جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مطالعه نوع پاسخ ایمنی با اندازه‌گیری سیتوکین‌های تولیدی (اینترفرون گاما و اینترلوکین – ۱۰) در اثر تحریک سلولی in vitro در افراد مصرف کننده مواد اوپیوئیدی و مقایسه آن با افراد سالم

دکتر مجید محمودی*[۱] ، دکتر آتوسا آذرنگ[۲] ، سعید رجبعلیان[۳] ، دکتر علی‌رضا ظهور[۴]

چکیده

مقدمه و هدف : مطالعات چندی در مورد اثر مواد اوپیوئیدی بر فعالیت سیستم ایمنی در افراد مصرف کننده این مواد صورت گرفته و نتایج متناقصی گزارش شده است. این مطالعه که با هدف اثر مواد اپیوئیدی بر سیستم ایمنی افراد مصرف‌کننده این مواد صورت گرفت ، نوع پاسخ سلول‌های ایمنی این افراد را در حالت in vitro ارزیابی نموده و میزان سیتوکین‌های اینترفرون گاما (IFN-γ) و اینترلوکین – ۱۰ (IL-10) تولید شده را که نمایانگر هر یک از زیر گروه‌های سلول‌های CD4+T-helper می‌باشند ، بررسی می‌نماید.

مواد و روش‌ها : برای انجام این مطالعه از افراد داوطلب و سالم سوء مصرف کننده مواد اوپیوئیدی خون‌گیری شد. همین‌طور از افراد سالم و فاقد سابقه سوء مصرف مواد جهت گروه کنترل خون‌گیری به عمل آمد. کشت سلولی روی خون تام انجام گردید. خون تام رقیق شده با میتوژن و یا آنتی‌ژن تحریک و مایع روئی کشت جهت اندازه‌گیری سیتوکین‌ها مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-10 و آزمون‌های آماری فیشر و یومن‌ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها : نتایج به دست آمده نشان داد افرادی که سوء مصرف مواد اوپیوئیدی نظیر هروئین را داشتند ، میزان اینترفرون‌گاما تولید شده توسط سلول‌های آنها در اثر تحریک در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌دارکاهش می‌یابد و میزان اینترلوکین–۱۰ در آنها افزایش می‌یابد (P<۰/۰۵). در حالی که افرادی که سوء مصرف مواد اوپیوئیدی نظیر تریاک را داشتند میزان تولید این سیتوکین‌ها در آنها در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهد.

نتیجه‌گیری : نتایج به‌دست آمده نشان‌دهنده کاهش پاسخ میتوژنیک سلول‌های ایمنی افراد سوء مصرف کننده مواد اوپیوئیدی نظیر هروئین می‌باشد ویا القاء سلول‌های ایمنی در این افراد احتمالاً در جهت Th2 می‌باشد. در حالی که این کاهش در افراد سوء مصرف کننده تریاک در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نیست.

واژه‌های کلیدی : مواد اوپیوئیدی ، لنفوسیت T ، اینترفرون گاما ، اینترلوکین–۱۰

---

*۱ – دکترای ایمنولوژی ، مرکز تحقیقات علوم اعصاب ، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
نشانی ۱ : تهران ، مرکز تحقیقات سرطان ، انستیتو کانسر ، نشانی ۲ : کرمان ، مرکز تحقیقات علوم اعصاب
تلفن : ۶۹۴۰۰۲۱-۰۲۱ ، نمابر : ۶۴۲۸۶۵۵ ، پست الکترونیک : majid_mahmoodi@yahoo.com
۲- پزشک عمومی ، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۳- کارشناس ارشد بیولوژی مولکولی ، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۴- دکترای اپیدمیولوژی و دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

