



(DOI): 10.22059/japr.2021.318187.643742

بررسی رابطه دل‌بستگی و تجربه بدرفتاری‌های دوران کودکی با نشانگرهای التهابی در بزرگسالی از منظر سایکونورواپمونولوژی: یک مطالعه فراتحلیل*

Studying the Relationship between Childhood Maltreatment and Inflammatory Biomarkers in Adulthood from a Psychoneuroimmunological Perspective: A Meta-Analysis

Haniyeh zeraatkar
Mohammad Ali Besharat
Reza Rostami
Keyvan Salehi
Rahman Rostamian

هانیه زراعت کار**
محمد علی بشارت***
رضا رستمی****
کیوان صالحی*****
عبدالرحمن رستمیان*****

Abstract

This study was conducted since inflammation is one of the underlying mechanisms of many autoimmune diseases, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, etc. The aim of this study is to collect and compare research findings on the relationship between childhood maltreatment and attachment styles with the level of CRP-IL-6 inflammatory markers. A systematic search of Pub Med, Springer, and Elsevier from 2000 to 2019 yielded approximately 30 English-language papers. Finally, 11 papers met the research criteria and were included. In the included studies, a total of 16,867 subjects were screened for CRP inflammatory markers and 6728 subjects were screened for IL-6 markers. And the random effect meta-analysis results show that people who were exposed to abuse as children, childhood maltreatment, or severe stress or psychological trauma had significantly higher baseline CRP ($Z = 3.2$, 95% CI = 0.05-0.09) and more IL-6 ($Z = 3.1$, 95% CI = 0.19-3.19) in adulthood. This systematic review suggests that the experience of severe abuse and stress in childhood contributes to the development of preinflammatory conditions in adulthood. Given the sensitivity and importance of this topic, further research is needed to elucidate many intermediary mechanisms.

Keywords: Attachment, Childhood Maltreatment, Psychoneuroimmunology, Inflammation.

چکیده

التهاب یکی از سازوکارهای زیربنایی بسیاری از بیماری‌های خودایمنی، قلبی-عروقی و دیابت نوع ۲ است؛ از این‌رو مطالعه حاضر با هدف مقایسه پژوهش‌های انجام‌شده درباره تجربه بدرفتاری و استرس‌های دوران کودکی با سطح نشانگرهای التهابی CRP-IL-6 انجام شده است. با جست‌وجو در پایگاه‌های داده‌های پژوهشی Pub Med، Springer، Elsevier از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹ و با زبان انگلیسی سی مقاله به‌دست آمد. از این میان، پس از بررسی چکیده مقالات، یازده مقاله که به بررسی ارتباط تروماها و بدرفتاری‌های دوران کودکی (زیر ۱۸ سال) با نشانگرهای التهابی (CRP-IL-6) در دوران بزرگسالی پرداخته بودند، انتخاب و بررسی شدند. در پژوهش‌های مرور شده، در مجموع برای نشانگر التهابی CRP 16867 نفر و برای نشانگر IL-6 6728 نفر بررسی شدند. نتایج تأثیر تصادفی فراتحلیل نشان می‌دهد افرادی که در کودکی در معرض بدرفتاری‌ها، استرس‌های شدید یا ترومای روانی قرار گرفته‌اند، به‌طور معناداری سطح پایه CRP ($Z = 3.2$, 95% CI = 0.05-0.09) و IL-6 ($Z = 3.1$, 95% CI = 0.19-3.19) در بزرگسالی دارند. این مطالعه حاکی از آن است که تجربه بدرفتاری و استرس‌های شدید در دوران کودکی در ایجاد شرایط پیش‌التهابی در دوران بزرگسالی دخالت دارد؛ بنابراین با توجه به حساسیت و اهمیت این حوزه، کاوش بیشتری برای روشن‌شدن بسیاری از سازوکارهای واسطه‌ای نیاز است.

واژه‌های کلیدی: دل‌بستگی، بدرفتاری‌های دوران کودکی، سایکونورواپمونولوژی، التهاب.

* مقاله مستخرج از رساله دکتری نویسنده اول می باشد.

** دانشجوی دکتری روان‌شناسی سلامت، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

*** نویسنده مسئول: استاد گروه روان‌شناسی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه تهران، ایران

**** استاد گروه روان‌شناسی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

***** استادیار گروه استادیار گروه روش‌ها و برنامه‌های آموزشی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی دانشگاه تهران، تهران، ایران

***** دانشیار گروه داخلی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

Email: Besharat@ut.ac.ir

Received: 30 Jan 2021

Accepted: 8 Jul 2021

پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۱۷

نوع مقاله: علمی پژوهشی

دریافت: ۹۹/۱۱/۱۱

مقدمه

انسان در طول عمر خود با افراد بسیاری در ارتباط است که کیفیت این روابط اجتماعی بر سلامت روان (ویسمن، ۲۰۱۷) و سلامت جسم (کوهن، ۲۰۰۴) و حتی بر مرگ زودرس افراد تأثیر فراوانی دارد. به طور دقیق تر در مقایسه افرادی که کیفیت روابط اجتماعی شان ضعیف است با افرادی که اجتماعی ترند و روابط اجتماعی با کیفیت تری را تجربه می کنند، افراد دسته دوم با نشانه های بیماری های پزشکی کمتری مواجه شده و به احتمال کمتری دچار بیماری های مزمن می شوند (هلت لانسند، اسمیت و لایتون، ۲۰۱۰). به منظور فهم بهتر و عمیق تر ارتباط روابط اجتماعی و اثرات فیزیولوژیکی آن، محققان حوزه های مختلف به بررسی آن پرداخته اند. یکی از مسیرهای ارتباطی مهم روابط اجتماعی و سلامت، التهاب^۱ است (رابلز، اسلچر، ترومبلو و مک گین، ۲۰۱۴).

