

منظور متكامل حول تحول الالتهاب الحاد إلى مزمن ودور المايكروبيوم

جورج فيثولكاس 1، 2 *

انتماءات الكاتب:

مراسلة المؤلف*
جورج فيثولكاس، الأكاديمية الدولية للهوميوباثي
الكلاسيكية، ألونيسوس، اليونان
البريد الإلكتروني: george@vithoulkas.com
تاريخ الاصدار: 10.25122 / jml-2021-0375
تاريخ الاستلام: 6 أكتوبر 2021
تاريخ القبول: 30 نوفمبر 2021

1. جامعة ايجة، سيروس، اليونان
2. معهد تدريب الأطباء بعد التخرج، وزارة الرعاية الصحية لجمهورية تشوفاش، تشيبوكساري، الاتحاد الروسي

نبذة مختصرة

تم اقتراح نظرية الاستمرارية ونظرية مستويات الصحة بشكل منفصل لشرح الاستجابات التي لا حصر لها للعلاج وفهم عملية الصحة و المرض في الفرد. في ضوء تراكم الأدلة على العلاقة المعقدة بين جهاز المناعة البشري والميكروبيوم، تجري المحاولة في هذا المقال للربط بين هاتين النظريتين لتفسير تحول الاستجابة الفعالة للجهاز المناعي (من خلال الاستجابة الالتهابية الحادة والحمى الشديدة) إلى استجابة مرتبطة بعملية التهابية مزمنة منخفضة الحرارة (تؤدي إلى مرض مزمن). هناك بالفعل أدلة كافية لإثبات دور الميكروبيوم في جميع الأمراض الالتهابية المزمنة. نناقش في هذه المقالة الآلية التي بواسطتها يؤدي إخضاع الشخص السليم للعلاج الدوائي المستمر للحالات الالتهابية الحادة (في وقت معين) إلى التحول إلى مرض مزمن. على الرغم من أن هذه الفرضية تتطلب مزيداً من الأدلة التجريبية، إلا أنها تدعو إلى إعادة النظر في الطريقة التي نعالج بها الأمراض المعدية الحادة لدى البشر.

الكلمات الرئيسية:

التهاب، ميكروبيوتا، مضادات حيوية، جهاز مناعة

المقدمة

في بحثي، "النظرية الموحدة لاستمرارية الأمراض" [1]، تم التطرق إلى تحول المرض الالتهابي الحاد إلى مرض مزمن، مما يشير إلى "تسلسل" الحالات المرضية داخل الفرد، وإن كان بشكل صارخ. يحاول هذا البحث شرح الآلية المحتملة لهذا التحول بشكل أكبر. يجب على القراء مراجعة بعض استنتاجات هذه الدراسة بحدز، والتي تستند في الغالب إلى تجربتي في علاج أكثر من 150.000 حالة.

في كتابي "مستويات الصحة" [2]، حاولت تصنيف صحة الانسان إلى 12 حالة من "مستويات الصحة" وفقاً لمعايير معينة. تحاول هذه الورقة ربط الفكرتين، مستويات الصحة ونظرية الاستمرارية، في ضوء الاستنتاجات من البحوث المناعية. الشرط الأساسي لهذا التصنيف للمستويات هو استجابة الكائن الحي للأمراض المعدية الحادة. قدرة الكائن الحي على الإصابة بحمى شديدة بما يكفي "لحرق" العوامل المعدية هي إحدى العلامات الرئيسية على أن صحة الفرد جيدة [2، 3]. في هذا المقال النظري، تم وصف 12 فئة رئيسية من مستويات الصحة؛ ومع ذلك، مستويات الصحة المختلفة هذه وتعديلاتها الفردية الدقيقة على نطاق عالمي يجب أن تؤدي في الواقع إلى مئات الآلاف (إذا ليس الملايين) من المستويات. على هذا النحو، فإن مستوى الصحة هو في الأساس سمة فردية. كما جاء في الكتاب، تأخذ نظرية مستويات الصحة أكبر أوجه التشابه المشتركة بين الأفراد في المجموعات المختلفة من منظور الهوميوباثي.

مجلة الطب والحياة

الإضافة الجديدة لهذه النظرية هي أن تلك المستويات يتم تحديدها في المقام الأول ولكن ليس حصرياً من خلال درجة التعايش المتناغم أو غير المتناغم للكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في الأمعاء أو الجلد. هذه هي العتائق والبكتيريا والفيروسات والطلائعيات والفطريات والديدان الطفيلية التي تعيش داخل الكائن الحي وتوصف بالميكروبيوم البشري [4، 5]. التوازن والتعايش السلمي بينهما يحدد درجة الحالة الصحية العامة [6، 8]. في الواقع، تعتمد هذه الحالة على العدد الحرج والتنوع في مستعمرات الميكروبات المختلفة [9، 10].

من المحتمل أن تكون هذه الكائنات الحية الدقيقة من نوعين: النافعة والضارة [11]. عندما تتضاءل مستعمرات البكتيريا أو الفيروسات المفيدة، يتم تخصيب مستعمرات البكتيريا أو الفيروسات الضارة، وتبدأ عملية الالتهاب [12]. يؤكد هذا الالتهاب أن حرباً داخلية قد بدأت في بيئة الكائنات الحية الدقيقة. يبدأ من قبل جهاز المناعة عندما يشعر أن التوازن الداخلي في خطر، والهدف هو إعادة التوازن المفقود.

تجربة المراقبة

أقترح في هذه الرسالة أن معظم الأمراض الالتهابية المزمنة ناتجة عن الكائنات الدقيقة المتحولة التي أصبحت سامة للعائل. يتم استبعاد الأمراض أحادية الجين من الوراثة المندلية والحالات غير الالتهابية من هذا الإطار، حيث تختلف آلياتها عن الأمراض الالتهابية المزمنة [13].

بناء الكائن البشري الحي

في الكتب "علم الهوميوپاثي" [14] و "مستويات الصحة" [2] اقترحت بنية الكائن البشري المتكامل. يصبح فهم هذا التكوين مهماً لتفسير الأهمية النسبية لأنظمة الأعضاء في الجسم. باختصار، هناك تسلسل هرمي في تكوين الإنسان - بعض القدرات/الأعضاء/أنظمة الأعضاء هي ضرورية أكثر للبقاء من غيرها. هذه المكونات الحيوية محمية بدرجة أكبر من المكونات الأقل أهمية، حتى عن طريق الدفاع المناعي. يتضمن هذا الترتيب جهداً من جانب جهاز المناعة لابقاء اضطراب المرض "سطحياً" قدر الامكان. نظام المناعة الفعال القادر على التكيف بسهولة مع المحفزات المسببة للأمراض لن يعاني على الإطلاق، بل يعمل على تحييد العنصر بشكل فعال والمضي قدماً. مع درجة متزايدة من التنازل في الكفاءة، يسمح جهاز المناعة في المقابل بالعدوى الخطيرة.