چنین تصور می‌شود که ضعف سیستم ایمنی یکی از عوامل سپتی‌سمی و یا پیشرفت عفونت بعد از یک عمل جراحی و یا بروز جراحت است. به طور کلی در یک عفونت ساده عوامل متعددی در بدن میزبان جهت مقابله عمل می‌نمایند که مهم‌ترین آنها فعالیت سیستم ایمنی که شامل ایمنی سلولی ، ایمنی خونی و اجزاء وابسته به هر کدام از این دو سیستم می‌باشد. بعد از ورود عامل عفونی‌زا در بدن ، سلول‌های CD4+T-helper که از اجزاء سیستم ایمنی سلولی می‌باشد شروع به تکثیر وتمایز نموده به زیرگروه‌های Th1 ، Th2 و Th0 تقسیم می‌گردند. هر کدام از زیر گروه‌های Th1 و Th2 در صورت تکثیر و تمایز بیشتر نسبت به دیگری می‌تواند تکثیر آن زیرگروه را مهار نماید. از طرفی تکثیر و غلبه سلول‌های Th1 بر زیرگروه Th2 در ارگان‌های سیستم ایمنی توام با کنترل عفونت و محافظت در مقابل عامل عفونی‌زا بوده، در صورتی که تکثیر و غلبه سلول‌های Th2 بر زیرگروه Th1 در ارگان‌های سیستم ایمنی همراه با توسعه عفونت و پیشرفت عامل عفونی‌زا می‌باشد (۱). تکثیر Th1 با ترشح سیتوکین‌هایی نظیر IFN-γ ، اینترلوکین ۲ (IL-2) واینترلوکین ۱۲(IL-12) همراه خواهد بود. در صورتی که تکثیر Th2 با تولید سیتوکین‌هایی نظیر اینترلوکین ۴ (IL-4) ، اینترلوکین ۵(IL-5) و اینترلوکین ۱۰ (IL-10) شناخته می‌شود (۲). در مورد افراد وابسته به مواد افیونی بعضی از گزارشات نشان می‌دهد که این افراد به بسیاری از بیماری‌های عفونی حساس می‌باشند (۳) و همین‌طور بسیاری از عوامل ایمنی در این‌گونه افراد دستخوش اختلال می‌گردد (۴). تعداد کل لنفوسیت‌های T و همین‌طور درصد لنفوسیت‌های T فعال شده در خون محیطی افراد وابسته به مواد اوپیوئیدی به طور معنی‌دار کاهش می‌یابد (۵). در حالی که دیگر مطالعات نشان‌دهنده این است که تعداد کل لنفوسیت‌ها در افراد وابسته به مواد اوپیوئیدی که از نظر تغذیه وضع مساعدی داشتند، افزایش می‌یابد (۶). نتایج متضاد دیگری در مورد فعالیت لنفوسیت‌های T در خون محیطی افراد وابسته به مواد اوپیوئیدی گزارش شده است. ولترز براساس مطالعات خود و دیگران معتقد است که مصرف مورفین باعث اختلال در پاسخ لنفوسیت‌های T نسبت به عفونت‌های باکتریایی ، همین‌طور کاهش فعالیت بیگانه‌خواری ماکروفاژها و اختلال در تولید سیتوکین‌ها می‌گردد (۵). همین‌طور در مطالعه دیگری اختلال در پاسخ سلول‌های T افراد تحت درمان با مورفین به تحریک میتوژن PHA گزارش شده است (۷). در حالی که در مطالعه دیگر نشان داده شده که تزریق ماده اوپیوئیدی بوپرنورفین[1] که یک اگونیست گیرنده‌های μ اوپیوئیدهاست به قشر خاکستری قنات سیلویوس مغز[2] موش صحرائی اثری بر فعالیت سلول‌های NK و ماکروفاژهای موش ندارد (۸). چنین نتایج متضادی در مطالعاتی که با به‌کارگیری flow cytometric صورت گرفته، گزارش شده است. به عنوان مثال در یک مطالعه کاهش نسبت سلول‌های CD4 T-heper به سلول‌های CD8 T-cytotoxic در افراد وابسته به هروئین را دیده‌اند (۹). مطالعه دیگر حاکی بر این است که دوز کم مورفین هیچ اثری بر تولید سیتوکین‌هائی نظیر IL-6 وTNF-alpha توسط سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی ندارد (۱۰). با وجود چنین مطالعاتی هنوز اطلاعات ما در مورد اثر مواد اوپیوئیدی بر سیستم ایمنی ناقص می‌باشد. این مطالعه بدین منظور انجام پذیرفت که اثر مواد اپیوئیدی بر سیستم ایمنی مشخص گردد. آیا این تأثیر باعث حساس شدن فرد در برابر عوامل عفونی‌می‌گردد؟ این مطالعه که بر روی سلول‌های ایمنی خون محیطی افراد وابسته به مواد اپیوئیدی که به اداره بهزیستی شهرستان کرمان جهت ترک این مواد مراجعه نموده بودند ، صورت گرفت. نوع پاسخ سلول‌های ایمنی این افراد را به صورت تحریک سلولی in vitroبا اندازه گیری سیتوکین‌های تولیدی (اینترفرون گاما و اینترلوکین-۱۰) بررسی نموده که آیا القاء سلول‌های ایمنی این‌گونه افراد در برخورد با آنتی‌ژن خارجی و با عوامل عفونی‌زا به طرف Th1 سوق داده می‌شوند و یا به طرف Th2.

