

# یاورهای ایمنی در فرآورده‌های زیستی

● رضا هاشمی فشارکی، استاد پژوهش مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی ● سعید آل‌آقا، استاد پژوهش مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی

## چکیده

باسخ ایمنی پس از واکسیناسیون عموماً در اکثر موارد ضعیف‌تر از پاسخ ناشی از ابتلای طبیعی به عوامل عفونت‌زا بوده و ایمنی پس از مایه کوبی در برابر تمام عفونت‌ها یکسان نمی‌باشد. برای دستیابی به سطح ایمنی مناسب بایستی از عوامل دیگری مانند یاور استفاده نمود. یاور یا Adjuvant از لغت *Adjuvare* گرفته شده که منشأ آن زبان لاتین است و به معنای کمک یا کمک کننده می‌باشد. در دهه ۱۹۲۰ که تهیه واکسن بر ضد دیفتری و کزاز آغاز شده بود، برای آنکه اثر تزریق توکسوئید دیفتری و کزاز افزایش یافته و مقدار پادزهر حاصله بیشتر باشد، مطالعات و پژوهش‌های زیادی انجام گرفت. اولین بار رامون دانشمند فرانسوی متوجه شد که در هنگام ایمن‌سازی اسپها با توکسوئیدهای مخلوط شده با مواد یاور در موضع تزریق جراثیم ایجاد می‌شود و این اسپها عبار پادزهری بیشتری نسبت به اسپهایی که توکسوئید بدون یاور دریافت کردند تولید نموده‌اند و چنین نتیجه‌گیری نمود که تزریق توکسوئید همراه با یاور در اسپها ایجاد پادزهر بیشتری می‌نماید. در این زمینه از مواد مختلف مثل قطعات ریز نان و دانه‌های آلورون (Aleurone)، آگار، تاپیوکا، نشاسته و بعضی از انواع روغن‌ها، لسیتین و ساپونین استفاده کرده و مشاهده نمود که هر یک از این مواد می‌توانند با توکسوئید مخلوط شوند و پس از تزریق در افزایش پادزهر نقش مهمی داشته باشند و در نهایت نتیجه‌گیری نمود که مواد مختلف به عنوان یاور می‌توانند در افزایش تولید پادتن و تهییج ایمنی یاخته‌ای نقش فعالی داشته باشند. سپس برای یاور تعریف کاملتری در نظر گرفتند که عبارت است از: ۱- یاور روی هاپتن‌ها و پادگن‌ها اثر کرده و خصوصیات پادگنی آنها را تقویت می‌نماید. ۲- یاور روی یاخته‌های دستگاه ایمنی در انسان و دام اثر مطلوب گذاشته و باعث می‌گردد که ایمنی ایجاد شده نقش فعالتری در پیش‌گیری داشته باشد. از طرفی هر یاور می‌تواند عوارض جانبی و یا ناخواسته‌ای در مصرف کنندگان تولید کند، به خصوص یاورهایی که در واکسن‌های انسانی، به ویژه در کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرند. این عوارض بر حسب نوع یاور، دارای دامنه وسیعی است، از جمله درد، گاهی تورم و زخم و در برخی موارد مسمومیت. در حال حاضر حتی‌الامکان سعی می‌گردد ماده‌ای به عنوان یاور مورد استفاده قرار گیرد که ضمن تهییج جوابهای ایمنی، افزایش ایمنی خلطی و ایمنی یاخته‌ای، عوارض جانبی ناخوشایند نداشته باشد.

## انواع یاورها

در دهه اخیر مطالعات زیادی در مورد انواع یاورها انجام گرفته است که می‌توان آنها را به شرح زیر طبقه‌بندی نمود:

یاورهایی که می‌توانند تهییج کننده دستگاه ایمنی و افزایش سطح ایمنی خلطی و ایمنی یاخته‌ای باشند به پنج گروه تقسیم می‌شوند:

### ۱- مواد زیستی

در میان انواع متعدد و متنوع یاورها باید توجه داشت که یاورهای زیستی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار هستند، زیرا نقش فعالی در تهییج و افزایش سطح ایمنی دارند. ولی عوارض جانبی و ناخوشایند آنها بسیار قابل ملاحظه می‌باشند. بدین جهت موارد مصرف آنها بسیار محدود می‌باشد.

