

# بررسی داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در دامها

دکتر مهدی وجگانی

رئیس بخش مامایی  
دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

پاسخ نیز سلولهای T با ترشح لنفوکاینها روی لنفوسیت‌های B اثر کرده باعث رشد و تمایز آنها به پلاسماسلولهای مولد آنتی بادی میشوند.

چگونگی عمل نوتروفیل در دفاع بدن  
میزبان:

اولین وظیفه نوتروفیلها فاگوسیتوز و از بین بردن میکروارگانیسمهایی است که با آن به مقابله می پردازند چنین عملی طی مراحل ذیل صورت می گیرد:

- ۱- اتصال نوتروفیل به غشاء مویرگها و دیابند از طریق بین سلولی و حتی درون سلولی به سمت محل ضایعه.

- ۲- تهاجم یا مهاجرت جهت دار بسوی منشأ عوامل جاذبه‌های شیمیایی.
- ۳- از طریق آپوسینزاسیون میکروارگانیسمها.
- ۴- از دست دادن رنگدانه (Degranulation)
- ۵- آزاد شدن متابولیت‌های سمی اکسیژن.
- ۶- سمیت میلوپراکسیداز.
- ۷- سمیت سلولی به واسطه آنتی بادی (Antibody Dependent cell cytotoxicity: ADCC)

داروهای تضعیف سیستم ایمنی (Immuno Suppressive Drugs)

داروهایی که چنین خاصیتی را دارند شامل داروهای تضعیف اختصاصی سیستم ایمنی که برای درمان بیماری همولیتیک خودایمن و پیوند بافت و... استفاده می شود یا داروهایی مثل گلوکوکورتیکوئیدها و آنتی بیوتیکها که به منظورهای درمانی دیگر استفاده می شوند ولی خاصیت تضعیف کنندگی سیستم ایمنی را دارند می باشند.

۱- سیکلوسپورین (cyclosporine):

این دارو که با نام تجاری ساندیمون به بازار عرضه شده است یک مولکول لیپوفیلک بزرگ خنثی و محلول در اغلب بافتها است. بدنبال تجویز خوراکی غالباً جذب آن بطور کامل صورت نمی گیرد. ارزش متوسط جذب آن ۳۰٪ می باشد درحالیکه ممکن است بین ۲۰-۶۰٪ تغییر کند. در سگ حداکثر غلظت ۵ ساعت بعد از تجویز خوراکی بدست می آید و نیمه عمر آن ۲/۵ ساعت است. بعد از جذب، دارو در پلاسما و سلولهای خونی منتشر می شود. این دارو تمایل زیادی به لیپوپروتئین های پلاسما دارد. بهرحال بیش از ۵۰٪ غلظت خونی آن در گلبولهای قرمز و سفید می باشد. انتشار این دارو در سایر بافتها مشخصاً به غلظت دارو در خون بستگی دارد.

مهمترین راه دفع دارو و متابولیت‌های آن صفرا و کمتر از ۶٪ از طریق ادرار می باشد. در غلظت‌هایی زیاد در اغلب بافتها می تواند اثرات سمیت سلولی را داشته باشد. بهرحال مقادیر کمتر از حد سمی سیکلوسپورین دارای اثر تضعیف کنندگی ایمنی است. مطالعات آزمایشگاهی انجام شده با این ماده نشان می دهد که این

پیشرفت‌های اخیر بوجود آمده در علم ایمنولوژی زمینه تشویق مطالعه روی یکی از عوامل تضعیف کننده سیستم دفاعی بدن را بوجود آورد و لذا پایان نامه‌ای در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران تحت عنوان بررسی داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در دامها، توسط نگارنده زیر نظر استاد ارجمند آقای دکتر فقیهی گذرانیده شد که ذیلاً خلاصه‌ای از آن ارائه می گردد.

کلیات ایمنی شناسی:

علی‌رغم پیشرفت‌های وسیعی که در دهه اخیر در شناسایی عوامل مؤثر در ایجاد پاسخهای ایمنی پدید آمده، تاکنون کلیه اجزاء و روندهای پیچیده بروز پاسخهای ایمنی بخوبی شناخته شده است. با این همه کلیاتی از این پدیده‌های پیچیده و عوامل مؤثر در آن بعنوان مکانیزمهای پاسخ ایمنی مطرح و مورد استفاده علمای فن می باشد. در این مقاله جهت آشنایی خوانندگان عزیز به اختصار چگونگی بوجود آمدن پاسخهای ایمنی را مورد بحث قرار خواهیم داد.