مواد و روش‌ها

افراد مورد مطالعه : ۲۰ فرد وابسته به مواد اپیوئیدی که به منظور ترک مواد مورد استفاده‌شان به اداره بهزیستی شهرستان کرمان مراجعه کرده بودند ، مورد مطالعه قرار گرفتند. تمام افراد مرد بودند با سن متوسط ۲۱ تا ۵۸ سال که هیچ‌کدام نه سابقه عفونت داشتند ونه سابقه بستری و یا ابتلا به بیماری ایدز. هیچ‌کدام از این افراد داروهایی که بر سیستم ایمنی اثر نماید استفاده نمی‌نمودند و همین‌طور هیچ‌گونه واکسیناسیون تا یک‌سال قبل انجام نداده بودند. به علاوه از همگی افراد رضایت‌نامه شرکت در این مطالعه گرفته شد. گروه کنترل هم تشکیل شده بود از ۷ نفر داوطلب (مذکر و یا مونث) ، همگی

---

[1] *buprenorphine*

[2] *PAG*

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

سالم و هیچ‌گونه سابقه استفاده از مواد را نداشته و نه سابقه ابتلاء به بیماری‌های عفونی ویا بستری در بیمارستان و یا استفاده از داروهایی که بر سیستم ایمنی اثر نماید و واکسیناسیون خاصی تا یک‌سال قبل انجام نداده بودند. یک معاینه کلینیکی عادی از افراد به عمل آمد و یک پرسشنامه از هر فرد تهیه گردید.

نمونه‌گیری : خون‌گیری از این افراد بین ساعت ۱۰ تا ۱۳ هر روز انجام گردید. حجم خون گرفته شده از هر داوطلب بین ۶ تا ۸ میلی‌لیتر بود. خون گرفته شده در داخل لوله‌های ۱۵ میلی‌لیتری یک‌بار مصرف که عاری از اندوتوکسین بود ، جمع‌آوری گردید. به منظور جلوگیری از انعقاد خون ۱۰۰ واحد هپارین به ازاء هر میلی‌لیتر خون اضافه گردید. کشت سلولی بر روی خون گرفته شده در مدت زمانی کمتر از یک ساعت صورت گرفت.