### انواع یاورهای زیستی عبارتند از

#### الف- باکتریهای خانواده میکوباکتریا

از باکتریهای این خانواده از جمله *M. tuberculosis* در تهیه یاور استفاده می‌شود. که مهمترین آنها یاور کامل فروند می‌باشد. این یاور علاوه بر دارا بودن باکتری کشته یا زنده سل، دارای روغن معدنی نیز می‌باشد و در این راستا می‌توان از سایر میکوباکتریهای باسیل سل استفاده کرد. این یاور به صورت امولسیون آب و روغن در می‌آید که پادگن در مرحله آب و میکوباکتریوم در مرحله روغن به هم مرتبط می‌شود و هر گاه پادگن ویژه‌ای در یاور کامل فروند وارد شود، پادگن و یاور به سوی گره نفاوی رفته و در قسمتی که وابسته به تیموس می‌باشد، جایگزین شده و به تدریج آزاد می‌گردد. یاور مزبور بسیار قوی است و باعث تهییج ایمنی خلطی و ایمنی یاخته‌ای می‌گردد. تزریق یاور فروند با پادگن به صورت زیر پوستی یا ماهیچه‌ای در بدن در عرض ۴ تا ۵ روز ایجاد پادتن می‌نماید و با تزریق یادآور، عبار پادتن تا ۹ ماه در سطح بالائی قرار می‌گیرد.

از سوی دیگر این یاور در محل تزریق ایجاد تورم شدید با جراثیم می‌نماید و چون یاور دارای میکوباکتریوم است، در موجود زنده ایجاد حساسیت توپروکولین می‌نماید که باعث مثبت شدن آزمایش توپروکولین می‌گردد و در نتیجه از این یاور در واکسیناسیون استفاده نمی‌شود و مصرف آن در آزمایشهای تجربی و آزمایشگاهی می‌باشد. از کشت‌های متعدد *M. bovis* دانشمندان فرانسوی به نام کالمت و گرن، باسیل تخفیف حدت یافته‌ای فراهم نمودند که به نام BCG (باسیل کالمت و گرن)

نامیده شد و در واکسیناسیون بر ضد بیماری سل از آن استفاده می‌گردد.

ولی بعداً مشخص گردید که پاسخهای ایمنی غیر اختصاصی را در برابر غده‌های مختلف افزایش می‌دهد که از آن در ایمن درمانی غده‌های سرطانی استفاده کرده و پاسخهای مناسب دریافت داشته‌اند.

### استفاده از قطعات خرد شده و اجزای ساختمانی میکوباکتریها به عنوان یاور

باکتری میکوباکتریوم را می‌توان به روشهای مختلف تجزیه نمود و هر کدام از مواد به دست آمده می‌تواند به عنوان یاور کاربرد داشته باشد.

#### جداسازی دیواره باکتری

با روشهای مختلف می‌توان دیواره سلولی میکوباکتریوم توپوکولوزیس را از پیکره باکتری جدا نمود. دیواره BCG را نیز می‌توان از باکتری جدا ساخت. نکته مهم آن است که خصوصیات تهییج کننده ایمنی موجود در آن دست نخورده باقی بماند. چنانچه این دیواره با روغنهای معدنی به حالت تعلیق درآید و از آن در درمان داخل زخمی استفاده شود. با نتایج قابل ملاحظه‌ای همراه می‌باشد.

می‌توان با استفاده از متانول، باقی مانده‌هایی را از میکوباکتریوم به دست آورد که دارای خصوصیات تهییج کننده بوده و در برابر طیف وسیعی از غده‌ها خواص پیشگیری کننده و درمانی داشته باشد.

#### موم یا واکس D

در ساختمان دیواره میکوباکتریها، ماده‌ای از جنس پپتید و گلیکولیپید است که به نام موم یا واکس D خوانده می‌شود. در *M. tuberculosis* این موم خاصیت یآوری مناسب‌تری را نسبت به سایر میکوباکتریها دارا می‌باشد که در حلال‌های چربی قابل حل است و چنانچه آنرا در مخلوط آب و روغن به صورت تعلیق درآورند، خاصیت پادگنی انواع پادگن‌ها را افزایش می‌دهد.

موم خود دارای ماده‌ای بنام مورامیک اسید گلیکوپپتید است که با آرابینوگالاکتین ارتباط دارد که می‌توان آن را مجزاکرده و یآوری به دست آورد که در آب محلول است.

#### عامل رشته‌ای (Cord factor)

این ماده از گلیکولیپید تشکیل شده است و توسط میکوباکتریها و نوکار دیا و کورینه باکتریها تولید می‌شود. فاکتور رشته‌ای که گلیکوباکتریال تری هالوز دی میکولات

نوع تأخیری و نیز فعالیت یاخته‌های سیتوتوکسیک می‌شود.

ج- استفاده از باسیل سیاه سرفه (*Bordetella pertusis*)

د- *Nocardia rubra*

ه- زهراپه‌های باکتریایی مثل زهراپه‌هایی که توسط استریپتوکوک‌ها و سراسیا (*Serratia*) تولید می‌گردد.