بعبارة بسيطة، يتبع التسلسل الهرمي على المستوى المادي الترتيب التالي: الجلد - الأغشية المخاطية والغدد - النظام العضلي - النظام الهيكلي - النظام المعدي المعوي - النظام الكلوي - الرئتين - نظام الكبد والغدد الصماء - القلب - الدماغ.

فوق هذا الهيكل، يُظهر العمق المرضي طبقة من التعقيد لاكمال الصورة. على سبيل المثال، بالرغم من أن الجلد أكثر "سطحية" من الأغشية المخاطية والغدد، الأمراض الجهازية للأمراض المناعية الذاتية التي تظهر في الجلد، مثل الصدفية، هي "أعمق" من التهاب اللوزتين الشائع. سرطان العظام المنتشر "أعمق" من اعتلال الأعصاب السكري. يجب فهم هذا المفهوم في هذا السياق لأن نظرية الاستمرارية و فرضية المايكروبيوم الحالية تتحدث عن دفع المرض إلى "أعمق" من "السطحي"، يجب أن يكون مفهوماً أن هذه المصطلحات هي نسبية وفردية وليست فكرة عامة. باختصار، المرض الأعمق هو المرض الذي أثر أكثر على الأنظمة الحيوية من المرض الموجود سابقاً في ذلك الشخص.

المعركة

في السنوات الأولى من الحياة، عادة ما تبدأ معركة الحفاظ على التوازن في وجه المرض كمرض التهابي حاد مع حمى (على سبيل المثال، التهاب اللوزتين، التهاب الأذن، التهاب القصبات، التهاب المعدة والقولون)، حيث تكون الأغشية المخاطية والغدد ساحة المعركة [10، 15، 16]. إذا تم قمع هذا النوع من الالتهاب السطحي عن طريق الأدوية القوية التي تقفل دون تمييز الكائنات الحية الدقيقة المقاتلة، تكون النتيجة إما الشفاء (ما لم يتغلب الكائن الحي على الآثار الجانبية من العلاج) أو القضاء الملحوظ على الأعراض لكن تدهور فعلي للبيئة الميكروبية [17]. في الحالة الأخيرة، يستمر الالتهاب بشكل أعمق ويؤثر على أجهزة الأعضاء (مثل الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والجهاز العصبي) أو أعضاء معينة (مثل الرئتين، القلب، الكبد، الكلى والغدة الدرقية) [18]. إذا بدأ الخلل على مستوى الكائنات الحية الدقيقة أثناء الإصابة وإذا لم يُسمح لجهاز مناعة المضيف بإكمال المعركة بشروطه بسبب تدخل الأدوية، فسوف تتأثر الصحة العامة للفرد، وستنتقل المعركة إلى مستوى أعمق على شكل التهاب ثانوي، والذي نعرّف به على أنه مرض مزمن [19، 20]، تستمر هذه المعركة على شكل التهاب ثانوي منخفض الدرجة لسنوات ما لم يستعيد الكائن الحي ببطء التركيب الأصلي/الصحي للمايكروبيوم الخاص به [15].

مجلة الطب والحياة

تشير هذه الفرضية إلى أن الطريقة الصحيحة لعلاج مثل هذه العدوى السطحية هي السماح للعدوى بأن تأخذ مجراها مع الحد الأدنى من "الدعم" من الوسائل العلاجية الخفيفة وليس من خلال المواد الكيميائية التي يمكن أن تقتل الكائنات الحية الدقيقة المفيدة [21]. مع ذلك، لا ينطبق هذا النهج في الحالات الطارئة للحالات الالتهابية الشديدة حيث تكون حالة الانتان وشبكة على سبيل المثال. ومع ذلك إذا تلقى الكائن الحي العديد من الأدوية وتم علاج الالتهاب السطحي بقوة، فسيكون تأثير العلاج قمعياً بدلاً من شفاثياً (العلاج القمعي هو الذي تعيق فيه الأدوية عملية التعافي الطبيعي ولا تسمح لألية الدفاع بتنفيذ عملية التعافي بطريقتها الخاصة وبوتيرتها الخاصة). آلية الدفاع، التي تسعى باستمرار لتحقيق نقطة الوظيفة المثلى، عندما لا تكون قادرة على التعامل مع العدوى بطريقة شفاثية وفي نفس الوقت استشعار الضغط من تأثير الأدوية، (عن طريق رفع خط الدفاع الثاني) سينقل المعركة إلى الأعضاء الأعمق لتجنب انهيار تام للكائن الحي [22]، في هذه المرحلة يتوقف الالتهاب عن كونه حاداً ويتحول إلى درجة منخفضة باستمرار [10، 20، 23]. وهكذا يتم منع الموت ولكن على حساب أن يعيش المريض مع مرض مزمن. بعد ذلك يصبح علاج هذا الالتهاب الثانوي، المنقول، الأعمق (وهو الآن حالة مزمنة) أكثر صعوبة [24، 25]. يستمر تقدم طالما أن آلية الدفاع غير قادرة على إيقاف الأعداد المتزايدة من الكائنات الحية الدقيقة المحددة التي تسببت في عدم التوازن. تتمثل هذه الحقيقة في نتائج الفحوصات المخبرية المختلفة خلال مسار المرض المزمن الذي يوضح التفاعل الدوري، مما يشير إلى أن هناك تغييراً مستمراً في المايكروبيوتا وفقاً للتفاعل والخمود [24].

لا يجب أن يُساء فهم أن تطور مثل هذه الحالات المزمنة ناتج حصرياً عن قمع معين للأمراض الالتهابية الحادة المُعدية عن طريق الأدوية أو التطعيم أو التعرض لأي مادة سامة أخرى. كما قد يكون ناتجاً عن ضغط مزمن شديد أو صراع نفسي عميق بما يكفي بحيث لا يعود الكائن الحي قادراً على التعامل معه. يمكن لجميع هذه الظروف خلق تغيير في تكوين المايكروبيوم، مما يؤدي إلى زيادة في وفرة مسببات الأمراض أو تحويل المعاشات إلى أمراض [12]. سيكون فحص المايكروبيوتا قبل وبعد التطعيم أمراً مثيراً للاهتمام.