کشت سلولی و ارزیابی پاسخ ایمنی : کشت سلولی با استفاده از خون تام مطابق روش شرح داده شده (۱۳-۱۱) با اندک تغییراتی صورت گرفت. به‌طور خلاصه ۳ میلی‌لیتر خون کامل هپارنیه در حجم‌های مساوی ۵۰۰ µl در ۶ عدد لوله ۱۵ میلی‌لیتری استریل یک‌بار مصرف که عاری از هر گونه اندوتوکسین بود ، تقسیم گردید. به هر کدام از لوله‌ها ۵۰۰ µl محیط کشت RPMI-۱۶۴۰ (تهیه شده از کمپانی Sigma Diagnostics) اضافه گردید (رقت خون با محیط کشت یک به یک بود). به دو عدد از لوله‌ها جهت تحریک سلولی فیتوهماگلوتنین (PHA) (تهیه شده از کمپانی Gibco , Life Technologies, Paisley, UK) به غلظت ۵ µg/ml اضافه گردید. به دو عدد دیگر لوله‌ها اندوتوکسین لیپوپلی ساکارید (LPS)، تهیه شده از کمپانی Sigma Diagnostics به غلظت ۱ µg/ml اضافه شد. به دو عدد لوله آخر جهت کنترل هیچ‌گونه آنتی‌ژن خارجی اضافه نگردید. لوله‌ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد و با اتمسفر ۵ درصد CO_2 و ۹۵ درصد هوا نگهداری شد. ۳ میلی‌لیتر دیگر خون تام به نحو فوق در لوله‌های ۱۵ میلی‌لیتری تقسیم و با محیط کشت رقیق گردید و با میتوژن PHA و اندوتوکسین LPS تحریک گردید. با این تفاوت که به مدت ۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتیگراد (۵ درصد CO_2 و ۹۵ درصد هوا) نگهداری شد. بعد از مدت زمان‌های فوق‌الذکر مایع رویی هر کدام از لوله‌ها با سانتریفوژ نمودن جدا و هر کدام از آنها در لوله‌های کوچک در ۲۰درجه سانتی‌گراد زیر صفر نگهداری شد. این مایع که حاوی سیتوکین‌های ترشح شده می‌باشد تا زمان اندازه‌گیری سیتوکین‌های مورد نظر در حالت انجماد نگهداری گردید.

اندازه‌گیری سیتوکین‌ها : میزان سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌ها با روش الیزا[1] و در حفرات پلیت ۹۶ خانه‌ای صورت گرفت. روش اندازه‌گیری مطابق دستورالعمل کارخانه تهیه کننده کیت (Biosource, Camarillo, CA, USA) انجام گرفت. به طور خلاصه در هنگام انجام این آزمون بعد از خارج نمودن نمونه‌ها (مایع رویی کشت) از حالت انجماد و رساندن دمای آنها به دمای محیط ، هر یک از حفره‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای را ابتدا با مونوکلونال آنتی‌بادی رقیق شده که برعلیه سیتوکین خاص (اینترفرون‌گاما یا اینترلوکین-۱۰) ساخته شده بود با حجمی معادل ۱۰۰ µl پوشاندیم. پلیت‌ها به مدت ۲ ساعت در دمای آزمایشگاه نگه داشته شدند. سپس بعد از سه مرتبه شستشو با بافر خاص توسط محلول آلبومین سرم گاوی (BSA ، ۰/۵درصد) آنتی‌بادی موجود در حفره‌ها بلوکه گردیدند. بعد از شستشوی پلیت‌ها ، نمونه‌ها ، استاندارد (در رقت‌های مختلف) و سرم کنترل هر یک در حفره‌های جداگانه پلیت و به صورت duplicate (در دو حفره مجاور) اضافه گردیدند. بعد از ۲ ساعت انکوباسیون پلیت‌ها در حرارت آزمایشگاه و شستشوی مجدد ، آنتی‌بادی مونوکلونال که بر علیه سیتوکین خاص انسانی (اینترفرون‌گاما یا اینترلوکین-۱۰) ساخته شده با حجمی به هر حفره پلیت اضافه گردید. بعد از انکوباسیون پلیت‌ها (به مدت ۲ ساعت) و شستشو ، محلول کونژوکه رقیق شده[2] در حجمی معادل ۱۰۰µl به هر یک از حفرات پلیت اضافه گردید. بعد از انکوباسیون (به مدت ۹۰ دقیقه در حرارت آزمایشگاه) و شستشو ، محلول سوبسترای کروموژن به هر یک از حفرات پلیت اضافه گردید. واکنش مزبور بعد از ۳۰ دقیقه انکوباسیون پلیت‌ها در تاریکی متوقف گردید و سپس میزان جذب نور حفرات پلیت در ELISA-reader و با طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شد. میزان سیتوکین هر نمونه از روی منحنی استاندارد محاسبه گردید. تهیه منحنی استاندارد هم مطابق دستورالعمل فوق و همراه با اندازه‌گیری نمونه‌ها انجام پذیرفت.