و- بعضی از ویروسها می‌توانند به عنوان یاور کاربرد داشته باشند از جمله آنها انواع ویروسهای آبله طیور مثل پاراپاکس ویروس (*Parapox virus*)

ز- ساپونین که دارای وضعیتی است که به عنوان تهییج کننده ایمنی نامیده می‌شود و اصطلاحاً به طور اختصار (*Immuno stimulating I S Coms*) نامیده می‌شود و از طرفی شامل کوئیل A نیز می‌باشد.

ح- ویتامین A ط- ویتامین E ی- لانولین

## ۲- مواد شیمیایی که از فرآورده‌های باکتریایی و قارچی مشتق و استخراج شده‌اند مانند:

الف- لیپوپلی ساکارید یا پلی ساکارید مثل گلیکان و لنتینان

ب- مورامیل دی پپتید که به طور اختصار MDP نامیده می‌شود.

ج- کورداکتور - تری‌هالوزدی می‌کولات - (*Cord factor*) شامل گلیکولپید است که توسط میکوباکتریها و نوکاردیا و کورینه باکتریها تولید می‌شود.

د- گلیکوپروتئین همراه با پپتیدوگلیکان که از دیواره باکتری کورینه باکتریوم گرانولوز مشتق و استخراج می‌شود و P40 خوانده می‌شود.

## ۳- فرآورده‌های زیستی با منشأ دستگاه ایمنی

الف- هورمونهای تیموس

ب- لنفوکین و سیتوکین‌ها از جمله انترلوکین‌ها

و انترفرون

## ۴- ساخت موادی مشابه فرآورده‌های بیولوژیکی:

الف- هموپلیمرهای دو رشته‌ای RNA مثل Poly A.U و Poly I.C

ب- مورامیل دی پپتید (MDP) مصنوعی

ج- لوروایل تتراپپتید (*Lauroyl tetrapeptide*)

د- (TDM) مصنوعی (*Trehalos dimycolate*)

ه- استاریل تیروزین هیدروکلرین

## ۵- فرآورده‌های شیمیایی

الف- ترکیبات شیمیایی که در آن از یون فلزی آلومینیم استفاده می‌شود این ترکیبات شامل هیدروکسید آلومینیم - فسفات آلومینیم و سولفات آلومینیم - سولفات مضاعف آلومینیم و پتاسیم (در میان یاورهای دارای یون فلزی آلومینیم، یاورهای هیدروکسید آلومینیم و فسفات آلومینیم در واکنشهای انسانی کاربرد زیادی دارد زیرا عوارض جانبی آن بسیار ناچیز می‌باشد).

ب- فسفات کلسیم

ج- سولفات دکستران

ماده باعث فعال شدن سلولهای B شده و حتی مستقیماً می‌تواند به عنوان یک تهییج کننده ماکروفاژها عمل نماید. یکی از اهداف عمده استفاده از یاور عبارت از کاهش تعداد دفعات مایه کوبی در دوران کودکی است و مطالعات زیادی انجام شده است که در مایه‌های نسل جدید و قدیم از یاورهایی استفاده شود که در عین حالیکه سطح ایمنی را در کودکان در حد دلخواه بالا می‌برند، تعداد دفعات مایه کوبی نیز کاهش یابد.

Youman و Youman با استخراج اجزای ریویز می *M. tuberculosis* نشان دادند این اجزا قادرند تهییج ایمنی را باعث شوند. قدرت پادگن‌زایی پولار گلیکوپپتید و لیپید میکوباکتریوم که به اختصار (PGPL-MC) خوانده می‌شود، در واکنش ضد آنفلوآنزا در موش مورد استفاده قرار گرفت و پاسخ ایمنی بسیار مناسبی ایجاد کرد. اخیراً میرشمسی و همکاران از پادگن فوق برای واکنش خوراکی دیفتی و کراز استفاده کردند و به نتایج بسیار ارزشمندی دست یافتند.

ب- استفاده از باکتریهای خانواده کورینه باکتریاسه مانند *Corynebacterium parvum* که امروزه تحت نام پروپیونی باکتریوم آکنه *C. granulosum* نامگذاری شده‌اند:

این باکتریها به عنوان یک تهییج کننده غیر اختصاصی در مقابل بیماری‌های ویروسی، باکتریایی و تک یاخته‌ای ایجاد مقاومت می‌نمایند. در حقیقت کورینه باکتری کشته باعث تهییج فعالیت‌های یاخته‌های T و B و افزایش پادتن و تقویت حساسیت از

هم خوانده می‌شود را می‌توان تصفیه نمود که به نامهای P3 یا تری هالوزدی میکولات نامگذاری شده است و باعث فعال شدن ماکروفاژها گردیده و در ضمن دارای فعالیت ضد سرطانی هم می‌باشد. این ماده سمی است و در محل تزریق ایجاد گرانولوما می‌نماید. عامل رشته‌ای به صورت مصنوعی هم ساخته شده است که بر عکس عامل رشته‌ای طبیعی به دست آمده از باکتری دارای خاصیت سمی نمی‌باشد و گرانولوما تولید شده ناشی از آن به مراتب از گرانولوما ایجاد شده به وسیله فاکتور رشته‌ای طبیعی کوچکتر و واکنش آن بسیار ناچیز است. عامل رشته‌ای دارای فعالیت ضد غده‌ای قابل ملاحظه‌ای است و باعث جذب ماکروفاژها می‌گردد. چنانچه این عامل را با روغن معدنی مخلوط کرده و با آب فیزیولوژی و تواین ۸۰ (tween 80) به صورت تعلیق درآورده شود مانند BCG زنده یا کشته شده، باعث تقویت ایمنی می‌گردد.