مع بداية مثل هذا التحول في الأحشاء (من مايكروبيوم متكافئ إلى مايكروبيوم مرضي)، تبدأ معركة شاملة بين مستعمرات مختلفة من الكائنات الحية الدقيقة – معركة حياة وموت، من أجل بقاء المضيف أو الأمراض! هذه معركة نموذجية لجميع المرضى الذين يعانون من الأمراض المزمنة [26]، مما يُشير إلى أن جميع الأمراض المزمنة يتم الحفاظ عليها من قبل مسببات الأمراض الأخرى. تعتمد حياة الشخص منذ هذه اللحظة فصاعداً على نتيجة هذه المعركة. إما أن يتعافى المريض من خلال إعادة التوازن، أو أن صحته ستصبح في النهاية معرضة للخطر بشكل متزايد حتى زوالها النهائي.

يحدث التحول من مرض معدٍ حاد إلى مرض مزمن، من بين ظواهر أخرى، أيضاً بسبب انخفاض وفرة الكائنات الحية الدقيقة المفيدة من الإفراط باستخدام المضادات الحيوية أو المواد الكيميائية الأخرى التي تقتل تلك البكتيريا التي كانت تحافظ على التوازن أثناء الصحة [4، 12، 27-29]. على سبيل المثال، عندما تم اكتشاف البنسلين وهو أحد منتجات الفطريات، وجوده في الدم، خاصة عندما يتم إعطاؤه بجرعات كبيرة، يقتل البكتيريا، لكن في النهاية تسبب الإفراط في استخدام البنسلين بازدياد انتشار الأمراض الفطرية وأن تُطور البكتيريا مقاومة للدواء [12، 30، 33]. بعبارة أخرى، إذا تم تأسيس المستعمرات المعززة من مسببات الأمراض، فسوف تستمر في تحييد المستعمرات المفيدة التي تحاول تحت سلطة وتوجيه جهاز المناعة لاستعادة التوازن المفقود، أي الاستتباب.

من الواضح أن طبقة تحتية تربط الكائنات الحية الدقيقة المختلفة. هذه الطبقة التحتية هي البيئة، طبيعة البنيوية، أو الاستعداد الوراثي للفرد. هذه الطبقة التحتية ليست ثابتة لكنها تتغير وفقاً لنتائج تلك المعارك [12، 34، 35].

علاوة على ذلك، يؤثر المايكروبيوم على نفسية الشخص [36]؛ على سبيل المثال، التصرف النفسي السيئ لمريض يعاني حتى من الانفلونزا البسيطة أو عدوى بكتيرية شائعة معروف جيداً [37-40]. أثناء المرض تتزامن جميع التغيرات في أعراض الشخص، سواء كانت عقلية، عاطفية أو جسدية في بنية المايكروبيوتا [23، 41-43].

بعد ذلك، درسنا أمراض المناعة الذاتية. يُعرّف الطب التقليدي بشكل صحيح مجموعة من الأمراض المزمنة بأنها أمراض المناعة الذاتية، مما يعني (في الواقع) أن الكائن الحي يهاجم نفسه، مما يعني أن آليات دفاع الجسم قد أخفقت. في الواقع، من خلال سلوكيات الحياة غير الحكيمة والعلاجات، دفعنا الكائن الحي إلى مواقف فوضوية. من المعروف اليوم أن أمراض المناعة الذاتية تظهر خلل التنسج المايكروبيومي [15]. على سبيل المثال، يُعبر مرضى التصلب اللويحي المتعدد أو التهاب النخاع والدماغ المناعي الذاتي التجريبي في الفئران عن مستقبلات الخلايا التائية الخاصة بالكائنات الحية الدقيقة [44].

خلفاً للاعتقاد السابق، من المعترف به حالياً هو أن الأمراض المزمنة هي ذات طبيعة التهابية خفيفة [45]، وربما يتم الحفاظ عليها بواسطة أنواع معينة من مسببات الأمراض المتغيرة التي كانت مستوطنة طبيعية في الأحشاء في حالة التوازن السابقة للمضيف [12]. يمكننا بالتالي أن نستنتج أنه بمجرد أن يثبت فيروس أو بكتيريا أو فطريات ضارة معينة السيادة، فإن صحة الفرد تتعرض لخطر شديد، في حين يتم فقد التعايش المتوازن داخل الكائنات الحية الدقيقة.

مجلة الطب والحياة

دراسة الجهاز المناعي

من المهم جداً الأخذ بعين الاعتبار أنه أثناء معركة المضيف مع العوامل المسببة للعدوى، فإن الجهاز المناعي الذي يتمثل هدفه في بقاء المضيف، يتعلم في نفس الوقت ما يجب فعله رداً على هجوم من قبل عدد لا يُحصى من العوامل الوبائية [46]. إذا كان هذا التعليم الذاتي لجهاز المناعة صغير السن (أثناء الطفولة) لا يسمح له باكمال مساره بحمى شديدة ودفاعات التهابية أخرى، فإن عدداً متزايداً من المرضى يصابون بأمراض مزمنة لاحقاً في الحياة [1، 15].