آنالیز آماری : اختلاف بین متغیرها در دو گروه افراد وابسته و شاهد توسط آزمون‌های فیشر و یومن‌ویتنی با نرم افزار

---

[1] *sandwich method*

[2] *streptavidin-peroxydase*

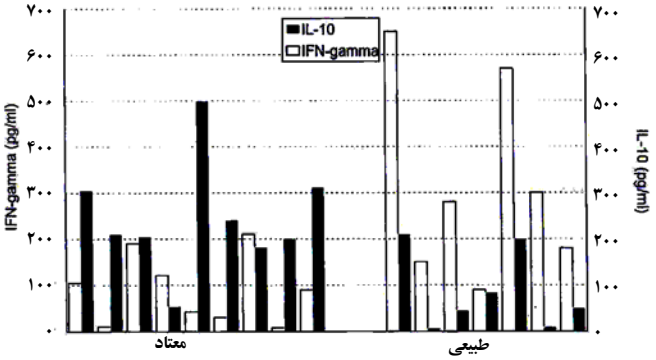
آماری SPSS-10 تعیین گردید. سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک داوطلبین مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. سن این افراد بین ۲۱ تا ۵۸ سال متغیربود.

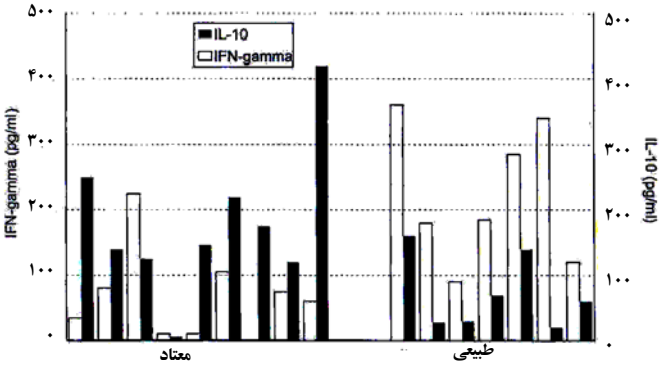
جدول ۱ : مشخصات دموگرافیک داوطلبین شرکت کننده در مطالعه جهت بررسی نوع پاسخ ایمنی افراد مصرف کننده مواد اوپیوئیدی با اندازه‌گیری سیتوکین‌های تولیدی در اثر تحریک سلولی in vitro

	معتاد به تریاک	معتاد به هروئین	طبیعی
جنس	مرد	مرد	مرد
تعداد	۱۱	۹	۷
سن (سال)	۳۱±۱۰/۳	۲۸/۹±۵/۷	۲۶/۷±۳/۲
میزان مواد مصرفی	۵۰۰-۳۰۰۰	۵۰۰-۲۰۰۰	
مدت زمان سوء مصرف مواد	۸/۷±۸/۰۳	۶/۷±۵/۲	



نمودار ۱: اثر مصرف مواد اوپیوئیدی بر پاسخ سلول‌های ایمنی در حالت in vitro میزان سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های ایمنی در اثر تحریک میتوژن PHA در افراد سوء مصرف کننده ماده اوپیوئیدی هروئین در مقایسه با افراد سالم.