فاکتور رشته‌ای همراه با دیواره باکتری میکوباکتریوم و روغن معدنی، دارای اثر از بین برنده غده و تحریک دستگاه ایمنی می‌شود. تزریق وریدی این مخلوط باعث تحلیل رفتن کامل یاخته‌های غده سرطانی ریه‌ها می‌گردد.

مورامیل دی پپتید (MDP) این ماده که از دیواره یاخته‌ای باکتریهای میکوباکتریوم استخراج می‌شود و به طور مصنوعی نیز می‌توان آن را ساخت، شامل قند و دو اسید آمینه است. این ماده در سایر باکتریها از جمله باکتریهای گرم مثبت بنام پپتیدوگلیکان وجود دارد. این

جدول شماره ۱- بررسی جذب یاور فسفات آلومینیوم در روی توکسوئید دیفتی بعد از دو بار تزریق در اسب

مقدار توکسوئید دیفتی بر حسب در هر میلی لیتر	درصد جذب فسفات آلومینیوم	مقدار پادزهر در هر میلی لیتر
۴۰	٪ ۸۰	۲۰۰ واحد
۴۰	٪ ۶۰	۱۷۰ واحد
۴۰	٪ ۴۰	۱۰۰ واحد

جدول شماره ۲- بررسی جذب یاور فسفات آلومینیوم در روی توکسوئید کراز بعد از دو بار تزریق در اسب

مقدار توکسوئید کراز بر حسب در هر میلی لیتر	درصد جذب فسفات آلومینیوم	مقدار پادزهر در هر میلی لیتر
۴۰	٪ ۷۵	۳۰۰ واحد
۴۰	٪ ۶۰	۱۸۰ واحد
۴۰	٪ ۴۰	۱۲۰ واحد

جدول شماره ۳- آزمون بی ضرری واکنش کشته سالک (همراه با یاور BCG و بدون آن)

ردیف	تعداد داوطلبان			فرآورده تزریق شده
	قبل از تزریق	۲۳ روز بعد از تزریق	۳۵ روز بعد از تزریق	
۱	۱۶	۱۴	۱۴	* BCG به عنوان شاهد
۲	۱۵	۱۳	۱۵	سرم فیزیولوژی به عنوان شاهد
۳	۱۶	۱۱***	۱۰***	حداقل دز واکنش اتوکلاو شده همراه با BCG
۴	۱۸	۱۲	۸	** حداکثر دز واکنش اتوکلاو شده همراه با BCG
۵	۱۸	۱۳	۱۳	حداکثر دز واکنش ذوب و منجمد شده همراه با BCG
۶	۱۵	۱۳	۱۱	حداکثر دز واکنش ذوب و منجمد شده همراه با BCG
۷	۱۴	۹	۵	** حداکثر دز واکنش اتوکلاو شده همراه با BCG
۸	۱۴	۱۱	۱۰	حداکثر دز واکنش اتوکلاو شده همراه با BCG
۹	۱۱	۶	۶	حداکثر دز واکنش ذوب و منجمد شده همراه با BCG
۱۰	۱۱	۶	۷	حداکثر دز واکنش ذوب و منجمد شده همراه با BCG
جمع	۱۴۶	۹۸	۶۹	

\* میزان تزریق BCG برابر ۰/۱ دز نرومال بوده است.

\*\* میزان پروتئین تام حداقل دز واکنش برابر ۰/۹۶ میلی‌گرم و حداکثر دز واکنش برابر ۳/۷۵ میلی‌گرم بوده است.

\*\*\* کم شدن تعداد داوطلبان بواسطه عدم دسترسی به آنها بوده است.