وتجدر الإشارة أيضاً إلى أن جهاز المناعة الغير مدرب جيداً سيصاب بالحساسية تجاه المواد الطبيعية، مثل حبوب لقاح الزهور والنباتات والحيوانات الأليفة والأطعمة، وهي أشياء يجب أن تجلب الفرح للحياة بدلاً من العذاب كما يحدث مع الأطفال الذين يعانون من الحساسية [47-51]. لا يعاني مرضى الحساسية جسدياً فقط بل عقلياً/عاطفياً من المزاج السيء، القلق، الاكتئاب والرهاب إلخ مما يدل على العلاقة بين فلورا الأمعاء والحالة النفسية للمريض [52-54]. من المثير للاهتمام كيف أن قلق المرضى الذين يعانون من توهم المرض غالباً ما يتعلق بوظيفة الأمعاء. إنه لأمر مثير للاهتمام كيف أن مثل هؤلاء المرضى يشيرون إلى هذا الارتباط للطبيب. هذا الوضع هو نتيجة الافراط بتناول الأدوية؛ لقد وصل بنا الأمر بعدد كبير من الناس الذين يعانون من حالات الحساسية في المجتمع الغربي [53]. اليوم على مستوى العالم، يبلغ عدد الأشخاص المصابين بالحساسية هو أكثر من 700 مليون، ويتأثر حوالي 40% من الأطفال [55، 56]. لا تحسب هذه الأرقام التفاعلات الدوائية الضارة والتأق، والتي تُعتبر بحد ذاتها كبيرة. العبء أكبر في العالم الغربي، مع أكثر من 7,8% من البالغين في الولايات المتحدة يعانون من حمى القش وما يصل إلى 40% من السكان يُظهرون أجساماً مضادة للتحسس (أي IgE) [55، 56]. مع ذلك فإن الصورة مختلفة في البلدان التي تبنت استخدام الأدوية ببطء أكثر. في 2014 صرح Kung et al: "تقليدياً يُنظر إلى الحساسية تجاه الطعام على أنها نادرة في أفريقيا. مع ذلك، فإن انتشار مظاهر الحساسية الأخرى مثل الربو والتهاب الجلد التأتبي يستمر في الارتفاع في الدول الإفريقية ذات الدخل المرتفع" [57]. من المثير للاهتمام أيضاً أن الأمراض العصبية العضلية مثل التصلب المتعدد، التصلب الجانبي الضموري (ALS) والوهن العضلي الوبيل، غائبة في القارة الأفريقية، التي لم يكن لديها إمكانية الوصول إلى المضادات الحيوية واللقاحات [58].

يوضح هذا الوضع، في العقود الأخيرة، أنه من المحتمل أن تكون الأمراض المزمنة العميقة التي تطورت في الشعوب الغربية هي على الأرجح نتيجة لاضطراب الميكروبيوتا في هؤلاء الشعوب من خلال الافراط في استخدام الأدوية [59، 60]. في المقابل، شعوب أفريقيا، ذوي الاحتياجات الاقتصادية، الذين لم يتمكنوا من الوصول إلى الأدوية المذكورة، تم اعفائهم من مثل هذه الاضطرابات. ومع ذلك، سترتفع الاصابة في أمراض الحساسية والأمراض العصبية العضلية لدى الشعوب الأفريقية أيضاً [61، 62]، بمجرد حصولهم على نفس الأدوية التي نستخدمها نحن، وذلك بسبب ارتفاع مستوى معيشتهم [63-66].

تشير الحساسية إلى أن البشر لم يعودوا مؤهلين للعيش في بيئة طبيعية، وعلى هذا النحو، تبدو البيئة معادية لهؤلاء الأشخاص التوسع. بينما قد تكون هناك عوامل أخرى مثل التلوث وسوء التغذية، تبقى الحقيقة أن معظم السكان لا يتأثرون للدرجة التي يتأثر بها مرضى الحساسية بالبيئة [67].

مستويات الصحة والميكروبيوتا

يحافظ جهاز المناعة على التوازن ليس كحالة ثابتة لكن كتوازن ديناميكي بين حالات متوازنة قليلاً وحالات غير متوازنة قليلاً [2، 68]. ينتمي أعلى مستويات الصحة لتلك الكائنات الحية التي تحافظ على توازن ممتاز في الميكروبيوم [68]. عند الانتقال في المستوى من هناك، يتعرض جهاز المناعة للخطر/الضعف في دفاعه. الأجهزة المناعية في المستويات الدنيا (5، 6)، التي تخوض هذه المعركة باستمرار لأنها تتعرض للهجوم من قبل مسببات المرض التي تحاول تأسيس مستعمراتها. يتم تقدير هذه الحالة سريرياً على أنها عدوى متكررة و شديدة [2، 69-71]. هنا، بالرغم من أنه أضعف من المستويات الأعلى، لا يزال جهاز المناعة يقاتل للحفاظ على توازن الميكروبيوتا. بالتراجع إلى المستويات 7، 8، 9، يحدث تغيير في البيئة الميكروبية [4، 9، 15]. تؤدي الحالة التي نجحت فيها مسببات الأمراض في سعيها إلى مرض التهابي مزمن. عندما يدخل كائن حي في مرحلة مرض مزمن، يحصل تحول شامل في التوازن للبقاء على قيد الحياة في الظروف الجديدة التي نشأت [72]. بعد ذلك، تسود حالة حرب مستمرة في الكائن الحي للحفاظ على التوازن الأمثل في الظروف الجديدة ومنع الحالة المزمنة من التدهور.

مجلة الطب والحياة

تُعرف هذه الظاهرة سريريًا من خلال فترات التفاقم والراحة، وهي سمة لمعظم الأمراض المزمنة [73-76]. عادة في معظم الحالات، تفقد الميكروبيوتا المفيدة معركة البقاء على قيد الحياة بينما يتفقم المرض وفي النهاية يشمل أعضاء وأجهزة أخرى، مما يؤدي إلى وفاة المريض [77].

السمة الأساسية لمستويات الصحة السئة الأولى، والتي تفصلها عن مستويات الصحة السئة الأخرى من المراضة المزمنة، هي إمكانية ارتفاع درجة الحرارة استجابةً للعوامل المعدية 2. وتجدر الإشارة هنا إلى أن العامل المعدى ليس سوى الزناد؛ إنها الأداة التي تنشط الاستعدادات الوراثية الحالية للكائن الحي، كما يتم التعبير عنها في سببات مسببات المرض التي تبدأ بالهجوم على المضيف عند تشغيلها وإيقافها [12، 78-80].

