

2

Management of ARIC : RSV and Chronic Respiratory Problems

นวลจันทร์ ปราบพา

โรคติดเชื้อเฉียบพลันระบบหายใจในเด็ก (Acute respiratory tract infection in children, ARIC) ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กเล็ก แม้ว่าอัตราตายจะลดลง แต่อัตราการเจ็บป่วยยังไม่ลดลงเท่าที่ควร และมีแนวโน้มที่จะมีปัญหาระบบหายใจตามมาได้ Respiratory syncytial virus (RSV) เป็นไวรัสซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดอย่างหนึ่งของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจในเด็กทุกกลุ่มอายุ¹ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กเล็ก ทำให้มีอาการได้ตั้งแต่อาการหวัด, croup, หลอดลมอักเสบ (acute bronchitis), หลอดลมฝอยอักเสบ (acute bronchiolitis) และปอดบวม (pneumonia) นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้มีอาการของโรคหืดกำเริบ (acute asthmatic attack) ในเด็กที่เป็นโรคหืดอยู่เดิม² และยังสามารถทำให้เกิดอาการเรื้อรังทางระบบหายใจอื่นๆ เป็นภาวะแทรกซ้อนตามมาได้^{3,4} ความรู้เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงและกลไกการเกิดโรคเป็นสิ่งสำคัญที่จะนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยเด็กเป็นโรคปอดเรื้อรังต่อไปในอนาคต

ปัญหาเรื้อรังทางระบบหายใจที่สัมพันธ์กับ RSV

การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างจาก RSV ที่

สำคัญคือ acute bronchiolitis และ pneumonia ซึ่งมักมีการแคบของหลอดลมทำให้ได้ยินเสียง wheeze ร่วมด้วยในเด็กเล็ก โดยทั่วไปถ้าร่างกายมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยก็มักจะหายจากโรคหลังจากได้รับการรักษาตามอาการ หรือได้รับการดูแลรักษาทางระบบหายใจ (respiratory care) ที่เหมาะสม^{3,5,6} แต่บางรายที่เป็นรุนแรงอาจมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะปอดแฟบ (atelectasis) จากเสมหะอุดตันหลอดลม^{7,8} หลอดลมฝอยอักเสบเรื้อรัง (chronic obliterative bronchiolitis หรือ bronchiolitis obliterans) ทำให้มีการอุดตันของทางเดินหายใจเล็กๆ อยู่ตลอดเวลา ผู้ป่วยจะหายใจหอบเหนื่อย มีเสียง wheeze ร่วมกับภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) ซึ่งเป็นปัญหาเรื้อรังและรุนแรง^{9,10} นอกจากนี้เด็กที่หายจากการติดเชื้อ RSV ในทางเดินหายใจส่วนล่าง ส่วนใหญ่มีปัญหาเรื้อรังทางระบบหายใจในรูปไอเรื้อรังโดยไม่มี wheeze หรือกลับมี wheezing เป็นๆ หายๆ ซ้ำๆ หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น reactive airway disease หรือโรคหืด (asthma) ตามมา^{4,9,11,12}

จากรายงานของ Tucson children's respiratory study พบว่าเด็กที่เป็นปอดบวมจากเชื้อไวรัสซึ่งส่วนใหญ่เป็นจาก RSV ในช่วงอายุ 3 ขวบปีแรก จะมีโอกาสได้

รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคหืดเมื่ออายุ 11 ปี มากกว่าเด็กทั่วไป และพบว่าเด็กที่เป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างจาก RSV ในวัยทารกก็มีค่า FEV₁ และ FEF_{25-75%} จากการตรวจสมรรถภาพปอดที่อายุ 11 ปี ต่ำกว่าปกติ และค่าตรวจสมรรถภาพปอดเหล่านี้ดีขึ้นหลังได้รับยาขยายหลอดลมซึ่งบ่งถึงภาวะ reversible obstructive airway disease เหมือนกับเด็กที่เป็นโรคหืด¹³