التهاب اولین پاسخ سیستم ایمنی^۲ به محرک مضر است (کیکولت گلسر، گوین و هانتسو، ۲۰۱۰) و نشانگرهای التهابی مانند پروتئین واکنشی سی^۴ (CRP) و اینترلوکین^۶ (IL-6) نشانگرهای میانجی سلامتی هستند؛ به طوری که در گسترش، تداوم و حتی بدتر شدن بیماری ها نقش دارند. هرچند این نشانگرهای التهابی در پاسخ به آسیب حاد مفید است، التهاب سیستمی درجه پایین^۶ خطر بیماری های مزمن مانند بیماری های قلبی-عروقی، دیابت نوع ۲ (هلت لانسند، اسمیت و لایتون، ۲۰۱۰) و مرگ (رابلز و همکاران، ۲۰۱۴) را افزایش می دهد؛ به همین دلیل علاقه و ضرورت بسیاری در میان محققان برای کشف عوامل مرتبط با نشانگرهای التهابی مانند پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین^۶ احساس می شود؛ از این رو با توجه به شیوع گسترده و وخامت بیماری های مرتبط با التهاب مانند بیماری های خودایمنی^۷ که دلیل آن ها دقیقاً شناخته شده نیست (آلن و لایورد، ۲۰۱۷). پرداختن به مقوله های متعامل با حوزه های سلامت جسمی و به طور اختصاصی سیستم ایمنی ضرورت فراوانی دارد.

مطالعات حاکی از آن است که استرس می تواند پاسخ التهابی در مغز و اعصاب محیطی^۸ را فعال کند (مک و لو، ۲۰۰۳؛ کلسیا و همکاران، ۲۰۱۶؛ لئو، وانگ و ژیانگ، ۲۰۱۷)؛ زیرا استرس محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال^۹ (HPA) را با ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین^{۱۰} (CHR) به راه می اندازد. استرس به طور معمول پاسخ های ایمنی را با انتشار گلوکوکورتیکوئید (GCS) از آدرنال مهار می کند و گاهی نیز اثر

1. inflammation
2. immune system
3. biomarkers
4. c-reactive protein
5. interleukin
6. low grade systematic inflammation
7. autoimmune diseases
8. peripheral nerves
9. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (Hpa)
10. corticotropin-releasing hormone

ضدالتهابی دارد، هر دو مکانیسم ضدالتهابی^۱ و پس‌التهابی^۲ با توجه به نوع و شدت عوامل استرس‌زا دارد؛ به‌طوری‌که استرس‌های حاد کارکرد سیستم ایمنی را بهبود می‌بخشد و درمقابل استرس مزمن سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است (روهلدر، ۲۰۱۴). از آنجا که طول مدت استرس‌های دوران کودکی در فرد بیشتر از سایر دوره‌هاست، در ادامه به بررسی بیشتر اثرات استرس در این دوره بر سیستم ایمنی پرداخته شده است. همان‌طور که در بحث‌های روان‌شناختی، دوران کودکی پایه‌ای برای ساختار روانی فرد است، امروزه مطالعات متعددی در حوزه سلامت جسمی حاکی از این است که بدرفتاری با فرد در اوایل دوران کودکی، با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های مختلفی مانند بیماری‌های عروق کرونری^۳، دیابت، آسم، آترواسکلروزیس^۴ و اختلالات روانی همراه است (میلر، روهلدر و کول، ۲۰۰۹). بدرفتاری با کودک اصطلاحی است که به داشتن تجربیاتی منجر به آسیب به سلامت جسمی یا روانی اشاره دارد؛ مانند سوءاستفاده جسمی، جنسی، روانی یا غفلت (تریکا، برگرز، فلیپ، پرایس و کارپنتر، ۲۰۱۳).

به‌منظور تبیین این حوزه از منظر روان‌شناختی، باید توجه داشت که دلبستگی^۵ میان مادر-کودک یا مراقب-کودک زیربنای اصلی روابط آینده فرد با دیگران یا با خود دانسته شده است و علاوه بر آن سبک‌های دلبستگی فرد در بزرگسالی بر توقعات، سطح راهبردهای تنظیم هیجان و راحتی در روابط صمیمی وی اثرگذار است (مک‌لاولین، ۲۰۱۶)؛ از این‌رو پژوهش حاضر با مرور ادبیات پژوهشی این حوزه به‌صورت ساختاریافته، به مطالعه ارتباط دلبستگی و بدرفتاری‌های دوران کودکی به‌عنوان متغیر پایه و تعیین‌کننده روابط اجتماعی فرد در تمام طول زندگی با شاخص‌های التهابی پرداخته است.