در ایجاد پاسخ ایمنی علاوه بر شرکت سلولهای مختلف دفاعی، عوامل هومورال یا عوامل محلول سرمی نقش مهمی دارند. از جمله عوامل سلولی به لنفوسیت‌های T که خود شامل دستجات مختلف با مارکرهای سطحی متفاوت و نقش عملی گوناگون هستند و لنفوسیت‌های B که در مرحله نهایی تمایزشان به سلولهای مولد آنتی بادی بنام پلاسماسل تبدیل می شوند می توان اشاره نمود. همچنین می توان به سلولهای عرضه کننده آنتی ژن که رده مونوسیت، ماکروفاژ خونی، سلولهای لانگرهانس پوست، سلولهای دندریتیک و سایر سلولهای این رده را در برمی گیرد و همچنین به سلولهای پلی مورفونوکلر که در فعالیت فاگوسیتوز نقش مهمی دارند و سلولهای ائوزینوفیلی که بیشتر در دفاع علیه انگلها شرکت جسته و در ازدیاد حساسیت فوری نیز جایگاه ویژه‌ای دارند، همچنین به گروه خاصی از سلولهای کشنده طبیعی (Natural Kill-ler: NK) اشاره کرد. البته تفصیل ویژگی عملی هر یک از این سلولها و دخالتشان در روندهای ایمنی از حوصله این بحث خارج است. لیکن مختصراً چگونگی همکاری و دخالت این سلولها در تشکیل پاسخ ایمنی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

از جمله عوامل هومورال سیستم ایمنی به دو گروه سرمی می توان اشاره نمود. گروه اول عوامل هومورال که مستقیماً با اجرام بیماریزا یا آنتی ژنهای مربوطه واکنش داده یا در ایجاد واکنش سلولهای ایمنی با آنتی ژنهای مزبور دخالت می کنند که اینها شامل ایمنوگلوبولینها و اجزای کمپلمان می باشند. گروه دوم عوامل محلول سرمی که بعنوان علامت مخابره پیام بین سلولهای شرکت کننده در پاسخ و تنظیم شدت وحدت پاسخهای ایمنولوژیک دخالت می کنند که اینها را سیتوکاین می نامند و شامل لنفوکاینها و منوکاینها

می باشد. با کشف عوامل اخیر تحول عظیمی در شناخت چگونگی تشکیل پاسخهای ایمنولوژیک حاصل گردیده بطوریکه استفاده از لنفوکاینهای سنتزی امروزه نقش مؤثری در درمان برخی سرطانها و بیماریهای خودایمن بازی می کنند و احتمال می رود که تقسیم بندی فعلی پاسخهای ایمنی به ایمنی اختصاصی و غیراختصاصی و دسته بندی نمودن ایمنی اختصاصی به ایمنی سلولی و هومورال در سالهای آتی دگرگون شود. چرا که تداخلات وسیع این دو سیستم افتراق آنها را عملاً غیرممکن می کند.

چگونگی همکاری سلولی و مشارکت عوامل هومورال در تشکیل پاسخ ایمنی:

نمود پاسخ در مقابل یک آنتی ژن یا بصورت تولید آنتی بادی است (پاسخ هومورال) و یا بصورت پاسخ ایمنی سلولی. در هر دو نوع پاسخ، سلولها و عوامل متعددی شرکت می جویند تا پاسخ را شکل دهند. برای سهولت درک مطلب و ادامه بحث لازم است خاطر نشان نمود که سیستم ایمنی شبیه سیستم عصبی است، از آن جهت که با ورود یا تماس با آنتی ژن بایستی پیامهای لازم بمرکزیت سیستم ایمنی مخابره شود، و پس از تجزیه و تکمیل پیام در مرکزیت سیستم ایمنی، پاسخ مناسب به آن آنتی ژن شکل گیرد. در این رابطه آنتی ژن پس از ورود به بدن ابتدا توسط سلولهای عرضه کننده آنتی ژن دریافت شده بلع گردیده و سپس بازپرونده گردیده و پس از پرورده شدن در سطح این سلولها و در کنار مولکولهایی از آنتی ژنهای سازگاری نسجی بنام آنتی ژنهای کلاس II MHC عرضه می شود. در اینحالت سلولهای T آنتی ژن مزبور را در کنار MHC کلاس دو مزبور شناسایی نموده و فعال می شود. در همین راستا سلول عرضه کننده آنتی ژن عامل محلولی بنام اینترکولین I را ترشح می کند که مجموع این دو پیام آنتی ژن بیگانه در کنار MHC و اینترکولین I باعث فعال شدن و تکثیر سلولهای T و ترشح عاملی بنام اینترکولین II می گردد و سپس این عامل روی سایر سلولهای T اثر نموده باعث فعال شدن آنها شده و سلولهای مزبور نیز با ترشح عوامل سرمی دیگر اینترکولین III و سایر اینترکولینها باعث مشارکت سایر سلولها می شود. در پاسخ هومورال ضمن اینکه سلولهای B می توانند بکمک ایمنوگلوبولینهای سطحی خود در شناسایی و عرضه آنتی ژن به سلولهای T ایفای نقش کنند در مرحله