ดังนั้นปัญหาเรื้อรังทางระบบหายใจที่อาจพบตามหลังการติดเชื้อระบบหายใจจาก RSV ได้แก่ ภาวะปอดแฟบ, bronchiolitis obliterans, ไอเรื้อรัง, recurrent wheezing และโรคหืด

ปัจจัยเสี่ยงและลักษณะทางคลินิกของการเกิดปัญหาเรื้อรังทางระบบหายใจจาก RSV

ภาวะปอดแฟบ (Atelectasis)

เด็กเล็กอายุต่ำกว่า 1 ปี มีโอกาสเกิดภาวะปอดแฟบได้ง่ายเนื่องจากหลอดลมมีขนาดเล็ก อุดตันได้ง่าย และท่อระบายอากาศ (collateral ventilation) ระหว่าง alveoli ด้วยกัน (pores of Kohn) หรือระหว่าง alveoli กับ bronchioles (canals of Lambert) ยังไม่พัฒนาเต็มที่ ทำให้การระบายอากาศจากถุงลม (alveoli) ที่มีอากาศปกติไปยังถุงลมที่มีการอุดตันของหลอดลมฝอยทำได้ไม่ดี จึงเกิดการแฟบของถุงลมปอดตามมา¹⁴ ในรายที่เป็นหลอดลมฝอยอักเสบหรือปอดบวมจากเชื้อไวรัส (RSV) จะมีการอักเสบ การบวม และการหลุดลอกของเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ ทำให้มีเสมหะมากในหลอดลมต่างๆ นอกจากนี้ การพัดโบกของ cilia ยังเสียไปทำให้เสมหะค้างคั่งในหลอดลม อุดตันหลอดลมขนาดเล็กๆ เกิดปอดแฟบได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมเพื่อระบายเสมหะออกก็จะเกิดปอดแฟบเรื้อรัง (persistent atelectasis) ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะปอดแฟบตามหลัง RSV มักเป็นที่ปอดกลีบบนขวา (right upper lobe)^{7,8}

Bronchiolitis obliterans

Post infectious bronchiolitis obliterans เป็น

กลุ่มอาการของการอุดกั้นเรื้อรังในหลอดลมฝอยเกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัส แม้ว่าส่วนใหญ่เกิดจาก adenovirus แต่ก็พบเป็นตามหลัง RSV bronchiolitis ได้^{9,10,15} โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าติดเชื้อ RSV ร่วมกับไวรัสอื่น อาจพบในรายที่ติดเชื้อ RSV ร่วมกับ *Mycoplasma pneumoniae*¹⁶ พยาธิสภาพที่พบใน bronchiolitis obliterans ระยะแรกจะมีการตายของเนื้อเยื่อหลอดลมฝอย มีการสร้าง hyaline membranes และภายในท่อหลอดลมฝอยจะมีเซลล์บุผิวที่ตายแล้วหลุดลอกพร้อมกับ inflammatory cells ต่อมาจะมีการเพิ่มจำนวนของ fibroblasts และ collagen ทำให้มีการอุดตันของหลอดลมฝอยอย่างถาวร¹⁷ ผู้ป่วยจะมีอาการไอเรื้อรังร่วมกับ wheezing ตามหลัง acute bronchiolitis และไม่ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม มักมีอาการเหนื่อยหอบร่วมด้วย ตรวจพบอาการแสดงของ bronchial obstruction และ air trapping ในปอด มักมี oxygen saturation ต่ำกว่า 95% การวินิจฉัยได้จากอาการทางคลินิกร่วมกับ high resolution CT scan chest^{9,10} สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการเกิด bronchiolitis obliterans นี้ยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอน แต่มักพบในรายที่เป็น acute bronchiolitis รุนแรง และอาจเกี่ยวข้องกับ immune response ของผู้ป่วยต่อไวรัส^{8,9}