توضح نظرية مستويات الصحة [2] أنه في المستويات السئة العليا، خاصة المستويات 1، 2، 3، 4 يستجيب المريض لمرض مُعدى حاد من خلال تطوير حمى شديدة مما يُبطل العامل المُعدى. بالتالي، تكون العدوى في المرضى الذين ينتمون إلى المستويات 5 أو 6 أكثر شدة بسبب الأمراض المصاحبة الموجودة بالفعل في هذه المستويات. عادة ما تكون المساعدة الطبية مطلوبة أثناء مثل هذه العدوى. من المستويات 7 إلى 12، تنشأ الأمراض الأعمق، كحالات المناعة الذاتية، الأمراض العصبية العضلية، التصلب الجانبي الضموري، التصلب المتعدد في المرحلة النشطة، الزهايمر، الخرف، مرض الانسداد الرئوي المزمن، التهاب العضلي المفاصلي، السكري - النوع الثاني، الذئبة الحمامية الجهازية، الصدفية، التهاب المفاصل الصدفي، التهاب المفاصل الروماتويدي، التهاب القولون التقرحي وأمراض القلب. كل هذه الأمراض لها مسار تصاعدي يبدأ من المستوى الخامس أو السادس وهي المرحلة الأولى حيث لا يكون الضرر كبيراً ولا يزال قابلاً للعلاج، وتتقدم في معدلات الإصابة بالأمراض من خلال المستويات 7، 8، 9 أو حتى أبعد من ذلك عند الانتقال أعمق إلى مراحل الصحة الأخيرة في المستويات 10، 11، 12. في تلك المستويات، لا يعود الكائن الحي قادراً على الإصابة بحمى شديدة (الحمى، إذا تطورت، ستكون خفيفة فقط) وذلك بسبب زيادة المرض [81]. يمكن الإصابة بالحمى الشديدة في تلك المستويات إذا تمت الإصابة بمسببات المرض شديدة الضراوة، وفي مثل هذه الحالات، تكون الحمى قاتلة للمريض لأن جهاز المناعة بالفعل أضعف من أن يدعم الكائن الحي [82-84]. نرى هذه الظاهرة في عدوى المستشفيات وجميع الحالات المزمنة في مراحلها النهائية؛ يصاب المرضى فجأة بحمى شديدة تنهي حياتهم. معدل الوفيات من هذه الحمى "النهائية" مرتفع للغاية [85]. حتى لو لم يمض المرض كما قد يحصل إذا تمكنت الأدوية من انقاذ حياتهم، سيبقون في حالة من الخرف أو الارهاق التام.

تم ذكر الفرق في نمط الحمى أثناء العدوى الشديدة ونتائجها من قبل بافاني وآخرون، مما يشير أن هناك بالفعل اختلافاً في طريقة تكوين [86]. في هذا السياق، الاستنتاج هو أن توقف القدرة على الإصابة بالحمى الشديدة في وجود عامل مُعدى، وهو ما كان ممكناً في الماضي، يُشير أن الجهاز المناعي تعرض بالفعل لدرجة معينة وأن عملية التهاب فرعية مزمنة جارية [1].

ما نلاحظه في هذه المستويات، على سبيل المثال، في التهاب المفاصل الروماتويدي، الصدفية أو التهاب المفاصل الصدفي في المراحل الأولى لمريضهم المزمن، هو أنهم لا يزالون يحتفظون بالقدرة على الإصابة بحمى شديدة أثناء حالة مُعدية مثل التهاب الرئة الفيروسي أو البكتيري. يمكن لهذا أن يحدث طالما أن الأعراض المحيطية للتهاب مازالت موجودة في المفاصل أو على الجلد، لكن بمجرد اختفاء هذه الأعراض من خلال القمع بالتعرض للكورتيزون، ميثوتريكسيت، أو عوامل بيولوجية أخرى، يدخل تأثير المرض في مرحلة أخرى. هذه المرحلة أعمق بكثير حيث يختفي التهاب المفاصل بدرجة كبيرة، لكن بعد ذلك، يتأثر الجهاز العصبي المركزي بالقلق الشديد، نوبات الهلع، الاكتئاب وانعدام الطاقة إلى جانب احتمال حدوث خلل عميق في الأعضاء مثل القلب، الكبد أو الكلى. هذا ما أكدته الظاهرة التي تحدث عند إيقاف العلاج بالأدوية في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي الذين يتلقون علاجاً دوائياً مضاداً للالتهابات ولديهم خمود لجميع الأعراض. إذا عاد التهاب إلى قوته الكاملة في المفاصل، يستطيع الكائن الحي تطوير حمى مرة أخرى، استجابة لمرض معدى حاد، بينما في نفس الوقت، جميع الأعراض الأعمق التي كانت موجودة أثناء فترة القمع، مثل انخفاض الطاقة، الاكتئاب، نوبات الهلع ومشاكل القلب تختفي. سُميت هذه العملية تاريخياً "تحول المتلازمة" [87، 88]، لكن بالفعل إنه ليس تحولاً على نفس المستوى لكن إلى مستوى أعمق.

استنتاجنا من هذه التجارب السريرية هو، من الغريب أنه بمجرد دخول الكائن الحي إلى حالة التهابية مزمنة أعمق، يبدو أنه يتوقف عن التأثر بالأمراض الالتهابية الحادة المُعدية ما لم يكن مصاباً بمسببات مرض شديدة الضراوة (على سبيل المثال العدوات المستشفوية)، وفي هذه الحالة ستؤدي العدوى إلى وفاة المريض.

إذا أصيب المريض بعدوى سنوية من نوع ما، مثل الإنفونزا، التهاب القصبات، التهاب الأذن أو التهاب المثانة، وفجأة توقف عن الإصابة بها لسنوات عديدة، هناك احتمال أن تكون الحالة المزمنة قد بدأت. يتعين علينا التحقق عما حدث مع هذا المريض الذي توقف عن الإصابة بعدوى تراقها حمى شديدة. قد يشير ذلك إلى بداية حالة قلق، اكتئاب، ارتفاع ضغط الدم، بداية مرض مناعة ذاتية أو أي حالة مرضية مزمنة أخرى. سيبقى مثل هؤلاء المرضى غير متأثرين بفيروس أصاب بقية أفراد الأسرة [89].

مجلة الطب والحياة

يبدو خطأ أن مثل هذا الشخص "محمي" من العدوى. بالمقابل، يشير هذا "الصمت المناعي" إلى أن الشخص قد دخل في حالة مع جهاز مناعي منقوص. الكائن الحي مشغول بالتعامل مع حالة مزمنة من الالتهابات الفرعية، متجاهلاً العامل المُعدي في البيئة.