درواقع هدف پژوهش حاضر آزمون این فرضیه است که بدرفتاری‌های دوران کودکی با تنظیم‌نشدن سیستم التهابی در بزرگسالی ارتباط دارد. در این پژوهش، به بررسی دو نشانگر التهابی مهم پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین ۶ پرداخته شده است؛ زیرا در ادبیات پژوهشی موضوع حاضر، دو نوع نشانگر بیشتر مدنظر قرار گرفته‌اند و از اصلی‌ترین نشانگرهای التهابی هستند.

روش

در این مرور نظام‌مند بر ادبیات پژوهشی، مقالات با جست‌وجو در پایگاه‌های داده الکترونیکی Pub Med، Elsevier، Springer از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹ و با زبان انگلیسی با کلیدواژه‌های «تروماهای کودکی»^۶، «استرس‌های دوران اولیه زندگی»^۷، «بدرفتاری در کودکی»^۸، «دلبستگی» و «بی‌توجهی^۱ به کودک» همراه

1. anti-inflammatory
2. post-inflammatory
3. coronary artery diseases
4. atherosclerosis
5. attachment
6. childhood trauma
7. early life stresses
8. childhood maltreatment

با اصطلاحات پروتئین واکنشی سی (CRP)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و التهاب به دست آمدند. در جست‌وجوی ابتدایی حدود سی مقاله به دست آمد. از این میان پس از بررسی چکیده مقالات، یازده مقاله که به بررسی ارتباط تروماهای و بدرفتاری‌های دوران کودکی (زیر ۱۸ سال) با نشانگرهای التهابی (پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین ۶) در دوران بزرگسالی پرداخته‌اند، انتخاب و بررسی شدند (جدول ۱).

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود به پژوهش شامل مقالات موجود در ارتباط با استرس‌های دوران کودکی با نشانگرهای التهابی پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین ۶ در بزرگسالی به زبان انگلیسی است. معیارهای خروج نیز، ارائه‌شدن سایر نشانگرهای التهابی مرتبط با استرس‌های دوران کودکی است.

جدول ۱. فهرست مقالات بررسی‌شده در فراتحلیل حاضر با نشانگر IL-6-CRP

نام نویسندگان	تعداد نمونه	نشانگرهای التهابی	میانگین نمرات نشانگرهای التهابی	جمعیت	نوع طرح	سنجش میزان استرس‌های کودکی یا دل‌بستگی	میانگین استرس‌های کودکی	درصد حضور زنان در نمونه
انریلیش و همکاران (۲۰۱۹)	۵۹	پروتئین واکنشی سی اینترلوکین ۶	۲/۳۱ ۱/۸۸	جمعیت آفریقایی- آمریکایی تبارها	گذشته‌نگر ^۲	پرسشنامه سبک دل‌بستگی بزرگسالان ^۳ سیاهه افسردگی بک ^۴	۳/۳۶	۶۳
اسلین، کوزانسکی، مک لاکلین و کین (۲۰۱۳)	۵۸-۲	پروتئین واکنشی سی اینترلوکین ۶	۰/۴۹	جمعیت عادی	آینده‌نگر ^۵	مصاحبه استاندارد نشده ^۶	۱/۸	۴۹
مک‌دد، هوک، برجا، ادایر و کوازوا (۲۰۱۳)	۱۶۲۲	پروتئین واکنشی سی	۰/۶	جمعیت عادی	آینده‌نگر	مصاحبه استاندارد نشده	۲/۸	۵۱
گوین، گلر، مالارکی، پورستروف و کیکولت گلر (۲۰۱۲)	۵۸	پروتئین واکنشی سی	۳/۱	جمعیت عادی	گذشته‌نگر	پرسشنامه سبک دل‌بستگی ^۷ پرسشنامه ادغام اجتماعی ^۸ پرسشنامه رضایت از روابط ^۹	۵/۸۹	۶۱
چن و لیس (۲۰۱۸)	۷۴۶۴	پروتئین واکنشی سی، فیبرینوژن ^{۱۰}	۰/۹	جمعیت عادی	آینده‌نگر	سنجش تجربیات مشقت‌بار کودکی ^{۱۱}	۱/۷	۵۷

1. neglect
2. retrospective
3. adult attachment style
4. beck depression inventory
5. prospective
6. non-standardized
7. attachment style
8. social integration
9. relationship satisfaction
10. fibrinogen
11. adverse childhood experience