- د- مخلوط‌های روغنی مانند یاور ناکامل فروند (یاور ۶۵)  
 ه- لوامیزول  
 و- لیپوزوم  
 ز- یاورهای پلی اکریلیک  
 ح- ذرات یا قطعاتی از ترکیب سوم آلومینیم ط- CP20  
 ی- پلیمرهای مصنوعی (Synthetic polymers) [Warren et al 1986] (Niem et al 1985)

### مکانیسم اثر یاورها

مکانیسم اثر یاورها در انواع آنها متفاوت است ولی به طور کلی می‌توان آن را چنین بیان کرد:  
 ۱- تهییج کننده دستگاه ایمنی: به موادی اطلاق می‌شود که روی دستگاه ایمنی اثر کرده و می‌توانند اثر مثبت یا منفی داشته باشند همانند ویروسها، باکتریها و فرآورده‌های آنها و انتر فرونها.  
 ۲- تقویت کننده‌های دستگاه ایمنی: به یاورهایی اطلاق می‌شوند که با ترکیب شدن با پادکن، مجموعه‌ای را تشکیل می‌دهند که پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد، مانند لوامیزول (قابل ذکر است که بعضی از یاورها دارای هر دو خاصیت فوق می‌باشند بدین ترتیب که هم در تهییج ایمنی و هم در تقویت دستگاه ایمنی نقش دارند مثل لوامیزول و مورامیل دی پپتید)  
 ۳- یاورهای ایمنی به یاورهایی اطلاق می‌گردند که قدرت ترکیب بسیار زیادی با گروهی از پادکن‌ها دارند، مانند پلی نوکلئوتیدها و مورامیل دی پپتید و املاح آلومینیم.

مواد زیادی هستند که می‌توانند دارای ویژگیهای یاورها باشند ولی مکانیسم اثر آنها یکسان نمی‌باشد و عوامل مختلفی در کیفیت اثر آنها نقش دارند. ولی به طور کلی در پاسخ ایمنی میزبان در برابر پادکن اثر مستقیم دارند. به هر حال ممکن است در روی سطح پادکن اثر نمایند و یا اینکه در روی یاخته‌هایی از میزبان که در ایجاد پاسخ ایمنی نقش دارند، اثر داشته باشند.

### اثر یاورها در روی سطح پادکن

الف: بعضی از یاورها می‌توانند ساختار پادکن را تغییر دهند. بدین ترتیبی که بار الکتریکی مولکول پادکن تغییر می‌یابد که این تغییر در ایمنی‌زایی پادکن موثر است. عموماً یاورهای روغنی یا یاورهای قلیایی که دارای خاصیت هیدروفوبیک (آب‌گریزی) باشند، می‌توانند بار الکتریکی مولکولهای پروتئینی پادکن‌ها را تغییر دهند.

ب: یاورها قادر هستند هاپتن‌هایی را که ایمنی‌زا نباشند، به هاپتن‌هایی که ایمنی‌زا باشند تبدیل نمایند.  
 ج: قدرت جذب - بعضی از یاورها مانند ترکیبات آلومینیم و بنتونیت می‌توانند پادکن را جذب کرده و تغییر شکل دهند، که در این حالت باعث می‌شوند پادکن با ماکروفاژها و یاخته‌های ایمنی ارتباط تنگاتنگی پیدا کرده و پادکن به راحتی به لنفوسیت‌ها ارایه گردد.

### اثر در سطح یاخته میزبان

الف- ذخیره و نگهداری پادکن: بعضی از یاورها

مانند املاح آلومینیم و مخلوط‌های روغنی پادکن را در محل تزریق ذخیره نموده و به تدریج آزاد می‌نمایند که در پاسخ ثانوی ایمنی نقش فعالی را دارا خواهند بود.  
 ب- تعداد زیادی از یاورها بعد از ترکیب با پادکن و ارائه به لنفوسیت‌ها باعث می‌شوند لنفوسیت‌های فعال شده در غده لنفاوی به طور موقت نگهداری شوند که در اثر تماس مجدد پادکن، این لنفوسیت‌ها تهییج شده و تولید پادتن افزایش می‌یابد.  
 ج- بعضی از یاورها مواد فعال سطحی هستند و در نتیجه مواد چربی دوست و آب دوست را از هم مجزا کرده و در دیواره یاخته‌ای تغییراتی ایجاد می‌کنند که در حقیقت باعث اتصال پادکن به سطح یاخته میزبان می‌شوند که به صورت پلی بین ماکروفاژها می‌گردند. این یاورها عبارتند از: موم D، میکوباکتریها، ویتامین A، رتینول (رتینول می‌تواند در روی غشاهای لیپوزومی یاخته اثرات ناچا داشته و در آن آزرده‌گی‌هایی را به وجود بیاورد)، سیلیکا، بری لیم، دترژانت‌های کاتیونید و ساپونین و تعداد دیگری از یاورها مانند لیپوپلی ساکاریدها و یاور کامل فروند باعث تهییج و تحریک مولکولهای واقع در سطح دیواره ماکروفاژها می‌گردند.

### استفاده از یاورهای بیولوژیکی

باسیل کالت و گرن (BCG):  
 اولین بار از BCG به عنوان یک تخفیف حدت یافته برای پیشگیری بیماری سل استفاده شد ولی بعداً مشخص گردید پاسخ ایمنی غیر اختصاصی ایمنی را در برابر بعضی از غده‌ها افزایش می‌دهد. بدین لحاظ در ایمنی درمانی از آن استفاده می‌گردد، به طوری که هر گاه باکتری به طور مستقیم در غده تزریق شود، در تحلیل و برطرف کردن غده نقش نسبتاً فعالی دارد. از BCG برای درمان غده‌های تجربی که در حیوانات ایجاد شده بود، استفاده شده و نتایج چشمگیری در برداشته است. همچنین این باکتری در درمان غده‌هایی مانند لنفوسارکوما همراه با شیمی درمانی کاربرد داشته است و اوستئوسارکوما Osteo sarcoma همراه با قطع عضو، غده‌های ورنال سگ (Canine venereal tumours) اسکاموس کارسینوما چشم گاو (Bovine ocular squamous carcinoma) و غده‌های فیبروبلاستیک اسب (Horse fibroblastic skin tumours) و هپاتوکارسینوما (Hepato Carcinoma) خوکچه هندی نیز اثر داشته است.

تزریق BCG در داخل غده و زخم در بهبود بیماری نقش فعالی دارد. بحث در این است که BCG باعث افزایش خاصیت ایمنی در درمان غده‌ها می‌گردد و علت آن تحریک و تهییج ماکروفاژهای غیر اختصاصی است. از طرف دیگر مشخص شده که ایمنی با BCG می‌تواند باعث ایجاد مقاومت در مقابل سایر میکروارگانیسم‌ها مثل تک یاخته‌ها، قارچ‌ها، باکتریها و ویروس‌ها بشود و این به واسطه فعالیت فاگوسیتی و ظرفیت اکسیداتیو ماکروفاژها می‌باشد.

BCG می‌تواند اثر ایمنی‌زایی داشته باشد و این به علت آن است که واکنش‌های متقابل بین BCG و پادکن‌ها همراه با غده‌های انسان و دام به وجود می‌آید و از طرفی این باکتری از فعالیت بعضی از عوامل که مانع گسترش ایمنی می‌گردند جلوگیری می‌نماید با مطالعات انجام شده مشخص گردید که جلوگیری از پیشرفت

غده‌ها و متاستازهای ناحیه‌ای توسط BCG به روشهای زیر انجام می‌گیرد:

- ۱- ایمنی اختصاصی نسبت به ویژگیهای پادکن BCG - اولین بررسی به شرح زیر انجام شده است.  
 غده تیموس موش را برداشته و تمام بدن حیوان را اشعه دادند به طوری که حیوان قادر به گسترش و واکنش ایمنی نسبت به توربولین نباشد. در نتیجه چنین حیوانی قادر به جلوگیری از رشد غده نیست.  
 ۲- اجتماع ماکروفاژها در محل تزریق BCG و غده لنفاوی ناحیه

۳- گسترش ایمنی سیستماتیک در مقابل غده‌ها - در آزمونی نشان داده شده است که در خوکچه‌هایی که BCG دریافت داشته‌اند باکتری باعث شده که غده نتواند رشد کند و یاخته‌ای غده‌ای در محله تزریق مجدد پس زده شدند. در ارتباط با ملانوما انسان با تزریق مستقیم BCG در جرات ملانوما می‌تواند گسترش جراحات جلوگیری می‌گردد.

در بعضی مواقع اثر BCG در روی غده بر عکس است و باعث گسترش آن می‌شود به طور مثال این باکتری می‌تواند سارکوما گربه را افزایش دهد.

از BCG به طرق مختلف می‌توان استفاده کرد. از آن جمله‌اند تزریق‌های داخل جراحات، زیر پوستی، بین پوستی و وریدی و همان طور در ایمن درمانی متاستازهای کبد و ریه از تزریق وریدی استفاده شده است.

BCG می‌تواند عوارض خاصی در زمان ایمن درمانی در بیمار ایجاد کند، مانند: لرز، تب، کم شدن فشار خون، آنبسه در محل تزریق، تورم غدد لنفاوی موضعی، استئومیلیت، گرانولوما، تولید جراحات در نقاط مختلف بدن از جمله کبد، باکتری‌های ناشی از BCG و ضربه آنافیلاکسی در افرادی که دچار نقص ایمنی هستند. باکتری در تمام بدن منتشر می‌گردد ولی تجویز آن به صورت بین پوستی و یا خراش پوستی حداقل عوارض را ایجاد می‌نماید.

نوکسین‌های مشتق شده از باکتریهای استرپتوکوک و سراسینا باعث تهییج ماکروفاژها و یاخته‌های T می‌گردد و از نقطه نظر درمانگاهی بر ضد سارکوما و کارسینوما پستان گربه اثر درمانی دارند.

### یاورهایی که در واکنش‌های تزریقی انسان و دام کاربرد دارند

#### ترکیبات آلومینیم

ترکیبات املاح آلومینیم را می‌توان به عنوان مواد ذخیره کننده و نگهدارنده پادکن در محل تزریق مورد استفاده قرار داد. علاوه بر این در محل تزریق، تولید گرانولهای می‌نماید که از یاخته‌های پلاسما تولید کننده پادتن تشکیل شده‌اند.

- یکی از املاح آلومینیم ترکیب سولفات آلومینیم  $Al_2(SO_4)_3 \cdot 12H_2O$  است که باعث ترسیب پادکن می‌گردد. اصطلاحاً ترکیبات آلومینیم را که ترسیب دهنده پادکن هستند به نام آلن (Alun) می‌خوانند. از این یاور چون در محل تزریق ایجاد جراحات می‌نماید امروزه در ایمن نمودن اسبهای سرم دهنده استفاده می‌شود.

- از هیدروکسید آلومینیم و فسفات آلومینیم و یا

V.5 No.2 P: 41-46.

6- Bomford R., 1989. Adjuvants., vaccination strategies of tropical diseases ED: Leiw, F.Y. Chapter 7., P: 295-306.

7- Bunn Thomas O., 1993. Vaccine adjuvants and carriers., Vaccine For Veterinary Applications., Chapter 11, P: 295-306.

8- Gregoriadis Gregory., 1990. Immunological adjuvants, A role for liposomes., Immunology Today, V.11 No. 3 P: 89-96.

9- Gupta Rajesh R., George R., 1995. Adjuvants for human vaccines current status, problems and future prospects., Vaccine V. 13, No. 14 P: 1263-1276.

10- Lowell George H., 1990. Proteosomes, hydrophobic anchors, iscoms and liposomes for improved presentation of peptide and protein vaccines., New Generation Vaccines, part 111, P: 141-160.

11- Mirchamsy H. et al., 1997. Adjuvant of PGPL - MC and LRS, The immune responses of monkeys to oral immunization with diphtheria, Infections Diseases, V. 2 No.1 P: 13-20.

12- Mileston J.B., Gibson J.J., 1990. Quality control of BCG vaccine by WHO., A review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety., Bulletin of the World Health Organization., 68(1) 93-108.

13- Powell Michel F., Newman Mark J., 1995. Vaccine design: The Subunit and Adjuvant Approach., P: 229-275, 277-296.

14- Vanselow B. A., 1987. The application of adjuvants to veterinary medicine, Veterinary Bulletin, V. 57 No. 11 P: 881-896.

15- Youman A., Youman G.P., 1963. Immunogenic activity of a ribosomal fraction obtained from *M. tuberculosis*, Journal Bacteriology, V. 39 P: 129-1298.

16- Youman A.S., Yomanm G.P., 1963. Preparation of highly immunogenic ribosomal fraction of *M. tuberculosis* by use of sodium dodecyl sulfate. Journal of Bacteriology, V. 91 P: 219-2145.

نمود عوارض ایجاد شده کنترل گردد.

بررسیهای انجام شده (جدول شماره ۳) نشان دادند که تزریق مخلوط واکسن کشته سالک و BCG در روی داوطلبان هیچگونه عوارض جانبی قابل توجهی در بر نداشته است در حال حاضر ارزیابی مؤثر بودن واکسن کشته لیشمانیا ماژر همراه با یاور BCG با تزریق به مختلف لیشمانیا (ماژر، تروپیکا و دونوانی) در ایران، پاکستان و سودان تحت بررسی می‌باشد.

ضمناً واکسن کشته دیگری از سالک همراه با هیدروکسید آلومینیم به عنوان یاور، در مؤسسه رازی تهیه شده است که بررسیهای انجام شده به آن روی حیوانات آزمایشگاهی رضایت بخش بوده است.

مشخصات واکسن آزمایش سالک همراه با هیدروکسید آلومینیم بشرح زیر می‌باشد.

میزان پروتئین تام واکسن ۵Ymg/ml

میزان یون آلومینیم ۱۱/۱۱ mg/ml

میزان جذب پادتن سالک روی هیدروکسید آلومینیم ۸۰٪

این واکسن همراه با یاور هیدروکسید آلومینیم قرار است با اضافه کردن یاور دوم (BCG) و نظارت سازمان جهانی بهداشت در سودان در روی داوطلبان مورد ارزیابی قرار گیرد.

#### منابع مورد استفاده

1- Afonso Luis CC., Scharton. Tonya M., Vieira Leda Q., Wysocka Maira., Trinchieri, Georgio., Scott Phillip., 1994. The Effect of interleukin - 12 in a vaccine against *Leishmania major*, Science., Vol. 263, 14 P: 235-236.