لوحظ أنه إذا كان الطفل يعاني من التهاب اللوزتين العنقودي المتكرر وتم وصف المضادات الحيوية في كل مرة، فإن العدوى تستمر بالعودة إلى أن تظهر في النهاية في القصبات الهوائية أو الرئتين، وستُظهر الزراعة الآن المتقلبة، الكليسيلا، أو حتى أسوأ من ذلك، الزائفة الزنجارية وهي عدوى أعمق وأقوى مقاومة للمضادات الحيوية ومن المعروف أنها تسبب التهابات خطيرة للغاية [90]. يحدث هذا عندما يتخطى عدد مستعمرات مسببات الأمراض عتبة [10]. من المثير للاهتمام أن الفيروسات أو البكتيريا تبدأ بالازدياد بكثرة في الأمعاء، وتكو العدوى الجديدة أكثر خطورة ويصعب شفاؤها [91]. و يكون ذلك عند حدوث تحول، ويبدأ مرض التهابي مزمن بالظهور [92]. هذا هو الوقت الذي ينتقل فيه الكائن الحي من المستوى 6 إلى 7 أو أدنى، حيث تنشأ حالة مزمنة. يُبين هذا التقدم أن المضادات الحيوية التي تم وصفها في السابق أجبرت جهاز المناعة على تغيير بيئة الفلورا المعوية وجعلت من الكائن الحي أرضاً خصبة لـ، على سبيل المثال البكتيريا المتقلبة للتطور دون فحص. أصبح قمع هذا الوضع الآن أكثر صعوبة، حتى مع وجود جيل جديد من العلاج بمضادات الميكروبات.

ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن الانحدار الصحي لا يحدث فقط بعد الإفراط باستخدام المضادات الحيوية أو العقاقير الطبية لكن أيضاً بعد التعرض إلى أي مادة سامة أو ضغط نفسي قوي قادر على تغيير المايكروبيوتا [12].

البيئة

في حين أن عملية تغير أو تحول الفيروسات والبكتيريا المتعايشة إلى عوامل مُعدية معروفة لكل طبيب، ما هو معروفاً أقل هو أنه في جميع حالات العدوى، تلعب البيئة الدور الرئيسي، مُنشئة الاستعداد الوراثي والبيئة الناقلة لـ "يُطلق" العدوى لتنشيط الفيروسات أو الميكروبات الخاملة المُمرضة داخل الأمعاء [15، 35، 68، 80]. الآلية الدقيقة لظهور مرض مزمن غير معروفة ولكن يبدو أن دور تكوين الكائنات الحية الدقيقة له أهمية قصوى [9، 15، 20، 27].

المستوى الكهرومغناطيسي

من المعروف أن اللبانات الأساسية للانسان هي مجالات القوة التي تشكل المستوى الأساسي لوجودنا [93، 94]. المستوى التالي من اللبانات الأساسية هو الميكروبيوم المتكون من تريليونات من الكائنات الحية الدقيقة التي تطورت وتعايش داخل جسم الانسان من أجل المنفعة المتبادلة [4، 95]. هذا يسلط الضوء على الضرر المحتمل لهذا المستوى من الكائن الحي الذي يمكن أن تسببه المواد السامة.

إذا اعتبرنا أن هناك جهداً مستمراً لابقاء جميع أنواع الكائنات الحية الدقيقة في حالة من التعايش السلمي (في تعايش تكافلي)، نرى أن هناك معركة مستمرة بين قوى الحياة وقوى الدمار والموت. هذه المعركة ليست أكثر وضوحاً عما هي عليه في فلورا الأمعاء. إذا تغيرت البيئة المناعية، تصبح الأرض والبيئة موالية لبعض الفيروسات، البكتيريا أو الفطريات المسببة للأمراض لتتكاثر وتطغى على الكائن الحي، وتهيئة الظروف لموت العائل [20، 27].

في الختام، بما أننا لا نعرف بعد الدور الدقيق لكل فيروس أو بكتيريا، يجب أن نتدخل فقط بحذر شديد مع فلورا الأمعاء. لذلك، الطريقة المثلى لتحبيد العامل المُمرض أثناء حالة التهابية حادة أو تحت الضغط ليست من خلال الأدوية التي تقتل مُسببات المرض بشكل مباشر لكن من خلال تغيير البيئة التي تنمو فيها. يمكن لمثل هذا التغيير أن يظهر فقط عن طريق الأنماط العلاجية التي تستخدم علاجات طاقة رقيقة تؤثر بشكل مباشر على مجالات قوى الكائن الحي مثل الهوميوباثي. تؤكد الهوميوباثي أن المعلومات المفيدة تُنقل إلى الكائن المريض، ربما على المستوى الكهرومغناطيسي [96]، من خلال علاج الهوميوباثي الذي تم تفعيله والذي يحمل المعلومات التي يحتاجها الكائن الحي لكي يتعافى. وبالطبع، يتطلب هذا العلاج ممارسةً مُدرباً على أعلى مستوى.

يتحكم الذكاء الكلي للكائن الحي الذي يُشكل مجالات محددة من القوى في وظيفة الكائن الحي. يتم تناول هذا الجانب في الهوميوباثي بالاسم العام، الطاقة الحيوية [97]. تحتفظ قوى الطاقة هذه داخل الكائن الحي بجميع المعلومات الضرورية وتوجيه الأداء الأمثل للكائن الحي.

سيوضح هذا الفهم فائدة الهوميوباثي لمهنة الطب، والتي تتعامل مع المرض في أبسط مستوى لوجوده – الطاقة الحيوية للكائن الحي. تتعامل الهوميوباثي مع التأثيرات السريرية الملموسة والقابلة للاستنتاج [98، 107]. من الصحيح أن الاعتراض على استخدامها، أي عدم وجود مادة يمكن إثباتها في الطب، لا تزال بحاجة إلى إجابة [108]. مع ذلك هناك أدلة كافية لتحفيز البحث الذي سيشرح العلم. يجب أن نتذكر أن ماكس بلانك شرح كمومية طبيعة الضوء، مع أنها هزت احساسه الكلاسيكي بالفيزياء. كانت النظرية منطقية عملياً بالرغم من أنها كانت بدون أساس نظري في ذلك الوقت. تم تفسير الحقائق من خلال نقلة نوعية حدثت في وقت لاحق مع ظهور فيزياء الكم [109].

مجلة الطب والحياة

وبالمثل، في الهوميوباثي، نرى قدراً كبيراً من الأدلة تتراكم، لكنها مستهدفة لعدم قدرتها على شرح آلية العمل في مجالات العلم المادي [108]. مع ذلك، تم الاعتراف بها في الفيزياء الفلكية أن النباتات للحياة هي مجالات قوى تُشكل مجالاً كهرومغناطيسياً معقداً يعتمد عليه تدفق الطاقة لكل كائن حي [93، 110، 111]. هذا هو السبب في أن الهوميوباثي فعالة لأنها تذهب إلى أعماق من الميكروبيوم وتؤثر على مجالات قوى الكائن الحي، وهي اللبنة الأساسية للحياة [112-116]. إذا تأثرت البيئة الكهرومغناطيسية للكائن الحي بشكل إيجابي، تتم إعادة توازن المجال الكهرومغناطيسي للميكروبيوم من خلال المعلومات الموجودة في علاج الهوميوباثي المُفعّل [96]. تصبح البيئة التي استعادت توازنها غير مناسبة لبقاء مسببات الأمراض وتعود الظروف الصحية. أقترح أن يتم تصميم تجارب لمحاولة شرح الدليل السريري لتأثير الهوميوباثي [120-117].