ادامه جدول ۱. فهرست مقالات بررسی شده در فراتحلیل حاضر با نشانگر IL-6-CRP

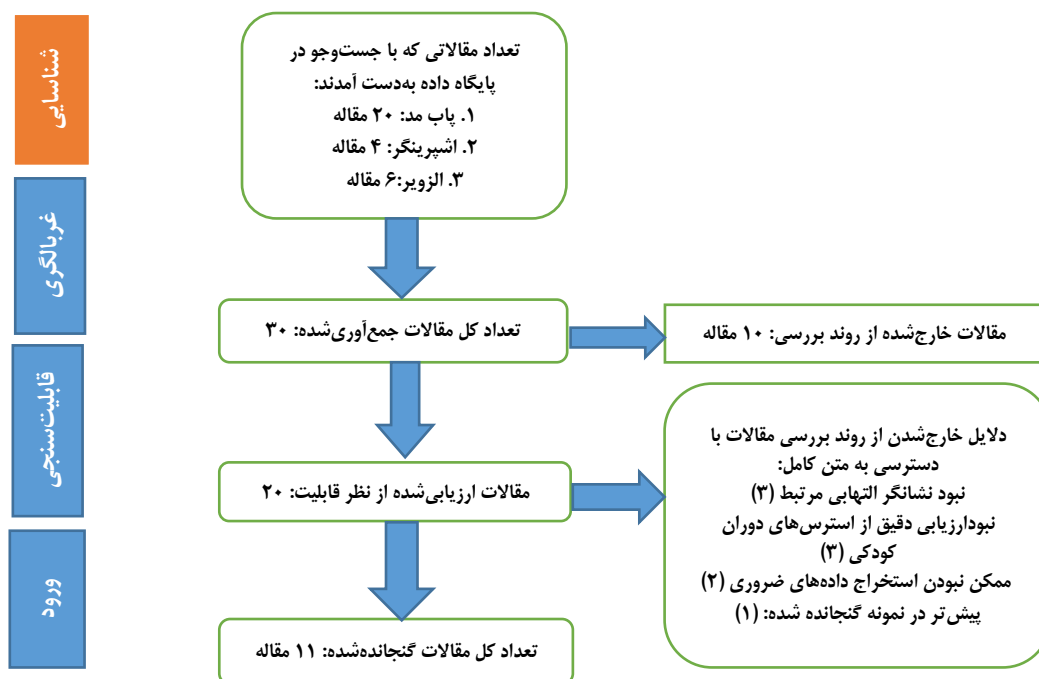
نام نویسندگان	تعداد نمونه	نشانگرهای التهابی	میانگین نمرات نشانگرهای التهابی	جمعیت	نوع طرح	سنجش میزان استرس‌های کودکی یا دل‌بستگی	میانگین استرس‌های کودکی	درصد حضور زنان در نمونه
کارپنتر و همکاران (۲۰۱۰)	۶۹	پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین ۶	۳/۸	جمعیت عادی	گذشته‌نگر	پرسشنامه سنجش تروماهای کودکی ^۱	۷/۲۳	۴۷
آرچر، هاتچینسون، درودی، استیفیلد و کروسزان (۲۰۱۲)	۵۶	پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین ۶	۴/۸	بیماران مبتلا به سرطان	آینده‌نگر	پرسشنامه سنجش تروماهای کودکی سنجش افسردگی در بیمارستان ^۲	۹/۸	۶۲
برتون جاسون، وایت کامپ، میسمر، کارلسون و ریچ اوارد (۲۰۱۲)	۷۰۲	پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین ۶	۲/۳	جمعیت عادی	گذشته‌نگر	مصاحبه استانداردنشده	۷/۳	۴۶
زوگمن و همکاران (۲۰۱۲)	۲۳	پروتئین واکنشی سی، تی ان اف آلفا ^۳	۰/۶۴	بیماران مبتلا به سرطان سینه و افسردگی بالینی	گذشته‌نگر	پرسشنامه سنجش تروماهای کودکی	۱۱/۸	۶۷
جانوسک، تل، البکورکیو و متیو (۲۰۱۲)	۴۰	اینترلوکین ۶، فعالیت سلول‌های کشنده‌های طبیعی ^۴	۱/۵	زنان مبتلا به سرطان سینه	گذشته‌نگر	پرسشنامه سنجش تروماهای کودکی مقیاس اضطراب ادراک‌شده ^۵	۱۲/۳	۱۰۰

استخراج داده‌ها و تحلیل‌های آماری

داده‌ها از مقالات واجد شرایط استخراج شد و ناسازگاری در نتایج با بحث و بررسی برطرف شد. همه مقالات بررسی شده براساس ابزار سوگیری خرده‌مقیاس ارزیابی کیفیت^۶ نمره‌گذاری و انتخاب شدند. برای تحلیل داده‌های جمع‌آوری شده از نرم‌افزار^۷ CMA برای محاسبه اندازه اثر^۸ و ترکیب داده‌ها^۹ استفاده شده است. عملیات فراتحلیل به صورت جداگانه بدو نشانگر زیستی التهابی پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین ۶ انجام شد. برای این منظور از مدل تأثیر تصادفی^{۱۰} استفاده کردیم که مدل محافظه‌کارانه‌تری برای مطالعه واریانس

1. childhood trauma questionnaire
2. hospital anxiety and depression scale
3. tnf-a
4. natural killer cell activity
5. perceived stress scale
6. bias subscale of the quality assessment tool
7. Comprehensive Meta-Analysis (CMA)
8. effect size
9. data synthesis
10. random-effect model

درون مطالعات^۱ و بین مطالعات^۲ است (ایگر و همکاران، ۱۹۹۷). همه همبستگی‌ها (r) یا مقدار P همبستگی از مقالات استخراج^۳ و با نرم‌افزار جامع فراتحلیل (CMA)، به Z فیشر تبدیل شدند تا پیوسته‌بودن هر دو متغیر (نشانگرهای التهابی و میزان شدت استرس‌های دوران کودکی) را نشان دهد و از خطر سوگیری مرتبط با r پیرسون کاسته شود. آماره‌های Q و I^2 به منظور محاسبه پراکندگی اندازه اثر مطالعات مختلف استفاده شدند. براساس آماره Q واریانس و پراکندگی نتایج مطالعات به اندازه کافی گسترده است تا توان رد فرض صفر را داشته باشد. آماره I^2 درصد واریانس را به دلیل ناهمگونی توصیف می‌کند. نمودار درختی به منظور نمایش ضریب اثر هر مطالعه‌ای که در فراتحلیل گنجانده شده، آورده شده است (هیجینز و تامپسون، ۲۰۰۲).