دارو اثرات خود را از طریق mRNA و عوامل مؤثر در رونوشت برداری اعمال می کند. این دارو اختصاصاً روی ایمنی سلولی اثر می کند و از دو طریق سبب مهار سیستم ایمنی می شود.

الف- از تولید اینترکولین جلوگیری می کند که احتمالاً این پدیده به واسطه تداخل آن در mRNA است.

ب- پاسخ سلولهای T حذف کننده نسبت به اینترکولین ۲ را مهار می کنند که این پدیده در اثر ممانعت از اتصال اینترکولین ۲ با گیرنده آن در سطح سلولهای حذف کننده ایجاد می شود.

در همین رابطه باید گفت احتمالاً بقاء بافت پیوندی در حیواناتیکه سیکلوسپورین دریافت کرده اند می تواند در اثر عدم تکثیر سلولهای T کمک کننده (Thelper=Th) باشد.

مهمترین کاربرد کلینیکی سیکلوسپورین در پیوند اعضا در انسان است اگرچه اعضای پیوند شده سگهایی که با سیکلوسپورین معالجه شده اند برای مدت‌ها باقی می ماند اما بعثت مشکلات مدیریتی استفاده آن در دامپزشکی محدود است. سیکلوسپورین از قویترین داروهای مهارکننده واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری می باشد و از این اثر در فولیکولوس پمفیگوس سگها و بسیاری از بیماریهای خودایمن می توان استفاده کرد. برخی از اختلالات خودایمن که به درمان سیکلوسپورین پاسخ می دهند عبارتند از: آنسفالیت آلرژیک، آرتریت، تورم تیروئید ناشی از ایمنی.

این دارو دارای اثرات جانبی از قبیل سمیت کلیوی و کبدی، افزایش بافت لثه‌ها، پرخونی و افزایش آلودگیهای ویروسی و قارچی می باشد.

## ۲- آزاتیوپورین (Azathioprine)

این دارو که مشتقی از ایمیدازو مرکاپتوپورین است، با نام تجاری ایموران به بازار عرضه شده است. این دارو بخوبی از روده‌ها جذب می شود و در بدن متابولیزه می گردد. بعد از تجویز این دارو مقدار کمی از دارو بصورت دست نخورده و مرکاپتوپورین از راه کلیه دفع می شود و اثرات سمی زیاد این دارو می تواند در بیماران سبب آلرژی گردد. این دارو به شکل قرصهای ۵۰ میلی گرمی موجود است و در انسان میزان مصرف آن ۲/۵ میلی گرم / کیلوگرم می باشد. آزاتیوپورین در بدن ابتدا به ۶ مرکاپتوپورین شکسته شده و سپس به ریبوسئید تبدیل می شود. بعثت شباهت ساختمانی زیاد ماده فوق با اسیداینوزینیک، در ترکیب با آنزیمها مسئول سنتز اسیدهای گوانیلک و آدنیلک رقابت می کند و نیز باعث مهار سنتز ۵ فسفوریبوزیل آمین می شود که این ماده پیش ساز اسید اینوزینیک می باشد. مکانیسم مهار در این مورد از طریق عمل فیدبکی صورت می گیرد. نتیجه کلی این واکنش مهار سنتز اسیدهای نوکلئیک می باشد. آزاتیوپورین، مرکاپتوپورین و تیوگوانین دارای عوارض جانبی از قبیل مسمومیت دستگاه گوارش (تهوع، استفراغ، بی اشتها، تورم معده و اسهال)، کاهش گلبولهای سفید و کم خونی است.