كانت هناك زيادة هائلة في السنوات الأخيرة في حالات الإصابة بالأمراض التنكسية المزمنة. وفقاً لـ زونمينغ وآخرين [121]، لم يتم التحقق من سبب هذه الزيادة لغاية الآن. لقد تم بذل مجهود في هذه الورقة لتوضيح هذه المشكلة. هناك دليلاً قوياً لوجود علاقة بين عمل الجهاز المناعي السليم وحالة ميكروبيوتا الأمعاء [122، 123]. أحد الأمثلة الشائعة هو وجود عدد كبير من المستعمرات البكتيرية في الجهاز الهضمي عند الإنسان. يبدو أنهم في حالة توازن دقيق طالما أن الكائن الحي ككل يتمتع بأعلى حالة صحية.

الاستنتاج

لقد أظهرنا في هذه الورقة أن هناك أدلة على أن العلاج بالمضادات الحيوية والكورتيكوستيرويدات له، في بعض الحالات، تأثير سلبي على الميكروبيوتا، الذي قد يدوم ويساهم في ظهور حالة تنكسية مزمنة. نتيجة لذلك، يبدو أن الشذوذ في هذا المستوى يُحدد مرحلة المرض المزمن في مظاهره المزمنة المتعددة، وهو المسؤول بدرجة كبيرة عن حالة الصحة والمرض. يؤثر كل منهما على الآخر والعوامل التي تؤثر على أحدهما تسبب تغييرات في الآخر. مع هذه الخلفية، يبدو من المعقول أن الفاعلية التي يطور فيها الجهاز المناعي استجابة التهابية فعالة لمسببات المرض والحفاظ على الصحة، تعتمد بدرجة كبيرة على حالة الميكروبيوتا. إذا دمرت المواد الكيميائية خط الدفاع الأول هذا، فإن الضغوط الأخرى التي تؤثر على الميكروبيوتا قد تؤدي إلى التهاب مزمن منخفض الدرجة مما يؤدي إلى مرض تنكسي مزمن يكون لدى الفرد قابلية للإصابة به.

الكائن الحي السليم قادر على رفع حمى وبدء عملية التهاب عندما يدخل عامل خبيث مُسبب للمرض إلى الكائن الحي. يجب أن يُعالج مثل هذا الالتهاب بعناية فائقة وحساسية لتجنب تدمير الآلية الموجودة في الميكروبيوتا والتي تسمح للكائن بمكافحة الأمراض المعدية الحادة بنجاح.

يمكن البحث عن طرق بديلة لعلاج الحالات الالتهابية الحادة وخاصة الهوميوباثي، وتجربتها كخط الدفاع الأول في علاج مثل هذه الأمراض الالتهابية الحادة قبل اللجوء إلى المضادات الحيوية أو الكورتيكوستيرويدات. علاجات الهوميوباثي التي تعمل على مجال الطاقة البشرية تُحقق توازناً فورياً، مما يؤدي إلى إعادة انشاء ميكروبيوتا صحية وبالتالي إعادة الكائن الحي إلى حالة دفاع فعال. مثل هذه الأدلة المتوفرة اليوم في المجالات الطبية، تربط بين نظرية مستويات الصحة ونظرية الاستمرارية. نأمل أن تكون هذه المساهمة الصغيرة بمثابة حافز للتحقيق في هذا الأمر داخل مراكز البحوث الطبية. من الواضح والمفهوم أن مثل هذه النظرية الريادية بحاجة إلى المزيد من التجارب التأكيديّة والبحوث الأساسية لتحديد المعايير – على سبيل المثال من خلال التنميط المناعي قبل وبعد الإصابة بعدوى حادة، والذي سيتنبأ بمن هو حساس ومعرض للخطر من الإصابة بمرض مزمن إذا تم التدخل بالعملية الالتهابية الحادة أو تم قمعها عن طريق الأدوية الكيميائية، الستيرويدات أو المضادات الحيوية. تهدف هذه المقالة أيضاً إلى إثبات أن القمع المبكر للحمى ليس دائماً ممارسة حكيمة، خاصة في الأطفال، وهو أمر معروف ويُمارس من قبل معظم أطباء الأطفال. القيد الرئيسي للنظرية المذكورة أعلاه هو بحث غير قوي بشكل كافٍ، أكدته دراسات عشوائية مُسيطر عليها، مزدوجة التعمية لدعم هذه الفرضية – بالتأكيد، فإن قيد الاحصاءات (البيانات) هو الأساسي. يجب أن يصبح هذا أولوية فورية لهذا المجال من البحث. بالطبع، ليس هناك الكثير من الأبحاث في هذا المجال العلمي على الإطلاق. رأيي هو أنه نظراً لوجود بعض البيانات الأولية بالفعل، فإن التجارب السريرية المصممة بشكل صحيح ستتمكن في المستقبل القريب من تأكيد صحة كل ما سبق.

يعلن المؤلفون أنه لا يوجد تضارب في المصالح.

أنا مدين للدكتورة سيما ماهيش والدكتور ديونيسيوس تسينتراس لمساهماتهم في هذه الورقة.

جورج فيثولكاس تصور الفكرة، وكتب المخطوطة وحصل على المراجع ذات الصلة، وهو الضامن الوحيد لهذا العمل.