2- Allison, Anthony C., Byars, Noelene E., 1990. Adjuvants for a new generation of vaccine, New Generation Vaccines Ed: Graeme C. Woodrow, Myron M. Levine Part 111 P: 129-140.

3- Allison, Anthony C. & Byars, Noelene, E., 1992. Immunological adjuvants and their mode of action, vaccines new approaches to immunological problems., Chapter 19 P: 431-449.

4- Bahar K., Bowlati Y., Shidani B., Alimohammadian M.H., Khamesipour A., Ehsasi S.K., Hashemi Fesharki R., Ale - Agha S., and Modabber F., 1996. Comparative safety and immunogenicity trial of two killed *Leishmania major* vaccines with or without BCG in human volunteers., Clinic in dermatology. V. 14. No. Sep/Oct, P: 489-495.

5- Bomford R., 1989. Adjuvants for anti-parasite vaccine., Parasitology today

مخلوط این دو و نیز اکسید گاما آلومینیم در واکسنهای انسانی و دامی استفاده می‌شود. پادگن در روی املاح آلومینیم جذب می‌گردد و قدرت یآوری بستگی به جذب کامل پادگن در روی یاور دارد. هیدروکسید آلومینیم باعث فعال شدن مکمل می‌گردد، اگر چه کیفیت این فعال شدن هنوز مشخص نیست. از طرف دیگر یاور آلومینیمی باعث کشش شیمیایی مونوسیتها و فعال گردیدن آنها می‌شود و در نتیجه پادگن را در دسترس یاخته‌های دندریت و فولیکولهای لنفاوی قرار می‌دهد. این یاخته‌ها حامل گیرنده‌های مکمل هستند در ضمن آنها مسئول تولید و افزایش یاخته‌های B خاطره می‌باشند. بدین لحاظ در تبدلات یونی جذب شده و در نتیجه باعث تعبییرات مختلفی می‌گردند، از آن جمله آزاد شدن آرام و تدریجی پادگن، تشکیل گرانولوما در محل تزریق به واسطه مهاجرت ماکروفاژها و لنفوسیتها و فعال شدن مکمل تولید انترلوکین ۱ می‌باشد.

- یاورهای املاح آلومینیم در برابر یخ‌زدگی حساس هستند. بنابراین مایه‌هایی که در روی این املاح جذب شده‌اند، نایستی در درجات زیر صفر نگهداری شوند. مایه‌هایی که دارای این گونه یاورها هستند و در انسان کاربرد دارند، عبارتند از: واکسن کزاز، واکسن دوگانه ضد دیفتتری و کزاز ویژه خردسالان، واکسن سه گانه (کزاز، دیفتتری و سیاه سرفه) و نیز واکسن هیپاتیت B. این مایه‌ها را بایستی در دمای ۲ تا ۶ درجه سانتیگراد نگهداری نمود.

یاورهای فوق معمولاً بی‌ضرر می‌باشند، با این اوصاف گاهی در محل تزریق، عوارضی از قبیل نودول، گرانول، تورم و قرمزی ظاهر می‌شود. مایه جذب شده با این گونه یاورها چنانچه یخ بزند، در محل تزریق ایجاد جراحات سرد و سترون می‌نماید.

- یاورهای املاح آلومینیمی که در دامپزشکی کاربرد دارند، عبارتند از:

واکسنهای ضد بیماریهای کلسترییدیایی *Bordetella bronchiseptica* hemolytic و *Bordetella multocida* types B and E (*Pasterurella multocida* types B and E) سپتی سیمیا همورازی، *E. coli*، لپتوسپیرا، *Erysipelothrix insidiosa*، سیاه زخم، *Str. equi*، هاری، تب‌رفکی، عفونت رینوتراکییت گاو (IBR)، آدنوویروس گاو، پان لوکوپنیای گربه، پاراویروس سگ و عفونت کید سگ.

#### بی‌ضرری انواع یاورها

بسیاری از یاورها دارای اثرات و عوارض جانبی و ناخواسته‌ای در انسان و دام می‌باشند. بنابراین شناخت این عوارض از نظر علم واکسن شناسی بسیار مهم است و بایستی یآوری انتخاب شود که در عین حال که یاری دهنده می‌باشد، دارای کمترین عوارض باشد. عوارضی که دیده می‌شود، عبارتند از: گرانولوما، جراحات موضعی، پولی آرتریت، اثر روی مکمل و تغییر آن و تورم کلیه. با استفاده از تنظیم کننده‌های ایمنی غیر سمی با وزن مولکولی پائین، می‌توان عوارض جانبی را به حداقل ممکن رساند. کما اینکه از یاور هیدروکسید آلومینیم و سایر املاح آلومینیمی از نیم قرن است که به عنوان یاور استفاده می‌شود، ولی همچنان بایستی سعی