شکل ۱. نمودار جریان داده PRISM

1. within subjects
2. between subjects

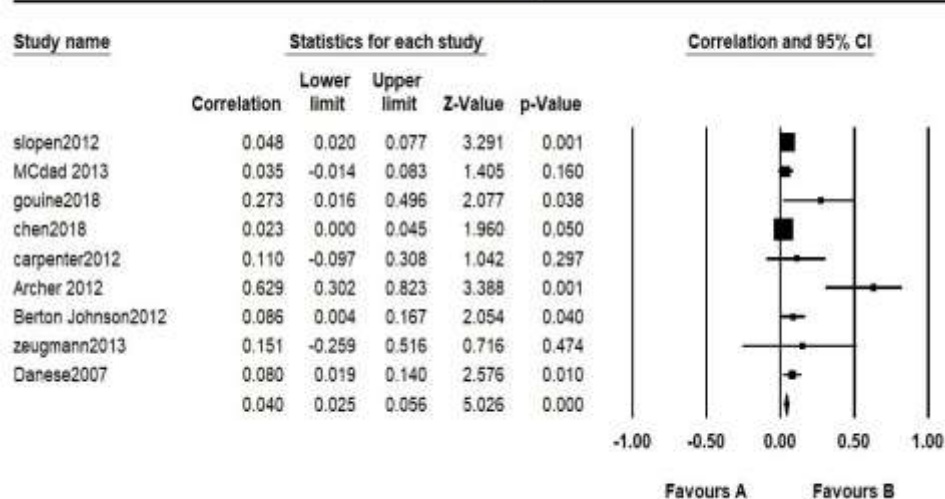
۳. در مقالاتی که r پیرسون یا مقدار p آن یا آماره t گزارش نشده بود، طی مکاتبه با نویسندگان مسئول مقالات، درخواست ارائه این آماره‌ها مطرح شد که خوشبختانه پنج نویسنده این آماره‌ها را در اختیار ما گذاشتند و سه مقاله‌ای که مکاتبات با نویسندگان مسئولشان بی‌پاسخ ماند، از روند بررسی خارج شدند.

یافته‌ها

نتایج تأثیر تصادفی فراتحلیل بیانگر آن است که بدرفتاری‌های دوران کودکی، استرس‌های شدید یا ترومای روانی در کودکی، به‌طور معناداری با افزایش سطح پایه CRP ($Z=3/2$, $CI = 0/05-0/17$)، درصد، $P<0/001$) و IL-6 ($Z=3/1$, $CI = 0/31-0/19$)، درصد، $P<0/001$) در بزرگسالی ارتباط دارد. ناهمگونی اندک تا متوسط برای نشانگر CRP ($I^2=59$, $P<0/05$) و ناهمگونی زیاد برای نشانگر IL-6 ($I^2=83$, $P<0/001$) مشاهده شده است.

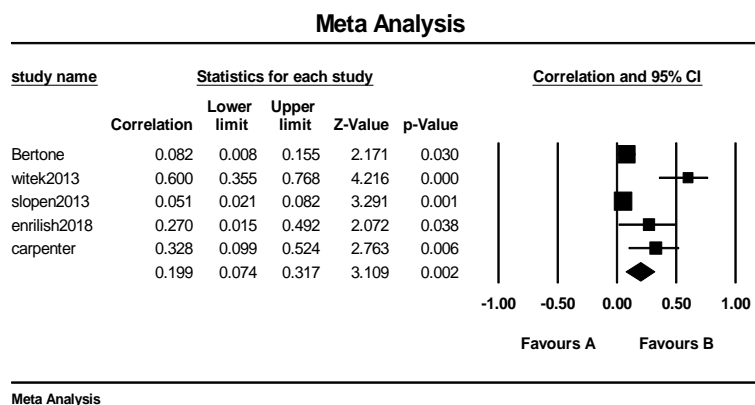
آماره p و Z هر دو به‌منظور تأیید یا رد فرض صفر آمده است. با توجه به مقدار p و Z در هر دو نشانگر، پروتئین واکنشی سی ($Z=3/2$, $P<0/001$) و اینترلوکین ۶ ($Z=3/1$, $P<0/001$) فرض صفر رد می‌شود. همچنین براساس داده‌های حاصل از ترکیب مطالعات مطرح‌شده، ارتباط میان استرس‌های شدید دوران کودکی و نشانگرهای التهابی معنادار است و درنهایت فرضیه تحقیق تأیید می‌شود. میزان اندازه اثر مطالعات فراتحلیل معمولاً با شاخص Hedges' g مشخص می‌شود که برای نشانگر التهابی اینترلوکین ۶، برابر با ۰/۳۶ و برای نشانگر التهابی پروتئین واکنشی سی ۰/۳۱ است که در نوع خود اندازه اثر متوسطی محسوب می‌شود.

Meta Analysis



Meta Analysis

شکل ۲. نمودار درختی نمایشگر ارتباط میان استرس‌های دوران کودکی با CRP



شکل ۳. نمودار درختی نمایشگر ارتباط میان استرس‌های دوران کودکی با IL-6

بحث

یافته‌های مطالعه فراتحلیل حاضر، بیانگر ارتباط میان استرس‌های شدید دوان کودکی با شاخص‌های التهابی پروتئین واکنشی سی و اینترلوکین ۶ است، به‌طور دقیق‌تر اندازه اثر ($Z=3/1$, $CI = 0/31-0/19$, ۹۵ درصد) برای شاخص التهابی اینترلوکین ۶ و ($Z=3/2$, $CI = 0/05-0/09$, ۹۵ درصد) برای نشانگر پروتئین واکنشی سی است. در نتیجه این یافته‌ها شواهد دقیقی را برای اثر استرس‌های شدید دوران کودکی بر التهاب سیستم ایمنی در بزرگسالی نشان می‌دهد. این مهم بیانگر ارتباط ظریف میان سیستم روانی-عصبی و سیستم ایمنی است که در بررسی بسیاری از بیماری‌های جسمی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی از آن غفلت شده است. به عبارت بهتر التهاب مزمن می‌تواند یکی از مکانیسم‌هایی باشد که سوءاستفاده‌های جنسی یا استرس‌آورهای شدید، به خطری برای سلامت جسمی و روانی فرد در آینده بدل شود (دانس، پرینت، کسپی، تیلور و پولتون، ۲۰۰۷)؛ زیرا مطالعات نشان می‌دهد زنانی که سابقه سوءاستفاده جنسی داشته‌اند، ۴۰ درصد تا ۶۰ درصد بیشتر در معرض بیماری‌های قلبی-عروقی هستند (ونگ، چیونگ و هارت، ۲۰۰۸).

تیبین‌ها و دلایل متعددی برای این شواهد وجود دارد، اما از آنجا که وقایع استرس‌زا مانند سوءاستفاده می‌تواند پاسخ طبیعی به استرس را در مدار هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) تغییر دهد (دانس، پرینت، کسپی، تیلور و پولتون، ۲۰۰۷)، تحریک مداوم مدار HPA و برانگیختگی طولانی‌مدت آن همراه با افزایش تولید کورتیزول به اختلال در سیستم ایمنی منجر می‌شود؛ حتی در حیوانات نیز تأثیرات پیش‌التهابی جدایی از مادر و استرس‌آورهای^۱ دیگر کاملاً تأیید شده است (هنسی و همکاران، ۲۰۰۴)؛ به‌طوری‌که

1. stressor

پاسخ‌های فیزیولوژیکی به استرس ممکن است تا سال‌ها پس از تروما استرس‌آور باقی بماند (چاپمن و همکاران، ۲۰۰۴).

سیستم ایمنی در پاسخ به هر نوع عامل استرس‌آور، مزمن و حاد فعال می‌شود. در فاز حاد پاسخ سیستم ایمنی، اینترلوکین ۶ که وظیفه تحریک تولید پروتئین واکنشی سی را برعهده دارد، تولید پروتئین واکنشی سی را به کمک ماکروفاژهای کبد با سرعت هزار برابر در طول ۴۸ ساعت و با نیمه عمر ۷۵ دقیقه آغاز می‌کند؛ درحالی‌که در شرایط عادی پروتئین واکنشی سی با سرعت کمتر و با نیمه عمر هجده‌ساعته تولید می‌شود. به‌نظر می‌رسد افزایش پروتئین واکنشی سی در غیاب شرایط حاد پزشکی مانند عفونت یا تروما نمایانگر افزایش تولید آن به تحریک فرایند التهابی درجه پایین^۱ در طول استرس مزمن باشد (کیم و همکاران، ۲۰۰۷).

از سوی دیگر، به‌نظر می‌رسد استرس‌های اولیه زندگی مانند بدرفتاری با کودک عامل خطر مستقل برای التهاب سیستمی در افراد بزرگسال باشد (دانس و همکاران، ۲۰۰۷)؛ زیرا نابهنجاری‌های اندوکراین-ایمنی، که در طول دوران کودکی استرس‌زا بنا می‌شود، میانجی رشد فنوتیپ پیش‌التهابی در بزرگسالی هستند (هنسی، دیک، شیمل وب، کارلیسل و اوبراین، ۲۰۱۰). همچنین تحلیل‌های مبتنی بر بیان ژنتیکی پیشنهاد می‌کنند که دشواری‌ها و استرس‌های دوران کودکی در ایجاد التهاب مزمن، با افزایش سیگنال‌دهی مسیر پیش‌التهابی و کاهش پاسخ به سیگنال‌های ضدالتهابی مؤثرند (دابار، ۲۰۰۹).

همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، از منظر روان‌شناسی و علوم رفتاری نیز تجربه بدرفتاری و استرس‌های زیاد در دوران کودکی در قالب مفهوم کلیدی دلبستگی قابل بررسی است. این مفهوم به‌طور کلی نشان می‌دهد که در دسترس بودن، پاسخگویی و قابل اعتماد بودن مراقب در طول کودکی برای رشد سالم در سراسر زندگی ضروری است. براساس نظریه دلبستگی افراد توانایی‌های تنظیم اضطراب را در ارتباط با مراقب اولیه خود هنگام استرس به‌دست می‌آورند. درحقیقت کودکان بازنمایی‌های ذهنی مبتنی بر تجربه از حضور و پاسخگویی مراقب هنگام نیاز را به‌دست می‌آورند و آن را گسترش می‌دهند. این بازنمایی‌ها منعکس‌کننده آن است که کودک تا چه اندازه مراقب را «پایگاه امنی»^۲ در زمان تهدید یا استرس می‌داند؛ در نتیجه افرادی که ادراک پایگاه امن را از مراقب خود ندارند (شخصی که به آنان توجه کرده، نیازشان را برآورده کند و آنان را تسکین دهد)، اضطراب بیشتری در سراسر زندگی دارند (چیدا و ایواکورا، ۲۰۰۷). مطالعات بسیاری نیز بر ارتباط میان سبک دلبستگی افراد و شاخص‌های التهابی صحنه گذاشته‌اند (میلر، مالتیک و ریسون، ۲۰۰۹)؛ زیرا همان‌طور که بیان شد، افرادی که سبک دلبستگی اضطرابی و اجتنابی دارند، «یک بازنمایی ذهنی»^۳ از رابطه با مراقب خود را درونی می‌کنند که در سراسر زندگی در زمان استرس یا روابط صمیمانه فعال می‌شود و افراد با رضایت زناشویی کمتر، تعارضات بیشتر و حمایت اجتماعی کمتر و در نهایت اضطراب بیشتر مواجه

1. low-grade

2. secure base

3. mental representation

می‌شوند که این عوامل می‌تواند به‌عنوان استرس مزمن فنوتیپ‌های پیش‌التهابی را پرورش دهد (انریلیش و کسیدی، ۲۰۱۹؛ کلهو، ویولا، واتلز باس، بریتزکی و گرسی الیوریا، ۲۰۱۴). از سوی دیگر برخی مطالعات دربارهٔ بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس که به‌شدت درگیر التهاب مزمن و سیستمی هستند، نشان می‌دهد بیشتر بیماران مورد مطالعه به‌شکل معناداری دچار سبک‌های دلبستگی ناایمن و اضطرابی بودند که حتی به‌عنوان متغیرهای پیش‌بین شاخص‌های کلینیکی اختصاصی برای بیماری لوپوس^۱ مانند SLEDAI^۲ (تعیین‌کنندهٔ روند و شدت بیماری) بودند (بارباراسو و همکاران، ۲۰۱۰).

یکی از نکات مهم، معناداری بیشتر پژوهش آرچر و همکاران (۲۰۱۲) که بیماران مبتلا به سرطان سینه را پس از جراحی مطالعه کردند، به‌همراه پژوهش جانوسک و همکاران (۲۰۱۲) دربارهٔ بیماران مبتلا به سرطان کولون بوده است. شاید دلیل این موضوع این باشد که روابط میان استرس‌های کودکی و نشانگرهای التهابی در شرایط استرس‌زایی مانند عمل جراحی یا ابتلا به سرطان، در مقایسه با شرایط طبیعی معناداری بیشتری می‌یابد و شدت می‌گیرد یا متغیرهای میانجی دیگری مانند اثرات بیماری، داروها و... در این ارتباط دخیل هستند. این موضوع به بررسی‌های بیشتر در تحقیقات آتی نیاز دارد.

از محدودیت‌های این مطالعه بررسی تنها دو نشانگر التهابی از میان نشانگرهای متعدد کلی و اختصاصی التهابی است. محدودیت دیگر خودگزارش‌دهی افراد از دوران کودکی و تروما و بدرفتاری‌های آن دوران است که با توجه به پدیدهٔ حافظهٔ کاذب^۳ تا حدی می‌توان در صحت و اعتبار آن تردید داشت؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود در این حوزه مطالعات طولی گسترده انجام شود که افراد را از نوزادی تا بزرگسالی از نظر روان‌شناختی و نشانگرهای التهابی به‌دقت ارزیابی کند.

قدردانی

از نویسندگان مسئول مقالات بررسی‌شده به‌دلیل اینکه آماره‌های دقیق‌تری از مطالعات خود در اختیار ما گذاشتند، کمال تشکر را داریم.

References

- Allen, M. S., & Laborde, S. (2017). Five factor personality traits and inflammatory biomarkers in the English longitudinal study of aging. *Personality and Individual Differences*, 111(8), 205-210.
- Archer, J. A., Hutchison, I. L., Dorudi, S., Stansfeld, S. A., & Korszun, A. (2012). Interrelationship of depression, stress and inflammation in cancer patients: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 143(1-3), 39-46.
- Barbosa, F., Ferreira, C., Patrício, P., Mota, C., Alcântara, C., & Barbosa, A. (2010).