المراجع

REFERENCES

1. Vithoulkas G, Carlino S. The "continuum" of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):15.
2. Vithoulkas G. Levels of health. 3rd revised edition. Alonissos, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2019.
3. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):580-7. doi: 10.1542/peds.2010-3852..
4. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019;68(6):1108-14. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591.
6. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics.* 2012;13(4):260-70. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
7. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chaves BLK, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):646-52.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
8. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine.* 2016;22(10):1079. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>
9. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):73. doi: 10.1186/s13048-020-00670-3.
10. Luo A, Leach ST, Barres R, Hesson LB, Grimm MC, Simar D. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T Helper 17/Regulatory T Cells: In Search of a Balanced Immune System. *Frontiers in Immunology.* 2017;8(417). doi: 10.3389/fimmu.2017.00417.
11. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JL, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326(5960):1694-7. doi: 10.1126/science.1177486
12. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice.* 2015;30(6):734-46. doi: 10.1177/0884533615609899.
13. Heidi C. Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education.* 2008;1(1):192.
14. Vithoulkas G. The science of homeopathy. B. Jain Publishers; 2002.
15. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(6):595-609. doi: 10.1038/cmi.2018.7.
16. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2015;282(1821):20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
17. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014;158(4):705-21.
18. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest.* 2007;131(6):1753-9.
19. Teo Shu M, Mok D, Pham K, Kusel M, et al. The Infant

- Nasopharyngeal Microbiome Impacts Severity of Lower Respiratory Infection and Risk of Asthma Development. *Cell Host & Microbe*. 2015;17(5):704-15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>
20. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou J-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2017;174(6):651-60. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
21. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-545. doi:10.1126/science.aad9358.
22. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006;129(3):610-8. doi: 10.1378/chest.129.3.610.
23. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):738-48. doi: 10.1038/mp.2016.50.
24. Invernizzi R, Molyneux PL. The contribution of infection and the respiratory microbiome in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(152). doi: 10.1183/16000617.0045-2019.
25. Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoukias G. Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2020;n/a(n/a). doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3190>
26. Willis KA, Postnikoff CK, Freeman A, Rezonzew G, et al. The closed eye harbours a unique microbiome in dry eye disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):12035. doi: 10.1038/s41598-020-68952-w.
27. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(2640). doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.
28. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280.
29. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4554-61.
30. Otto MA. Yeast infection four times as likely with penicillin use NJ, USA: Frontline Medical Communications Inc.; [cited 2020 31/07/2020]. Available from: <https://www.mdedge.com/clinicianreviews/article/7742/infectious-diseases/yeast-infection-four-times-likely-penicillin-use>
31. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *European Journal of Clinical Microbiology*. 1987;6(4):367-77. doi: 10.1007/BF02013089.
32. Haglund LA, Istre GR, Pickett DA, Welch DF, Fine DP, Group tPS. Invasive Pneumococcal Disease in Central Oklahoma: Emergence of High-Level Penicillin Resistance and Multiple Antibiotic Resistance. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;168(6):1532-6. doi: 10.1093/infdis/168.6.1532.
33. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA*. 2016;316(11):1193-204.
34. Dąbrowska K, Witkiewicz W. Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7(1357). doi: 10.3389/fmicb.2016.01357.
35. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology*. 2013;14(7):660-7. doi: 10.1038/ni.2611.
36. Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annual review of neuroscience*. 2017;40:21-49.
37. Harden LM, Kent S, Pittman QJ, Roth J. Fever and sickness behavior: Friend or foe? *Brain Behav Immun*. 2015;50:322-33. doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.012.
38. Basu Mallik S, Mudgal J, Nampoothiri M, Hall S, et al. Caffeic acid attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behaviour and neuroinflammation in mice. *Neurosci Lett*. 2016;632:218-23. doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.044.
39. Swiergiel AH, Smagin GN, Johnson LJ, Dunn AJ. The role of cytokines in the behavioral responses to endotoxin and influenza virus infection in mice: effects of acute and chronic administration of the interleukin-1-receptor antagonist (IL-1ra). *Brain Research*. 1997;776(1):96-104. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01009-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01009-3)
40. Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, Mortensen PB, et al. A nationwide study in Denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treated mental disorders in children and adolescents. *JAMA psychiatry*. 2019;76(3):271-9.
41. Lee KH, Foxman B, Kuan G, López R, et al. The respiratory microbiota: associations with influenza symptomatology and viral shedding. *Ann Epidemiol*. 2019;37:51-6.e6. doi:10.1016/j.annepidem.2019.07.013.
42. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336(6086):1268-73.
43. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature communications*. 2018;9(1):1-10.

44. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(40):10719-24. doi: 10.1073/pnas.1711233114.
45. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *International journal of experimental pathology*. 2007;88(2):85-94.
46. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44.
47. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(5):514-20. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb
48. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592-602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
49. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res*. 2017;179:199-203. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.003.
50. Droste J, Wieringa M, Weyler J, Nelen V, Vermeire P, Van Bever H. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clinical & Experimental Allergy*. 2000;30(11):1548-53.
51. Thomas M, Custovic A, Woodcock A, Morris J, Simpson A, Murray CS. Atopic wheezing and early life antibiotic exposure: a nested case-control study. *Pediatric allergy and immunology*. 2006;17(3):184-8.
52. Kim SY, Choi SH, Kim JD, Sol IS, et al. Korean Youth with Comorbid Allergic Disease and Obesity Show Heightened Psychological Distress. *The Journal of Pediatrics*. 2019;206:99-104.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.037>
53. Logan AC, Jacka FN, Craig JM, Prescott SL. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(2):131-47. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.131.
54. Oh J, An J. Depressive Symptoms, Emotional Aggression, School Adjustment, and Mobile Phone Dependency Among Adolescents with Allergic Diseases in South Korea. *Journal of Pediatric Nursing*. 2019;47:e24-e9. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.04.010>
55. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Allergy Statistics Milwaukee, WI, USA: American Academy of Allergy Asthma and Immunology; 2020 [cited 2020 31/7/2020]. Available from: <https://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>.
56. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(3):373-9.
57. Kung SJ, Steenhoff AP, Gray C. Food allergy in Africa: myth or reality? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(3):241-9. doi: 10.1007/s12016-012-8341-z.
58. Wolfgram F. Similar geographical distribution of multiple sclerosis and cancer of the colon. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1975;52(4):294-302. doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb05825.x.
59. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. In: *GI Microbiota and Regulation of the Immune System*. Springer; 2008. p. 113-34.
60. Schumann A, Nutten S, Donnicola D, Comelli EM, et al. Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. *Physiological genomics*. 2005;23(2):235-45.
61. El-Gamal YM, Hossny EM, El-Sayed ZA, Reda SM. Allergy and immunology in Africa: Challenges and unmet needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(5):1240-3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.004.
62. Wjst M, Boakye D. Asthma in Africa. *PLOS Medicine*. 2007;4(2):e72. doi: 10.1371/journal.pmed.0040072.
63. World Health Organization. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008: World Health Organization; 2008.
64. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis