه مطالعات انتخاب می شوند که از سلامت کامل برخوردار بوده و در محدوده سنی ۱۰۰-۸۰ قرار گرفته باشند (۲). البته کهنسالان بیمار هم می توانند اطلاعات مفیدی را در این مطالعات به همراه داشته باشند. از این گذشته وضعیت روانی این افراد نیز باید مدنظر قرار گیرد.

### سیستم ایمنی در کهولت:

امروزه تحقیقات بسیار متنوع و گسترده‌ای در خصوص تغییرات سیستم ایمنی در دوران کهولت در دسترس است. شاید مهمترین وجه این تغییرات مربوط به تیموس و سلول‌های T بوده که تغییرات دیگر سیستم ایمنی تا حدی مستقیم یا غیرمستقیم متأثر از آن است.

### تیموس و سلول‌های T:

محققان و متخصصان علوم پزشکی و ایمونولوژی تیموس را «دانشگاه» سلول‌های T می‌دانند و معتقدند تیموس در طول زندگی نقش تعیین کننده و اساسی در هدایت سیستم ایمنی دارد.

سلول‌های اجدادی از مغز استخوان وارد تیموس شده و در آنجا تکثیر و بالغ می‌شوند و بدن‌بال یک فرآیند بسیار دقیق، گزینش جمعیت فعال سلول‌های T متحمل نسبت به خود و محدود به MHC را به بدن می‌زبان تحویل می‌دهند.

آناتومی تیموس حاکی از یک ارگان لوبوله با کیسول نازک چنبری است که با ورود به داخل لوبول‌ها، آنها را تقسیم نموده و عروق و رشته‌های عصبی را به درون عضو می‌برد. سلول‌های T ابتدا در ناحیه زیر کیسول وارد شده، در قسمت کورتکس بالغ می‌شوند و از ناحیه مدولا خارج می‌گردند. در طول این مسیر سلول‌های T علائمی را دریافت می‌نمایند که جهت موارد زیر است:

(الف) تعیین وضعیت

(ب) تکثیر

(ج) تغییر شاخص‌های سطحی CD<sub>4</sub> و CD<sub>8</sub>

(د) بازبایی ژن‌ها برای ایجاد (TCR repertoire)

(ه) گزینش مثبت یا منفی

(و) بلوغ عملی

فقط ۵٪ از سلول‌های T ورودی از این فرآیند دشوار جان سالم بدر برده و خارج می‌شوند و بقیه در درون تیموس دچار آپوپتوزیس شده و از بین می‌روند.

در طول ۱۲ ماه اول زندگی کودک، اندازه تیموس به حداکثر خود و به حدود ۲۵ سانتی‌متر مربع رسیده و پس از سال اول تحلیل (درون‌گزینی) و آتروفی تیموس آغاز می‌گردد. آتروفی تیموس سالانه به نسبت ۳٪ تا میانسالی ادامه یافته و از آن دوران به ۱٪ در سال می‌رسد. بدین ترتیب در حدود سن ۱۲۰ سالگی تیموس کاملاً تحلیل رفته است (۲).

پدیده تحلیل تیموس توسط هورمون‌های جنسی و تیموس کنترل شده و در حالیکه نواحی اپیتالی و لنفوسیتی تیموس کاهش می‌یابد، در بافت پیوندی و چربی ارگان تیموس افزایش دیده می‌شود که این مسأله باعث جبران کاهش وزن و اندازه کل عضو می‌گردد. تحلیل تیموس در شرایط حاملگی و استرس هم به صورت موقت و برگشت‌ناپذیر اتفاق می‌افتد، ولی در کهولت این پدیده با کاهش توانایی ارگان همراه است. این مسأله در حالی اتفاق می‌افتد که مغز استخوان بعنوان مرکز رشد سلول‌های دیگر خونی و سلول‌های B و غیره، علیرغم افزایش بافت چربی، افت قابل توجهی در دوران کهولت نداشته و برخی گزارشات حاکی از افزایش توان تمایز سلول‌های اجدادی در این دوران می‌باشد (۳).

اطلاعات اخیر پژوهشی نشان دهنده این امر می‌باشد که روند تولید سلول T در تیموس تحت تأثیر سلول‌های T بالغ نیز می‌باشد و به صورت (Feed back) فعالیت تیموس را کنترل می‌نمایند (۴).

در ارتباط و برای توجیه پدیده فوق محققان فرضیه‌های متعددی را مطرح کرده‌اند که مسأله کهولت را مورد توجه قرار می‌دهد و علل تحلیل

و درون‌گزینی تیموس را مطرح می‌نماید.

تئوری اول، فرسایش طبیعی این عضو را با افزایش سن مطرح می‌کند، در حالی که مخالفین این نظریه متفاوت بودن این روند با سایر اعضای بدن و همچنین کنترل توسط هورمون‌ها را دال بر رد این فرضیه می‌دانند. فرضیه دوم، لزوم انطباق مستقیم با شرایط و وضعیت بدن را بعنوان دلیل برای درون‌زایی یا تحلیل تیموس می‌دانند. طبق این نظریه به دلیل میزان تکثیر زیاد سلول‌ها احتمال تغییرات بدخیم افزایش یافته و می‌تواند خطراتی بدن‌بال داشته باشد. همچنین بدلیل احتمال ایجاد سلول‌های خود ایمن طبق این فرضیه بهتر است تولید سلول T توسط تیموس سریع‌تر متوقف شود (۲، ۳).

ضعف فرضیه فوق بدلیل عدم مشاهده چنین کاهش مشابهی در تولید سلول B با افزایش سن و فقدان مشکلات حاد بدخیمی و خود ایمنی در مورد سلول B در دوران کهولت مشهود است. بعلاوه اینکه برداشتن تیموس در بسیاری از موارد منجر به افزایش احتمال ابتلاء به بیماری‌های (اتو ایمن) خود ایمن می‌گردد.

فرضیه سوم بر اساس استفاده بهینه از منابع انرژی و موارد توسط بدن استوار می‌باشد. موجودات زنده باید در مجموع تعادلی میان میزان مصرف انرژی و منابع و نقش هر عضو بدن برای ادامه حیات و تولید مثل ایجاد نمایند. در موجودات زنده تلاش و حمایت کافی از سلول‌های جنسی که برای ادامه نسل ضروری هستند اهمیت فراوان دارد. سلول‌های جنسی در موجوداتی که تولید جنسی دارند هیچگونه آثاری از کهولت نشان نمی‌دهند، لذا در این فرضیه کهولت ویژگی سلول‌های سوماتیک حیواناتی می‌باشد که دارای تولید مثل جنسی هستند (۲-۴).

کهولت سلول‌های سوماتیک بگونه‌ای تکامل یافته که در محیط طبیعی حیوان در اثر

ابتلاء با عفونت (قبل از از دست رفتن فعالیت عضو خاصی که برای حیوان مخاطره آمیز باشد) از بین برود. ولی این انسان‌ها محیط و شیوه زندگی خود را تغییر داده‌اند و اکنون با افزایش سن جامعه موضوع کهولت و علل آن مطرح می‌شود. در قرن ۱۹ طول عمر متوسط حدود ۴۰ سال بوده، در حالیکه امروزه حدود ۷۶ الی ۸۰ سال می‌باشد و این خود بیانگر تغییرات محیطی و شرایط زندگی افراد است. گروه دیگری از محققان بر این باورند که تحلیل تیموس یک پدیده غیرمستقر بوده و نسبت سلول‌های کمک دهنده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی به نسبت سلول‌های تنظیم کننده اختصاصی برای آنتی‌ژن خود افزایش یافته، در نتیجه میزان آنتی‌بادی‌ها با افزایش سن افزایش یافته است (۵).

### پاسخ‌های سلول B در افراد کهنسال:

با افزایش سن میزان برخی کلاس‌های ایمونوگلوبولین‌های سرمی افزایش پیدا می‌کند (مانند IgG 1/2/3)، همچنین تعداد سلول‌های B در خون محیطی کاهش چشمگیری می‌یابد (۶). آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر علیه عضه بدن در این افراد مشاهده نشده، در حالیکه آنتی‌بادی‌های غیراختصاصی برای عضه افزایش یافته است. افزایش میزان ایمونوگلوبولین‌های سرمی همراه با کاهش سلول B می‌تواند بدلائل مختلف اتفاق بیافتد، از جمله:

- ۱) افزایش سلول‌های B و پلاسمادر ارگان‌های دیگری غیر از خون.
- ۲) افزایش طول عمر سلول‌های B و پلاسمادر مراکز ژرمینال.
- ۳) افزایش تولید ایمونوگلوبولین‌ها در سلول‌های باقی مانده.

همچنین از تفاوت‌های مشهود در وضعیت سلول B در دوران کهولت، تفاوت در لانه‌گزینی سلول B یا B-cell homing است که این مسأله می‌تواند بدلیل تغییرات شاخص‌های سطحی اتفاق افتد. تمایل سلول B برای مرگ برنامه‌ریزی شده یا apoptosis متعاقب اثر برخی عوامل ویروسی و شیمیایی، در افراد مسن افزایش یافته است (۱). گزارش‌های دیگری در خصوص اثرات واکنش‌ها در افراد مسن نشان می‌دهد که با کاهش تولید آنتی‌بادی از نوع IgG و در برخی انواع ویروس، مشهود بوده است (۴).

### کهولت و ژنتیک:

با توجه به نقش MHC در ارائه آنتی‌ژن و کنترل پاسخ‌های ایمنی انتظار می‌رود که برخی از آلل‌های MHC با امکان رسیدن به کهنسالی در افراد مرتبط باشد. در موش‌ها امکان رسیدن به کهنسالی با ژنوتیپ H-2 مرتبط شناخته شده، ولی مکانیزم آن مقابله با کارسینوژن‌ها بوده و نه مقاومت در برابر بیماری‌های عفونی در مطالعاتی که با افراد بیش از ۸۵ سال صورت گرفته، مشخص شده که این افراد با کاهش قابل توجه HLA-B40 و افزایش HLA-DR5 در افراد مؤنث مواجه بوده‌اند (۴). در جمعیت سلول‌های B موش‌های مسن، فراوانی زن‌های یک خانواده VH بیشتر از بقیه بوده و این مسأله نشان می‌دهد کاهش تنوع آنتی‌بادی می‌باشد (۷). ارتباط پدیده کهولت با برخی از دسته‌ها و گروه‌های ژن‌ها محتمل به نظر می‌رسد، گرچه مطالعات در این زمینه به نتایج قطعی دست نیافته و باید ادامه یابد.

### کهولت و سایتوکاینها:

مطالعات انجام شده بر روی جمعیت‌های سلول T نشان می‌دهد که با وجود

تحلیل تیموس از دوران کودکی تغییر زیادی در دوران کهنسالی از جهت میزان سلول‌های T و زیرگروه‌های CD4+ و CD8+ رخ نمی‌دهد. اکثر مطالعات پرخون محیطی افراد کهنسال حاکی از کاهش نسبت سلول‌های CD4+ و CD8+ که دارای میزان زیاد CD45RA بوده و همزمان کاهش جمعیت‌های CD45Rohi و CD29hi و LFA-1hi هم گزارش شده است (۴، ۸).

بدین ترتیب در کهولت کاهش ذخایر سلول‌های نابالغ و حضور فزاینده سلول‌های عامل حافظه‌ای و یا سلول‌هایی که جدیداً فعال شده باشند، مشاهده می‌شود. این تغییرات در زیرگروه‌ها در هر دو جنس مؤنث و مذکر اتفاق می‌افتد و از ابتدای زندگی تا دوران کهنسالی ادامه دارد. البته تدریجی بودن این تغییرات و با تمرکز تغییرات در فواصل مورد تأکید و توجه محققان بوده است.

### IL-2:

در خصوص IL-2 مطالعات نتایج متناقضی را به همراه داشته است که اکثراً به کاهش یا عدم تغییر میزان تولید IL-2 در دوران کهولت اشاره داشته‌اند. مطالعات دقیق‌تر با زیرگروه‌های سلولی نشان می‌دهد که تغییرات در تولید IL-2 به تغییرات جمعیت‌های سلولی ارتباط دارد. کاهش فعالیت گیرنده IL-2R هم گزارش شده و می‌تواند از علل این مسأله باشد (۸).

### Interferon:

گزارش‌های بسیاری حاکی از افزایش میزان تولید IFN در موش‌های مسن می‌باشد. محققان ارتباط مستقیم بین جمعیت سلول‌های حافظه‌ای و تولید IFN را مهمترین اصل در ارتباط می‌دانند. متأسفانه مطالعات انسانی نتایج متناقضی را بدنبال داشته که می‌تواند ناشی از

تفاوت‌های میان بیماران مورد مطالعه و یا بکارگیری برخی عوامل غیرمعمول باشد (۹).

#### IL-4:

اکثر مطالعات بر روی سیستم ایمنی موش‌ها نشانگر افزایش تولید IL-4 توسط لنفوسیت‌ها هنگام کهولت است. البته این تغییر هم تدریجی بوده و با تغییرات زیرگروه‌های T در این دوران منطبق بوده است (۱۰).

#### IL-3/GM-CSF:

گرچه مجموع گزارش‌های مختلف در خصوص تولید IL-3 متناقض است، لیکن می‌توان نتیجه گرفت که افزایش سلول‌های حافظه ای + CD4 می‌تواند توجیه‌کننده افزایش تولید IL-3 در مقابل محرک‌های قوی پلی‌کلونال باشد. برخی گزارشات در خصوص تولید GM-CSF حاکی از امکان کاهش میزان این سیتوکین با افزایش سن در انسان و موش می‌باشد (۸).

#### IL-5, IL-6, IL-10:

افزایش میزان تولید IL-5 با افزایش سن گزارش شده و محققان نشان داده‌اند که این مسأله با تجمع سلول‌های حافظه ای CD44hi که دارای توانایی فزاینده جهت تولید IL-5 می‌باشند، همراه بوده است.

گرچه گزارش‌های متناقض در خصوص IL-6 وجود دارد، ولی اکثریت آنها حاکی از افزایش تولید IL-6 با افزایش سن بوده است. در خصوص IL-10 نیز یک مورد گزارش افزایش توانایی سلول‌های CD4+ برای تولید IL-10 با افزایش سن مشاهده می‌شود.

با توجه به اینکه IL-4، IL-5، IL-10 اثرات تقویت‌دهنده فعالیت سلول B را داشته، افزایش یا حداقل ثابت ماندن میزان این سیتوکین‌ها در

کهولت این امکان را به وجود می‌آورد که پاسخ‌های T کمک‌دهنده با افزایش سن متعادل و ثابت بماند (۹، ۴).

#### تغییرات جمعیت‌های سلول T:

همانطوریکه گفته شد تحلیل تدریجی تیموس باعث کاهش ورود سلول‌های بالغ T جدید به بافت‌های محیطی می‌شود. ولی به رغم این مسأله جمعیت سلول‌های T محیطی تغییرات چندانی از جهت تعداد کل سلول T و زیر جمعیت‌های CD4+ و CD8+ نشان نمی‌دهند. البته بعضی تغییرات در اپراتور سلول‌های T گزارش شده و از طرفی افزایش تعداد سلول‌های T فعال شده در خون محیطی که مولکول‌های HLA-DR را بیان می‌کنند مشهود شده است (۱۱).

برخی محققان، شاخص CD7 را که توسط گروهی از سلول‌های CD4+T بیان می‌شود، بعنوان شاخص کهولت مطرح نمودند. این شاخص با افزایش سن ناپدید می‌شود. بیان CD28 هم با افزایش سن کاهش یافته و می‌تواند علت کاهش پاسخ‌های تکثیر می‌باشد، لذا می‌توان از آن به عنوان شاخص کهولت استفاده نمود (۱۴). انطباق این شاخص‌ها با عملکرد سلول‌ها در افراد مسن نشان می‌دهد که در کهولت ویژگی‌های متفاوتی برای جمعیت‌های T بروز می‌نماید (۴).

بدلیل کاهش تولید و تکثیر T افزایش سلول‌های CD2+CD3- در خون محیطی مشاهده می‌شود. زیرگروه CD2+CD4-CD8- که با سوء تغذیه در دوران کهولت و زیرگروه CD2+CD4+CD8+ که با برنی بیماری‌ها ارتباط داشته، هر دو کاهش نشان می‌دهد (۱۶).

سایر محققان کاهش سلول‌های naive و افزایش سلول‌های حافظه‌ای را دلیل کاهش

میزان تکثیر سلول T می‌دانند.

محققان با کار در زمینه شاخص‌های سطحی سلول‌های CD8+ دریافته‌اند با افزایش سن کاهش قابل توجهی در جمعیت CD8+CD45RA+، بعنوان جمعیت تحریک‌نشده بکر، اتفاق می‌افتد. با مطالعه همزمان چندین شاخص زیرگروه‌ها که توسط سلول‌های T موش بیان می‌شود، تصویر کلی تغییرات جمعیت زیرگروه‌ها با افزایش سن مشخص می‌گردد. کاهش جمعیت سلول‌های CD8+CD45RA+ در افراد مسن مشاهده شده است (۱۲).

تمایز «سلول‌های T در خارج از تیموس» هم در دوران کهولت دچار تغییرات قابل ملاحظه‌ای می‌شود (۴).

#### کهولت و سلول‌های عرضه‌کننده

##### آنتی‌ژن (APC):

برخی محققان اختلال در فعالیت سلول‌های T افراد کهنسال را به اختلال در عملکرد سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) نسبت می‌دهند. در مطالعات Senieur همچنین سلول‌های دندرتیک کهنسالان قدرت ارائه آنتی‌ژن کمتری از افراد میانسال نشان می‌داد. البته این تحقیقات در خصوص آنتی‌ژن‌های ویروس آنفلونزا صورت گرفته و محققان توانسته‌اند آن را به کاهش میان MHCTI در سطح سلول‌های (APC) نسبت دهند (۴).

##### سلول‌های کشنده طبیعی NK:

در مطالعات Senieur مشخص شده که شاخص‌های سطحی سلول‌های NK افراد مسن با افراد جوان کاملاً تفاوت دارد. افزایش بیان CD95 و آنتی‌ژن‌های HLA-DR مشهود بوده و میزان سیتوتوکسیسته سلول‌های کشنده طبیعی افراد مسن با افراد جوان مشابه بوده، لیکن گروه

دیگری از محققان نشان داده اند که جمعیت خاصی از سلول های NK فعالیت کشندگی کمتر از معمول را در افراد مسن داشته است.

کار گروه دیگری از محققان نشان می دهد که با افزایش سن میزان سلول های کشنده طبیعی با فعالیت بالا و شاخص های (CD16+CD57-) افزایش یافته، در حالیکه در جمعیت های دیگر با فعالیت کم یا متوسط تغییرات قابل ملاحظه ای گزارش نشده است (۱۷).

در سندروم داون که پیری زودرس اتفاق می افتد، افزایش میزان سلول های NK گزارش شده، ولی این سلول ها دارای کارآیی ضعیف می باشند (۱۵). برخی محققان اعتقاد دارند افزایش میزان سلول های کشنده طبیعی در کهولت جهت جبران میزان بالای لنفوسیت های T غیر محدود به MHC بوده است. کاهش میزان فاگوسیتوز سلول های PMN در افراد مسن و همچنین کاهش کموتاکسی در برخی موارد گزارش شده است (۱۸).

### کهولت و متابولیسم سلول ها:

مطالعاتی که در خصوص بیوشیمی سلول های موش های مسن صورت گرفته نشان می دهد که در مقایسه با کنترل های جوان اندیکس فاگوسیتوز تا دو برابر افزایش یافته، در حالیکه میزان تولید  $H_2O_2$  کاهش پیدا کرده است. در مجموع نتایج مطالعات آنزیمی حاکی از آن است که افزایش سن باعث کاهش ظرفیت مصرف گلوکز در لنفوسیت ها و مونوسیت ها می گردد (۱۹). لذا اختلال در متابولیسم گلوکز در کهولت می تواند مکانیزم مهمی برای توجیه اختلال در تکثیر لنفوسیت ها و فاگوسیتوز و تغییرات پاسخ های التهابی و ضدتوموری باشد. گزارشات دیگری مبنی بر اختلال در انتقال پیام، کاهش سیالیت غشاء، تجمع کلسیم، تجزیه فسفاتیدیل اینوزیتول بیان شاخص های سطحی و

تولید پروتئین جدید وجود دارد. مطالعات دیگری دال بر کاهش میزان اینوزیتول P3 (1.45) و همچنین دی اسیل گلیسرول در سلول های T موش های مسن بوده است همیطور بیان تیروزین کیناز از نوع غیرگیرنده ای مانند ZAP-70 و Lck و Fyn کاهش یافته، در حالیکه در این موش های مسن افزایش mRNA برای برخی تیروزین کینازهای نوع گیرنده ای مثل فاکتور رشد انسولین مانند (IGF-IR) گزارش شده است (۴). گرچه بسیاری از محققان احتمال می دادند که توان سلول های مسن برای تکثیر کاهش یافته است، ولی تحقیقات نشان داده که سلول های افراد مسن با توان مشابه افراد جوان در برابر محرک های محیطی پاسخ می دهند و تنها تفاوت در تأخیر زمان اوج پاسخ می باشد. مطالعات بیوشیمیایی فراوانی هنوز ضروری است تا تصویر روشنی از وضعیت متابولیسم سلولی در دوران کهنسالی بدست آید.

### تغذیه و تقویت سیستم ایمنی در

#### کهولت :

تغییر عادات غذایی افراد و اختلال در جذب مواد غذایی در دوران کهولت بعنوان یکی از علل تضعیف پاسخ های ایمنی مطرح است (۲۱-۲۳). مطالعات در انسان و موش نشان می دهد که با افزایش سن مخزن ذخیره روی بتدریج کاهش یافته و احتمال می رود که کمبود روی علت بسیاری از اختلالات ایمونولوژیک و تغییرات تیموس باشد. تیمولین که یکی از مهمترین هورمون های پپتیدی است برای فعالیت خود به روی نیاز دارد. مطالعات نشان داده در افرادی که دچار کمبود روی هستند کاهش میزان تیمولین به خاطر ضعف اولیه تیموس نبوده، بلکه بخاطر فقدان یون های روی مورد نیاز برای تولید هورمون های تیموس است (۲۲). با استفاده از مقادیر لازم روی در تغذیه موش های

مسن مشخص شد که تیموس فعالیت اولیه خویش را بدست می آورد و پاسخ های میتوزنیک و NK به حد اولیه خود می رسد. مطالعات متعددی بر اهمیت نقش ویتامین ها و املاح در تقویت پاسخ های ایمنی منجمله جمعیت های سلول های T و NK کشنده طبیعی، پاسخ به میتوزن تولید فزاینده IL-2 و آنتی بادی در دوران کهولت تأکید دارند (۲۳). از طرفی تحقیقات دیگری نشان می دهد که رژیم های غذایی غنی از اسیدهای چرب باعث اختلالات متابولیک شده و ممکن است در تضعیف سیستم ایمنی در دوران کهنسالی نقش داشته باشد (۲۵).

گونه های فعال اکسیژن (ROS) مانند رادیکال  $O_2$  و  $OH^-$  قدرت ترکیبی بالایی داشته و می توانند باعث تخریب غشاء سلولی و حتی DNA داخل هسته شوند. سیستم های دفاعی ضد اکسیدانت شامل برخی آنزیم ها، پروتئین ها و ویتامین ها است. بسیاری از محققان نشان داده اند که فعالیت ROS ها در روند کهولت نقش اساسی دارند و با بکارگیری ویتامین ها می توان از عوارض کهولت کاست. اینکه آیا واقعاً ویتامین ها می توانند باعث افزایش طول عمر افراد شوند هنوز نیاز به تحقیقات گسترده دارد (۲۴).

### اثرات سیستم اعصاب:

از عوامل دیگری که بدون تردید در فرآیند کهولت و روند آن نقش دارد اثر سیستم اعصاب و هورمون ها بر سیستم ایمنی و تغییرات این اثرات در دوران کهولت می باشد. مطالعات نوروایمونولوژی حاکی از اثرات دوجانبه در سیستم ایمنی و عصبی بر یکدیگر است و هورمون ها و نوروترانسمیترها مکانیزم اصلی این تأثیرگذاری می باشند. شیوع اختلالات

پاسخ‌های ایمنی در دوران کهنسالی گرچه تصویر متفاوتی از آنچه به صورت متداول از سیستم ایمنی می‌دانیم می‌باشد، ولی شناخت کافی این پدیده می‌تواند برای درک قـــدرت انعطاف‌پذیری سیستم ایمنی و فرآیند تکاملی آن مؤثر و مفید باشد. اتخاذ تدابیر مؤثر غذایی، عادات و رفتارهای صحیح مانند ورزش، محافظت از محیط زیست و تضمین سلامت روحی و روانی فرد بعنوان بخشی از سلامت بهداشت فردی و اجتماعی بدون تردید می‌تواند فرآیند کهولت را کند نموده و از عوارض آن بکاهد.

### افق‌های آینده:

در مجموع نتایج متناقض و غیرهمسو بدلیل تعاریف و شرایط متفاوت آزمایشگاهی و تنوع افراد مورد مطالعه و فقدان تعریف مشخص و یکسان از کهولت قابل تفسیر است. وجود افراد سالم کهنسال که بیش از صدسال عمر دارند گواه بر این مدعاست که در کهنسالی سیستم ایمنی افراد کاملاً تضعیف نشده، بلکه تغییر و جهت داده است، بطوریکه در بعضی زمینه‌ها قویتر از دوران جوانی، در بعضی ابعاد کاملاً یکسان و در برخی از جهات سیستم ایمنی ضعیف‌تر از دوران جوانی شده است. تصویر

روانی و افسردگی در افراد مسن خود می‌تواند عامل تأثیرگذاری مستقیم بر فعالیت سیستم ایمنی در این دوران محسوب شود. این مسأله باید در مطالعه افراد مسن و انتخاب آنان برای تحقیقات مدنظر واقع شود. در این زمینه محققان نشان داده‌اند پدیده‌های اپیویدی که بطور معمول در رت جوان میتوزنر سلول‌های T را افزایش می‌دهند، در رت‌های مسن چنین تأثیری نداشته‌اند. این نتایج نشان می‌دهد که با افزایش سن پاسخ‌های سیستم عصبی و ایمنی تغییر کرده و صورت دیگری بخود می‌گیرد (۲۶).

### REFERENCES:

- 1- Franceschi, C., et al: The Immunology of Exceptional Individuals, The lesson of Centenarians, *Immunology Today*, Vol; 16, 1995, 1,p.12.
- 2- George, A., & M. Ritter: Thymic Involution with Aging, Obsolescence or Good Housekeeping, *Immunology Today*, Vol;17,6, 1996, p.267.
- 3- Rannisto, V., Lauristen: Population studies on Aging, 4 Odense Press 1993.
- 4- Pawelec, G. & R. Solana: Immunoscense, *Immunology Today*, Vol; 18 no. 11,1997, P.574.
- 5- Rose, N.R: Thymus function Aging and Autoimmunity, *Immunology letters*, Vol; 40 (3),1994, p.225-30.
- 6- Paganelli, R., et al: Changes in Circulating B cells and Immunoglobulin Classes and Subclasses in a Healthy aged Population, *clinical and Experimental Immunolgy*, Vol, 90,2,1992, P. 351-40
- 7- Viale, A.C., et al: VH-gene family Dominance in Aging Mice, *Scand Journal of Immunol.*, Vol;39(2),1994, p. 184-8.
- 8- Allen, J., et al: Cytokines in Health and Disease, *Cytokines and Aging*,1995, P. 342-51.
- 9- Candore, G., et al: Gamma-interferon, IL-4 and IL-6 in vitro production in old subjects, *Autoimmunity*, Vol; 16(4), 1993, p. 275-80.
- 10- Nijhuis, E.W., et al: Age-related Increase in the Fraction of CD24- CD4-T cells and IL-4 Production as a feature of CD4-T Cell Differentiation, *Clin. Exp. Immunol.*, Vol; 96(3),1994 p. 528-34.
- 11- Ruiz-M., et al: CD8+ T cell subjects, *Immunological Investigation*, Vol; 24 (6),1995, P.891-5.
- 12- Chakraborty, A: Age Related NK Activity, *Tumori*, Vol; 80,3, 1994, p.233-7.
- 13- Kukel, S., et al: Progressive Increase of CD7- T cells in Human Blood Lymphocytes with Aging, *Clinical Experimental Immunology*, Vol; 98(1),1994, p. 163-8.
- 14- Nespoli, et al: Immunological features of Down's syndrome, *Journal of Intellectual Disability Research*, Vol; 37 (6),1993, p. 543-59.
- 15- Lesound, B.M, Meaume, S: CMI Changes in Aging, Relative Importance of Cell Subpopulation Switches, *Immunology Letters*, Vol; 40(3),1994, P. 235-42.
- 16- Angeace, AD: CD57+T Lymphocytes are Derives from CD57 Precursors, *European Journal Of Immunology*, Vol; 24 (7), 1994, P. 1503-11.
- 17- Pawinska, M: Chemotactic Activity of Neutrophils in old people in Health or Infection, *Mater Medical Poland*, Vol; 23 (1),1991, P.13-6.
- 18- Rosa, L.F., et al: Metabolic and functional changes in Lymphocytes and Macrophages as Induced by Aging, *Physiological Behavior*, Vol; 53(4),1993, P. 651-6.
- 19- Fulop, J: Signal Transduction Changes in Granulocytes and Lymphocytes with Aging, *Immunol. Letters*, Vol; 40(3),1994,

- p.259-68.
- 20- Fattal, S., Gernan, M: Immunocompetence in the Elderly, *Annual Pharmacology française*, vol, 50 (1),1992, p.13-24.
- 21- Mecchegiani, E., et al: Reversibility of the Thymic Involution and of Age-related peripheral Dysfunctions by Zinc Supplementation in old Mice, *International Journal of Immunopharmacology*, Vol; 17(9),1995, P. 703-18.
- 22- Chandra, RK: Effect of Vitamin and Trace-Element Supplementation on Immune Responses and Infection in Elderly Subjects, *Lancet*, Vol; 340(8828),1992, P. 1124-7.
- 23- Ballmer, PE: Antioxidant Vitamins and Disease, *Ther Umsch* Vol; 51(7),1994, p.467-74.
- 24- Guimanaes, et al: Metabolic Changes in Lymphoid Organs as Induced by Fatty Acid-Rich Diets During Aging, *Physiol. Behavior*, Vol; 55(4),1991, P. 691-7.
- 25- lin, J: Aging suppresses the Enhancement of T cell mitogenesis by opioid peptides and Enkephalins, *Chung Kuo*, Vol; 14(3),1992, p. 233-6.
- 26- Ebtekar, M. N., Khansari: Defense Mechanisms in the Central Nervous system, *Acta Medic Iranical*, Vol; 4,1994. p. 51-7.
- 27- Pawelec, G. Adibzadeh, M., Pahla, H., Schaudt, K: Immunosenescence, *Immunology Today*, Vol; 16;90,1995. P.420-3.

بگو در زمین سیر و سفر کنید و بنگرید خداوند  
چگونه آفرینش را آغاز کرده است و سپس نشأه  
آخرت را پدید می آورد، بی گمان خداوند بر  
هر کاری تواناست.

قرآن کریم - سوره عنکبوت - آیه ۲۰

## Abstract

### *Aging And the Immune System*

*Dr. Massoumeh Ebtekar (1)*

Life expectancy has increased significantly in human populations during the past century. Improved sanitation, enhanced health and nutritional conditions and other consequences of development have resulted in an ever increasing aged population in these societies. In classic terms, the increased incidence of disease and health problems among the aged is attributed to a suppression of the immune system in old age.

In this review we will reconsider classic views in this regard in light of novel scientific findings. Reports on changes in thymus anatomy, T cell populations, B cell responses, cytokines, antigen presentation and processing among centenarians are discussed and considered.

The theory of the suppression of the immune system old age is questioned here and instead the idea of an altered or modified immune system in old age is put forth.

*Key Words: Immune system, Thymus, T Cell, Aging.*

*1) Assistant professor in immunology, Medical college, Modares University*