ไอเรื้อรัง /Recurrent wheezing /Reactive airway disease /โรคหืด

อาการไอเรื้อรังตามหลังการติดเชื้อทางเดินหายใจ (post infectious cough) พบได้บ่อยในเด็กที่หายจาก acute respiratory infection จาก RSV ในรายที่ไออย่างเดียวโดยไม่มี wheeze จะมีระดับ serum IgE, การตอบสนองต่อ skin test และ cold air challenge test ในการตรวจสมรรถภาพปอดไม่ต่างจากเด็กที่ไม่มีอาการ ปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติของอาการไอดังกล่าวคือการที่มีบิดาหรือมารดาสูบบุหรี่ (odds ratio 1.9; 95% CI 1.1-3.5)^{13,18}

Recurrent wheezing ที่เกิดตามหลังการติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนล่างจาก RSV ในวัยทารก แบ่ง

ได้เป็น 3 กลุ่มคือ

1. Transient early wheezer มี wheezing เป็นๆ หายๆ ในช่วง 2-3 ขวบปีแรก แต่พออายุเกิน 3 ปีไปแล้ว ไม่มีอาการอีกเลย ในกลุ่มนี้มักไม่มีประวัติโรคหืดในครอบครัว, ไม่มี atopic dermatitis, หรือ eosinophilia, ระดับ serum IgE ไม่สูง และไม่มีอาการแสดงอื่นๆ ของโรคภูมิแพ้ (allergic diathesis) ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ recurrent wheezing ในกลุ่มนี้คือ สมรรถภาพปอดที่ต่ำกว่าปกติ มีประวัติมารดาสูบบุหรี่ หรือได้รับควันบุหรี่ระหว่างตั้งครรภ์ และมารดาอายุน้อย¹³ เด็กกลุ่มนี้เมื่อโตขึ้นมักไม่มีอาการ แต่ถ้าสูบบุหรี่จะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเป็น chronic obstructive pulmonary disease (COPD) สูงกว่าปกติเนื่องจาก airway มีขนาดเล็ก

2. Non atopic wheezer มี wheezing ต่อเนื่อง แม้ว่าอายุมากกว่า 3 ปี และเมื่อติดตามไปจนถึงอายุ 6-11 ปี ส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อยาขยายหลอดลม แต่ไม่มีอาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิแพ้ wheezing ในเด็กกลุ่มนี้น่าจะเป็นจากความผิดปกติของ tone ของกล้ามเนื้อทางเดินหายใจที่เกิดขึ้นตามหลังการติดเชื้อ RSV¹³ และ wheezing มักจะหายไปเมื่ออายุ 13 ปี^{12,13} เด็กกลุ่มนี้จะมีประวัติเป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างจาก RSV มากกว่าเด็กทั่วไป 3-5 เท่า

3. Atopic wheezer กลุ่มนี้ก็มี wheezing ต่อเนื่องเช่นเดียวกับกลุ่มที่ 2 แต่จะมีระดับ serum IgE สูงขึ้นในขณะที่ยังเด็ก ซึ่งบ่งถึง allergic sensitization จาก aeroallergen ที่พบบ่อยๆ ตั้งแต่เล็กหลังติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจส่วนล่าง¹³ กลุ่มนี้มักจะไม่ค่อยหายจาก wheezing และกลายเป็น atopic asthma ได้ อาจมีสิ่งตรวจพบที่บ่งถึงภูมิแพ้ร่วมด้วย เช่น atopic dermatitis, allergic rhinitis และ peripheral blood eosinophilia^{13,19} มักจะมี methacholine hyperresponsiveness และผลการตรวจสมรรถภาพปอดที่ต่ำกว่าปกติ ซึ่ง methacholine responsiveness จะสัมพันธ์กับปฏิกิริยาของการทดสอบ skin test ต่อ allergens และ