## ۳- آنتی متابولیت ها:

ترکیباتی هستند که با متابولیت های نرمالی که برای فونکسیون نرمال سلول مورد احتیاجند، رقابت می کنند و سه دسته از آنها وجود دارد: ۱- آنتی متابولیت های مشابه اسید فولیک که مثال این دسته داروی متوترکسات است. ۲- آنتی متابولیت های مشابه پریمیدین که از این دسته دو داروی فلوراوراسیل و سیتارابین را می توان نام برد. ۳- آنتی متابولیت های مشابه پورین که در این دسته دو داروی مرکاپتوپورین و تیوگوانین قرار دارند.

### الف- متوترکسات (Methotrexate):

این دارو با نام تجاری متوترکسات و آمتوترین به بازار عرضه شده است. در خصوص فارماکودینامیک آنتی متابولیت ها می توان اظهار داشت که کلاً این داروها سنتز اسیدنوکلئیک را مهار می کنند. مثلاً متوترکسات که از متضادهای اسیدفولیک است نقش مهارتی خود را در جلوگیری از سنتز اسیدفولیک اعمال می کند. این دارو در اغلب تومورهای مقاربتی قابل انتقال سگ مصرف می گردد. ولی اثرات جانبی نیز دارد که از جمله می توان تورم معده، بی اشتها، تهوع، استفراغ، اسهال که در نهایت به آنتریت خونی تبدیل می شود و سمیت کبدی و نکروز لوله های کلیوی را نام برد.

### ب- فلوراوراسیل:

بیشتر در سرطانها استفاده میشود و کمتر از اثر مهارکنندگی ایمنی آن استفاده می گردد.

### ج- سیتارابین (Cytarabine)

نام تجاری دارو سیتوزین آرابینوسایه می باشد. این دارو که قبلاً فارماکودینامیک آن ذکر شد دارای عوارض جانبی از قبیل کاهش گلبولهای سفید، کاهش پلاکت ها، کم خونی، بزرگ شدن طحال و... می باشد.

### د- مرکاپتوپورین (Mercaptopurine)

این دارو بنامهای تجاری ۶ مرکاپتوپورین و بورین تول به بازار عرضه شده است. جذب آن از طریق دستگاه گوارش متفاوت است و دفع دارو از طریق ادرار می باشد. این دارو بصورت قرصهای ۵۰ میلی گرمی موجود است و از راه کلیه نیز دفع می گردد. عوارض جانبی که برای این دارو ذکر شده است مانند آزاتیوپورین و تیوگوانین است.

### ه- تیوگوانین (Thioguanine)

که با این نام نیز در بازار وجود دارد. در انسان در درمان بعضی از سرطانها در مواقعی که بیماران نسبت به این دارو مقاومت نداشته باشند استفاده می شود.

## ۴- سیکلوفسفامید (cyclophosphamide)

نام تجاری آن سیتوکسان است. این دارو از طریق الکیلاسیون و ایجاد پیوند متقاطع، DNA را مورد حمله قرار می دهد. در نتیجه از تقسیم دوتایی صحیح سلول در هنگام میتوز جلوگیری بعمل می آورد. مشخص گردیده که این دارو باعث تخلیه قشر تیموس و ناحیه وابسته به سلولهای B در طحال می شود. اگرچه این دارو بین گروه T و B تفاوت نمی گذارد ولی اثر تخریبی آن روی لنفوسیت های B و پیش ساز آنها بیشتر است. بافت های لنفاوی که از سلولهای لنفوئیدی خالی شدند دوباره توسط سلولهای لنفوئیدی بروفیتوفیلیک انباشته می شوند. اثر سیکلوفسفامید روی سلولهای T و B به مقدار دارو و احتمالاً به فیزیولوژی سلولها در تولید سلولهای T و B وابسته است. اغلب اوقات سلولهای B و پیش سازهای آنها به سیکلوفسفامید حساسند، در صورتیکه در مورد سلولهای T این چنین نیست و نشان داده شده که T نسبت به سایر تحت گروههای سلولهای T دارای طول عمر کوتاهتر و حساسیت بیشتری نسبت به سیکلوفسفامید می باشند.

در استفاده کلینیکی از این دارو به یکسری اثرات جانبی آن نیز که از جمله تضعیف مغز استخوان، کاهش گلبولهای سفید و کاهش پلاکت های خون، نکروز هموراژیک مثانه در تجویز درازمدت، موربختگی در سگهای نژاد موبلند (پودل، شیپ داگ) اتفاق می افتد توجه داشت.

## ۵- الکلوئیدهای وینکا (وین کریستین Vincristine و وین بلاستین Vinblastine):

از این داروها بخصوص وین کریستین بطور وسیع در دامپزشکی استفاده می گردد. این دارو، بصورت املاح سولفات وین کریستین (انکسویین) و سولفات وین بلاستین (ولب ولبان Velb-Velban) وجود دارد. وین کریستین از تقسیم سلولی در متافاز بوسیله باند شدن با پروتئین میکروتوبول که برای اشکال میتوز احتیاج است جلوگیری می کند. احتمالاً وین بلاستین نیز از همین طریق روی سلولهای ایمنی و سلولهای سرطانی که میتوز فعالی دارند ایفای نقش می کند. وین کریستین در مقابل نشویناسمهای لنفوتیکولر، کارسینوماها و سارکوماها مورد استفاده قرار می گیرد. این دو دارو برای درمان سرطانها و کاهش پلاکت های خون سگها مصرف می شوند. این دو دارو در انسان باعث آسیب های کلیوی و از بین رفتن حواس که با نشانیهای کاهش یکسری رفلکس ها، عدم تعادل و آتروفی ماهیچه ها می باشد، مشخص می شود.

## ۶- گلوکوکورتیکوئیدها (Glucocorticoides)

گلوکوکورتیکوئیدها که عمدتاً از قسمت قشر غده فوق کلیه ترشح می شوند دارای یکسری خواص فیزیولوژیک از قبیل گلیکونئوژنز می باشند ولی بعنوان اثرات جانبی عمده ترین اثر آن را روی سیستم ایمنی می دانند که سبب تضعیف این سیستم می گردند.

گلوکوکورتیکوئیدهای ساختگی در دامپزشکی با اهمیت هستند، افزایش گلوکوکورتیکوئیدها در استرسها باعث افزایش بیماریهای عفونی میشود. برای مثال می توان تب حمل و نقل را نام برد. گلوکوکورتیکوئیدهای ساختگی در درمان بیماریهای گاو مثل کتوز، ورم پستان، بیماریهای دستگاه تنفس، آماس عضلات مخبط و ایجاد زایب مورد استفاده قرار می گیرد. تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای ساختگی سبب افزایش تعدادی از بیماریهای عفونی میشود. بنابراین همراه تجویز این داروها باید از داروهای ضدباکتریایی نیز استفاده شود. گلوکوکورتیکوئیدها اولین گروه عوامل هورمونی هستند که خاصیت انهدام سلولهای لنفوی را دارند. تجویز گلوکوکورتیکوئیدها مثلاً پردنیزون و دکزامتازون سبب کاهش اندازه و مقدار لنفوسیتهای طحال و عقدههای لنفوی میشود. با این حال فاقد اثرات سمی بر روی سلولهای میلوئیدی و اریترئوئیدی هستند. این داروها ممکن است باعث انهدام سلولهای Th و Ts شوند و همچنین بنظر می رسد که پلاسما سلها به اثرات گلوکوکورتیکوئیدها حساسند. بهرحال سلولهای پیش ساز سلولهای لنفوی نسبت به این عوامل حساسند و پاسخ اولیه ممکن است کاهش یابد و با ادامه استفاده از این داروها ممکن است تولید آنتی بادی نیز متعاقباً کاهش یابد. بعلاوه ادامه تجویز مقادیر پردنیزون سبب افزایش کاتابولیسم IgG که گروه بزرگی از آنتی بادیهاست می گردد. بنابراین سبب کاهش غلظت آنتی بادیهای اختصاصی می شوند. کورتیکوستروئیدها همچنین مانع ظهور واکنش ماکروفاژهای آندوتلیال با سلولهای تولیدکننده آنتی بادی میشوند و میزان تخریب سلولی را کاهش می دهند.

در انسان گلوکوکورتیکوئیدها باعث کاهش سلولهای مونوسیت می شوند که این پدیده احتمالاً بواسطه آن است که حرکت مونوسیتها از خون به بافتها به خوبی انجام شده ولی میزان ساخته شدن و آزاد شدن مونوسیتها از مغز استخوان بخوبی تحت تأثیر این عوامل کاهش می یابد.

Kameke و Carlson دریافتند که افزایش نوتروفیلها در حال گردش بعد از استرس یا تجویز پردنیزون به سبب خروج نوتروفیلها نابالغ از مخازن مغز استخوان، کاهش مهاجرت آنها به بافت و کاهش حاشیه نشینی این سلولها است. این داروها نقش ضدآماسی خود را با تثبیت غشاء لیزوزومها انجام میدهند. بطوریکه تحقیقات اخیر نشان داده در صورت خروج لیزوزومهای نوتروفیل، گلوکوکورتیکوئیدها چه در شرایط داخل و چه خارج بدن بر روی نوتروفیلها اثری ندارند. در حقیقت همین پدیده است که توجیه کننده تأثیر تضعیفی این داروها روی متابولیسم نوتروفیلهاست.

کورتیکوستروئیدها سبب کاهش سلولهای ائوزینوفیل در اغلب حیوانات از جمله گاو میشوند.

گلوکوکورتیکوئیدهای قوی ممکن است به یکی از طرق زیر باعث کاهش میزان آنتی بادی سرمی شوند:

۱- مهار تولید آنتی بادی ۲- افزایش کاتابولیسم آنتی بادی ۳- بهر دو طریق مکانیسمی شامل مهار تولید و افزایش کاتابولیسم.

یکی از مکانیسمهای عمومی اثر گلوکوکورتیکوئیدها افزایش کاتابولیسم پروتئینهاست که همین پدیده سبب کاتابولیسم آنتی بادی نیز می گردد.

Rosenquist, Fulton نشان دادند که هیدروکورتیزون در کشت لکوسیتهای خون و طحال گاو تولید انترفرون را کاهش میدهد. (انترفرون از موادی است که در دفاع میزبان علیه عوامل ویروسی نقش دارد). این دانشمندان از غلظت زیاد هیدروکورتیزون که  $10^4$  بار بیشتر از غلظتهای فیزیولوژیک می باشد استفاده کردند.

#### ۷- آنتی بیوتیکها:

همانطور که می دانیم آنتی بیوتیکها بمنظور از بین بردن باکتریها استفاده می گردند. Goodman و همکارانش، دریافتند که در خارج از بدن، غلظتهای از جنتامایسین از خاصیت شیمیوتاکسی نوتروفیلها جلوگیری می کنند. از آنتی بیوتیکهایی که باعث مهار جاذبه شیمیایی نوتروفیلها انسان می شوند می توان تتراسیکلین، دوکسی سیکلین و ریفامپین را نام برد.

Sorkony و Geylord نشان دادند که تکثیر لنفوسیت نسبت به میوزن فیتوهمگلوتینین (phyto A hemagglutinin) در موقعی که از تری متورپیم به غلظت یک میلی گرم در هر میلی لیتر و سولفامتوکسازول به غلظت ۵ میلی گرم در هر میلی لیتر استفاده شود کاهش می یابد.

موقعی که این داروها با این غلظت با هم تجویز شوند این اثر تضعیفی بیشتر میشود.

در مطالعاتی که Kouffmon و Roselle با آفئورپسین B همزمان در انسان و آزمایشگاه داشتند نشان دادند که با استفاده از غلظتهای  $0.5/0$  میلی گرم در هر میلی لیتر تکثیر لنفوسیت تضعیف می گردد. در سال ۱۹۶۵، Ponici و همکارانش نشان دادند که تجویز آنتی بیوتیک روی تولید آنتی بادی در انسان دارای نقش است. برای ریفامپین و تری متورپیم چنین نقشی را قائل شده اند. Gehrler دریافت که سولفامیدها اثر فاگوسیت کنندگی نوتروفیل انسان روی کاندیدا آلیکنس و کاندیدا تروپیکالیس را تضعیف می کنند.

این اطلاعات همچنین بیان می کند که مهار عمل نوتروفیل بوسیله مهار خاصیت پراکسیداز نوتروفیل که یک خاصیت باکتری سیدی است اتفاق می افتد. Forrari و همکارانش نشان دادند که کلرامفتیکل در غلظتهای  $3/5$  میلی لیتر و  $2$  میلی لیتر عمل نوتروفیلهای دستگاه گوارش را بدون اینکه اثرات متضاد روی فاگوسیتوز داشته باشند مهار می کنند. این دانشمندان همچنین نشان دادند که آمیکاسیلین، جنتامایسین و تورامایسین در محیط آزمایشگاه در غلظتهای  $40-5$  میلی گرم در هر میلی لیتر از بین رفتن کاندیدا را توسط نوتروفیل جلوگیری می کنند. تتراسیکلین سبب افزایش سطح سرمی پروپردین (یکی از فعال کننده های سیستم آلترناتیو کمپلمان) می گردد. عمل کمپلمان ممکن است بوسیله تتراسیکلین ها، سولفامیدها و جنتامایسین از بین برود. در انتها ذکر این نکته ضروری است که اساساً از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی به سه منظور زیر استفاده میشود.

۱- پیوسته بافت: یکی از هدفهای اساسی ایمنی شناسی، پیوند موفقیت بافت بین دو فرد است. بیش از همه در پیوند کلیه است که انتقال پلاکتها صورت گرفته و بر اثر پاسخ ایمنی دفع می گردند. سایر بافتها که بر اثر پیوند دفع می شوند، شامل قلب و کبد می باشند. بنابراین برای جلوگیری از دفع پیوند توسط شخص پذیرنده باید سیستم ایمنی آن مهار گردد تا پاسخهای ایمنی سبب دفع پیوند نشوند.

۲- اختلالات اتوایمن: گاهی پاسخهای ایمنی سبب بروز بیماریهایی در بافتها و اعضا مختلف بدن می شوند. علت آنکه بیماریهای خودایمن وقوع چندانی ندارند آن است که چنین در وقتی که بلوغ ایمنی وجود ندارد یا پادگن های خودی بدن در تماس است و در برابر آنها حالت تحمل ایجاد می شود تا موقعیکه در اثر جهش برخی از سلولهای پذیرای ایمنی تغییر یابند و حالت تحمل از بین برود و در این صورت پاسخ ایمنی در برابر برخی از آنتی ژنهای خودی ایجاد می شود و بیماری خودایمن بروز می کند. مثلاً در حیوانات میتوان از نوعی بیماری ویروسی که سبب بروز گلومرولونفریت خودایمن اسب می گردد نام برد. در این بیماریها نیز چون علت بیماری دستگاه ایمنی است باید با مهار آن بر بیماری غلبه کرد.

۳- بیماری همولیتیک کودکان نوزاد یا اریتروبلستوز جنینی: که در انسان مطرح است و زمانی که مادر  $Rh^-$  یا پدر  $Rh^+$  ازدواج کند، فرزندان آنها ممکن است  $Rh^+$  شوند که در فرزند دوم باید ایمنی مادر سرکوب شود وگرنه پاسخ ایجاد شده سبب مرگ نوزاد می گردد. □

#### منابع مورد استفاده:

- ۱- تاجبخش حسن، (۱۳۶۳)، ایمنی شناسی بنیادی، انتشارات دانشگاه تهران.
- ۲- کیهانی، عبدالحسین، صراف نژاد، عبدالفتاح و اشتیاقی، رامین، (۱۳۶۶)، اصول ایمنولوژی دکتر ایوان روت، دفتر جهاد دانشگاهی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.
- 3- Booth, Nicholas. H. and Mc. Donald, Leslie E. (1982). Chemotherapy drugs. In: Veterinary Pharmacology and therapeutics, fifth ed. The Iowa State University press: 783-796.
- 4- Collins, Michael. I. and Suarz Luemes. Francise, (1985), Effect of hydrocortisone on circulating Lymphocyte numbers and their mitogenin duced blastogenesis in lambes. American. Journal. Veterinary Research. 40(4): 236-239.
- 5- Häuser, Villiam. E and Remingt, S. (1982) Effect of Antibiotics on the Immune response. The American Journal of medicine. 72(5).
- 6- Goodman, A. and Gillman, L.S. (1985) Chemotherapy drugs. In: the Pharmacology basis of therapeutics. Seven ed: 1240-1274.
- 7- Katzung, B.C. (1987) Drugs and the Immune system. In: Basic and Clinical Pharmacology. Third ed: 702-713.