1. lupus

2. systematic lupus erythematosus disease activity index

3. false memory

- Attachment style in patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Medica Portuguesa*. 23(1), 51-62.
- Bertone-Johnson, E. R., Whitcomb, B. W., Missmer, S. A., Karlson, E. W., & Rich-Edwards, J. W. (2012). Inflammation and early-life abuse in women. *American Journal of Preventive Medicine*. 43(6), 611-620.
- Calcia, M. A., Bonsall, D. R., Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Barichello, T., & Howes, O. D. (2016). Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology*. 233(9), 1637-1650.
- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., Lee, J. K., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2010). Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 35(13), 2617-2623.
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of Affective Disorders*. 82(2), 217-225.
- Chen, M., & Lacey, R. E. (2018). Adverse childhood experiences and adult inflammation: Findings from the 1958 British birth cohort. *Brain, Behavior, and Immunity*. 69(9), 582-590.
- Chida, D., & Iwakura, Y. (2007). Peripheral TNF α , but not peripheral IL-1, requires endogenous IL-1 or TNF α induction in the brain for the febrile response. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 364(4), 765-770.
- Coelho, R., Viola, T. W., Walss Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 129(3), 180-192.
- Cohen, S. (2004). Social relationships and health. *American Psychologist*. 59(8), 676-684
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 104(4), 1319-1324.
- Dhabhar, F. S. (2009). A hassle a day may keep the pathogens away: the fight-or-flight stress response and the augmentation of immune function. *Integrative and Comparative Biology*. 49(3), 215-236.
- Egger, M., Smith, G. D., & Phillips, A. N. (1997). Meta-analysis: Principles and procedures. *Bmj*. 315(7121), 1533-1537.
- Ehrlich, K. B., Stern, J. A., Eccles, J., Dinh, J. V., Hopper, E. A., Kemeny, M. E., ..., & Cassidy, J. (2019). A preliminary investigation of attachment style and inflammation in African-American young adults. *Attachment & Human Development*. 21(1), 57-69.
- Ehrlich K. B., & Cassidy J. (2019) Attachment and physical health: introduction to the special issue. *Attachment & Human Development*, 21(1), 1-4.
- Gouin, J. P., Glaser, R., Malarkey, W. B., Beversdorf, D., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2012). Childhood abuse and inflammatory responses to daily stressors. *Annals of Behavioral Medicine*. 44(2), 287-292.

- Hennessy, M. B., Deak, T., Schiml-Webb, P. A., Wilson, S. E., Greenlee, T. M., & McCall, E. (2004). Responses of guinea pig pups during isolation in a novel environment may represent stress-induced sickness behaviors. *Physiology & Behavior*, *81*(1), 5-13.
- Hennessy, M. B., Deak, T., Schiml-Webb, P. A., Carlisle, C. W., & O'Brien, E. (2010). Maternal separation produces, and a second separation enhances, core temperature and passive behavioral responses in guinea pig pups. *Physiology & Behavior*, *100*(4), 305-310.
- Higgins, J. P., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, *21*(11), 1539-1558.
- Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., & Layton, J. B. (2010). Social relationships and mortality risk: A meta-analytic review. *PLoS Medicine*, *7*(7), e1000316.
- Janusek, L. W., Tell, D., Albuquerque, K., & Mathews, H. L. (2013). Childhood adversity increases vulnerability for behavioral symptoms and immune dysregulation in women with breast cancer. *Brain, Behavior, and Immunity*, *30*, S149-S162.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Gouin, J. P., & Hantsoo, L. (2010). Close relationships, inflammation, and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(1), 33-38.
- Kim, Y. K., Na, K. S., Shin, K. H., Jung, H. Y., Choi, S. H., & Kim, J. B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(5), 1044-1053.
- Liu, Y. Z., Wang, Y. X., & Jiang, C. L. (2017). Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*(6), 316-323.
- McDade, T. W., Hoke, M., Borja, J. B., Adair, L. S., & Kuzawa, C. (2013). Do environments in infancy moderate the association between stress and inflammation in adulthood? Initial evidence from a birth cohort in the Philippines. *Brain, Behavior, and Immunity*, *31*, 23-30.
- McLaughlin, K. A. (2016). Future directions in childhood adversity and youth psychopathology. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *45*(3), 361-382.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, *65*(9), 732-741.
- Miller, G., Rohleder, N., & Cole, S. W. (2009). Chronic interpersonal stress predicts activation of pro-and anti-inflammatory signaling pathways six months later. *Psychosomatic Medicine*, *71*(1), 57-64.
- Mok, C. C., & Lau, C. S. (2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pathology*, *56*(7), 481-490.
- Robles, T. F., Slatcher, R. B., Trombello, J. M., & McGinn, M. M. (2014). Marital quality and health: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, *140*(1), 140-151.
- Rohleder, N. (2014). Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*, *76*(3), 181-189.
- Slopen, N., Kubzansky, L. D., McLaughlin, K. A., & Koenen, K. C. (2013).

- Childhood adversity and inflammatory processes in youth: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 38(2), 188-200.
- Tyrka, A. R., Burgers, D. E., Philip, N. S., Price, L. H., & Carpenter, L. L. (2013). The neurobiological correlates of childhood adversity and implications for treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 128(6), 434-447.
- Whisman, M. A. (2017). Interpersonal perspectives on depression. *The Oxford handbook of mood disorders*, Oxford University Press: New York (pp. 167-178).
- Wong, W. C., Cheung, C. S., & Hart, G. J. (2008). Development of a quality assessment tool for systematic reviews of observational studies (QATSO) of HIV prevalence in men having sex with men and associated risk behaviours. *Emerging Themes in Epidemiology*. 5(1), 1-4.
- Zeugmann, S., Buehrsch, N., Bajbouj, M., Heuser, I., Anghelescu, I., & Quante, A. (2013). Childhood maltreatment and adult proinflammatory status in patients with major depression. *Psychiatria Danubina*. 25(3), 227-235.