ระดับ total serum IgE¹²

การที่เด็กมี wheezing เป็นๆ หายๆ (recurrent wheezing) หรือ wheezing ต่อเนื่อง (persistent wheezing) ตามหลังการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างจาก RSV ซึ่งแสดงออกมาในรูปแบบต่างๆ นั้น น่าจะมีปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic predisposition) และสิ่งแวดล้อม (environmental factors) เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย อย่างไรก็ตาม genetic markers ที่จะบอกว่าเด็กจะกลายเป็น asthma ต่อไปยังไม่สามารถบอกได้ชัดเจนในปัจจุบัน แต่จากการศึกษาของ Tucson children's respiratory study พบว่าลักษณะทางคลินิกที่ใช้ทำนายการเกิดโรคหืด (asthma predictive index)¹⁹ ได้ดี คือมีประวัติ wheezing เป็นๆ หายๆ ในช่วงปีที่ผ่านมารวมกับ 1 major criteria หรือ 2 minor criteria

major criteria ได้แก่

- atopic dermatitis ซึ่งวินิจฉัยโดยแพทย์
- asthma ในบิดาหรือมารดา (วินิจฉัยโดยแพทย์)

minor criteria ได้แก่

- peripheral blood eosinophilia
- wheezing โดยที่ไม่มีอาการหวัดร่วมด้วย
- allergic rhinitis ซึ่งวินิจฉัยโดยแพทย์

ในกรณีที่ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยยังไม่จำเพาะในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง แต่มี recurrent wheezing อาจได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น reactive airway disease (RAD) ซึ่งหมายถึง ภาวะที่มีอาการแสดงของ bronchial obstruction (wheezing) ซึ่งตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม และวินิจฉัยโดยแพทย์อย่างน้อย 3 ครั้งขึ้นไป¹¹ ในเด็กกลุ่มนี้ก็พบว่า RSV bronchiolitis เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ (30% vs 3%)⁴

กลไกการเกิด reactive airway disease หรือโรคหืดจากการติดเชื้อ RSV

เชื่อว่าเป็นผลจาก^{11-13,20-22}

1. Neurogenic mediated inflammation

2. Immune response
3. Genetic predisposition
4. Environmental factors

1. Neurogenic mediated inflammation

หลังจากที่มีการติดเชื้อ RSV ในทางเดินหายใจส่วนล่าง จะมี cytopathology ของเยื่อบุทางเดินหายใจ ทำให้มีการหลุดลอกของเซลล์เยื่อบุดังกล่าว ทำให้ปลายประสาทและ receptors ต่างๆ ถูกกระตุ้นโดยตรงจากสารก่อภูมิแพ้หรือสารก่อการระคายเคืองในลมหายใจ receptors ที่สำคัญคือ NK1 (neurokinin) ซึ่งจะกระตุ้น non-adrenergic non-cholinergic (NANC) neural pathway ในท่อทางเดินหายใจให้ปล่อย substance P และ neurotransmitters อื่นๆ ทำให้มีการหดเกร็งของหลอดลม^{11,22,23} นอกจากนี้ RSV ยังทำให้มีปฏิกิริยาตอบสนองของ NK1 receptors ใน T-lymphocytes ที่อยู่ใน bronchiolar associated lymphoid tissue (BALT) เพิ่มขึ้น เมื่อมีสารก่อการระคายเคืองไปกระตุ้นปลายประสาทในท่อทางเดินหายใจที่ติดเชื้อ RSV จะทำให้ mast cells ที่อยู่ในชั้น mucosa ปล่อย leukotrienes ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบในท่อทางเดินหายใจ (airway inflammation) คล้ายกับที่พบในโรคหืด¹¹ ดังนั้น ถ้ามีการกระตุ้นปลายประสาทดังกล่าวอยู่เรื่อยๆ ก็จะทำให้เกิดการอักเสบและหดเกร็งของหลอดลมอยู่ได้เรื่อยๆ แม้ว่าไม่มี RSV อยู่แล้วในทางเดินหายใจ

2. Immune response

การติดเชื้อ RSV กระตุ้นให้ร่างกายตอบสนองทางด้าน humoral immunity โดยสร้าง antibodies IgM, IgA และ IgG ซึ่งอาจช่วยป้องกันการเกิดโรค แต่คงอยู่ได้ไม่นาน²² และพบว่ามี RSV specific IgE antibody ในสารคัดหลั่งภายใน nasopharynx ซึ่งสัมพันธ์กับการเป็นโรครุนแรงและการเกิด post bronchiolitic wheezing^{22,24} IgE antibodies นี้ จะทำปฏิกิริยากับ mast cells ให้หลัง inflammatory mediators ต่างๆ ออกมาใน airway ทำให้มี wheezing และเป็นหอบหืดตามมาได้

นอกจากกลไกทาง IgE antibody แล้ว RSV จะทำให้ epithelial cells ของ airway ที่ติดเชื้อเข้าไปสร้าง cytokines ได้หลายชนิด เช่น interleukin-8 (IL-8), granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), transforming growth factor (TGF) รวมทั้ง endothelin-1 (ET-1) ซึ่งทำให้มีการหดเกร็งของหลอดลมและพบได้สูงใน bronchoalveolar lavage fluid ของผู้ป่วยโรคหืด และระดับของ ET-1 นี้จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของการตีบแคบของหลอดลม²⁵ จากการศึกษาผู้ป่วยเด็กไทยที่เป็นหลอดลมฝอยอักเสบและปอดบวมจาก RSV ก็พบว่าระดับ endothelin-1 ใน plasma สูงกว่าเด็กปกติ ซึ่งช่วยยืนยันว่าการติดเชื้อ RSV ในทางเดินหายใจส่วนล่างอาจทำให้เกิดโรคหอบหืดโดยกระตุ้นให้มีการสร้าง cytokines ดังกล่าว²⁶

Cell mediated immune response เป็นกลไกสำคัญอีกอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดโรครุนแรงและเป็น recurrent wheezing หรือโรคหืดตามมา แต่ในขณะเดียวกันก็ช่วยในการกำจัดไวรัสด้วย RSV จะกระตุ้น macrophages ใน alveoli และ monocytes ให้สร้าง cytokines ที่สำคัญคือ IL-12 (interleukin-12) และ IL-10¹²

IL-12 ช่วยให้มีการเปลี่ยนแปลง ของ Naive CD_4^+ T-cells ไปเป็น Th-1 cells ซึ่งสร้าง cytokines ที่สำคัญคือ interferon-gamma ($IFN-\gamma$) และ IL-2 Interferon-gamma ยับยั้ง IL-4 ไม่ให้กระตุ้นการสร้าง IgE ส่วน IL-2 ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ CD_4^+ cells และเป็น growth factor สำหรับ CD_8^+ cytolytic T-cells ซึ่งช่วยในการกำจัดไวรัส

IL-10 ยับยั้งการสร้าง cytokines ของ Th-1 cells และลด antigen presentation โดย alveolar macrophage ทำให้การทำงานของ Th-2 cells เพิ่มขึ้น Th-2 cells จะสร้าง cytokines หลายชนิดที่สำคัญคือ IL-4 และ IL-5¹²

IL-4 จะกระตุ้นการสร้าง IgE antibody ซึ่งไปจับกับ mast cells ให้หลัง leukotrienes (LT) เช่น LTC_4 , LTD_4 , LTB_4 ทั้ง LTC_4 และ LTD_4 ทำให้หลอดลมหด

เกร็ง กระตุ้นให้มีการหลั่ง mucus เข้ามาในหลอดลมมากขึ้น และเพิ่ม microvascular permeability ส่วน LTB_4 กระตุ้นให้ neutrophils และ eosinophils เข้ามาในหลอดลมทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ร่วมด้วย ส่วน IL-5 จะกระตุ้น eosinophils ทำให้เกิด immediate-type hypersensitivity ได้¹²

นอกจากนี้ยังพบว่า RSV กระตุ้น monocytes ให้มีการสร้าง proinflammatory mediators อื่นๆ ด้วย เช่น tumor necrosis factor (TNF), IL-1, IL-6, IL-8, platelet activating factor (PAF) และ prostaglandin $E^{12,20,27}$ mediators ต่างๆ เหล่านี้ทำให้เกิดการอักเสบและหดเกร็งของหลอดลมเช่นเดียวกับที่พบในโรคหืดด้วย

ถ้าปฏิกิริยาตอบสนองทางด้าน Th-2 cell เด่นกว่า Th-1 มาก เมื่อมีการกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้หรือสารก่อการระคายเคืองในระยะต่อมาก็จะมีการกระตุ้น Th-2 cell ให้สร้าง cytokines ต่างๆ ดังกล่าว และทำให้เป็นหอบหืดได้^{12,20,28} ในทารกแรกเกิดถึงอายุ 6 เดือน Th-1 response ยังทำงานได้ไม่ดีเท่า Th-2 cells ถ้ามีการติดเชื้อ RSV ในช่วงนี้ cellular immune response ส่วนใหญ่จะเป็นทางด้าน Th-2 cells ทำให้มีโอกาสเป็นโรคหืดหรือ reactive airway disease ได้มาก⁵

3. Genetic predisposition

มีการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นว่า รหัสพันธุกรรมมีส่วนในการทำให้เด็กเป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจรุนแรงจาก RSV และมีโอกาสเกิดโรคหืดตามมา^{12,21} เช่น

พบ Th-2 cytokine genes (IL-4, IL-13 และ IL-5) อยู่บน chromosome 5 q 31.1 ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดโรครุนแรง จาก RSV²⁹ IL-8 gene สัมพันธ์กับการสร้าง IL-8 ที่สูงขึ้น ซึ่งเป็น proinflammatory mediator ทำให้เกิดโรครุนแรงจาก RSV เช่นกัน^{21,30}

4. Environmental factors

ปัจจัยสิ่งแวดล้อมในเด็กที่มีผลต่อ cell mediated immune response คือทำให้ปฏิกิริยาของ Th-1 ลดลง และเพิ่ม cytokines จาก Th-2 response จะเพิ่มโอกาสในการเกิดโรคหืดตามมา ในทางตรงกันข้าม ถ้าเพิ่ม Th-1 response จะลดโอกาสเกิดโรคหืด ปัจจัยดังกล่าวแสดงในตารางที่ 1²²

นอกจากนี้ มีปัจจัยภายนอกที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การถูกกระตุ้นบ่อยๆ ด้วยสารก่อภูมิแพ้ในทางเดินหายใจ (aeroallergens) หรือสารก่อการระคายเคือง (irritants) ตามหลัง RSV โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กเล็ก จะเพิ่มโอกาสกระตุ้น Th-2 cells และกลายเป็น reactive airway disease หรือโรคหืดตามมาได้^{20,31}

การรักษา

การรักษาเฉพาะ (Specific treatment)

Ribavirin เป็น antiviral agent ชนิดเดียวที่ได้ผลในการรักษาการติดเชื้อ RSV ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้าง structural proteins ของไวรัส ทำให้มีการขัดขวางการแบ่งตัวของไวรัส ลดการสร้าง IgE antibody ต่อไวรัส⁵ การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา

ตารางที่ 1 Effects of mucosal microenvironment on the development of Th 1 vs Th 2 response²²

Factors	Cytokine profile
Stimulation via natural gut flora	Shift to Th1
Antibiotics	Shift to Th1
Breastfeeding	Shift to Th1 (↓ risk of asthma)
Multiple vaccinations	? Shift to Th2 (↓ Th1)
Diet in developed world, processed food	Shift to Th2
RSV early infection	Shift to Th2 (↓ Th1)
Introduction of cow's milk feeding	Shift to Th2 (↑ risk of asthma)