در گروه کنترل سن افراد بین ۲۴ تا ۳۱ سال بود. میزان مواد مصرفی در گروه مورد به طور متوسط ۲ گرم در شبانه روز بود. مدت زمان سوء مصرف مواد در این داوطلبین ۲ تا ۳۰ سال بود. کشت سلولی با گرفتن خون تام از هر فرد و تهیه رقت از نمونه خون در محیط کشت و تحریک سلول‌های ایمنی موجود در خون تام توسط فیتوهماگلوتینین که میتوژن اختصاصی سلول‌های T است و همین‌طور اندوتوکسین لیپوپلی‌ساکارید که یک نوع توکسین مشتق شده از دیواره باکتری‌هاست و باعث ترشح سیتوکین‌های ضدالتهابی نظیر اینترلوکین ۱۰ و اینترفرون گاما خواهد شد ، انجام گردید. میزان تولید این دو نوع سیتوکین در افراد مختلف در نمودارهای ۱ تا ۳ نشان داده شده است.



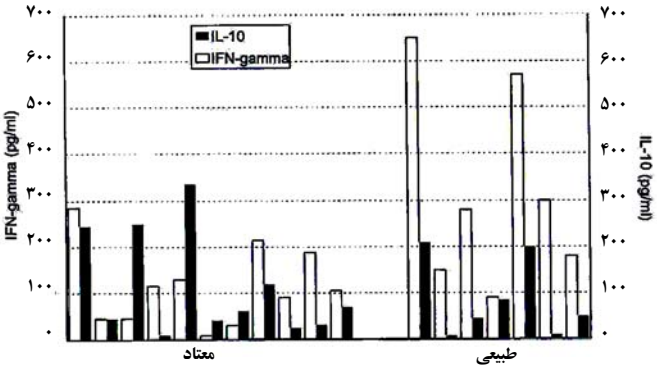
نمودار ۲: اثر مصرف مواد اوپیوئیدی بر پاسخ سلول‌های ایمنی در حالت in vitro میزان سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های ایمنی در اثر تحریک آنتی ژن LPS در افراد سوء مصرف کننده ماده اوپیوئیدی هروئین در مقایسه با گروه کنترل.

جهت سهولت افراد وابسته به مواد اوپیوئیدی در دو گروه تقسیم‌بندی شدند. گروه اول (شامل شامل ۹ نفر) افرادی بودند که سوء مصرف مواد اوپیوئیدی از قبیل هروئین داشتند. در این گروه میزان تولید اینترفرون گاما در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). از طرفی میزان تولید اینترلوکین ۱۰ در این افراد در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان می‌داد (P<۰/۰۵) (نمودارهای ۱و۲). گروه دوم (شامل ۱۱ نفر) افرادی بودند که فقط تریاک را به طریق تدخینی (دود نمودن) مصرف می‌نمودند. همان‌طوری که در نمودار ۳ نشان داده شده است ، میزان تولید این دو نوع سیتوکین در اثر تحریک میتوزنPHA در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌داد. نتایج مشابهی در اثر تحریک سلول‌ها با لیپوپلی‌ساکارید گرفته شد. میزان تولید این سیتوکین‌ها بر اثر تحریک سلول‌ها در طول مدت ۴ ساعت انکوباسیون خیلی کم و قابل ارزیابی نبود.

بحث

مطالعات انجام شده در مورد اثر مواد اوپیوئیدی بر سیستم ایمنی ، چه به صورت تجربی (in vivo یا in vitro) در حیوانات آزمایشگاهی و یا به صورت in vitro روی سلول‌های ایمنی جدا شده از انسان نشان‌دهنده اثر سوء این مواد بر فعالیت سیستم ایمنی و ایجاد ضعف در این سیستم در مقابل عوامل عفونی‌زا بر اثر مصرف این مواد می‌باشد (۱و۳و۱۴). مطالعه

حاضر پاسخ میتوژنیک و یا آنتی‌ژنتیک سلول‌های ایمنی خون محیطی افراد وابسته به مواد اوپیوئیدی را بررسی نموده و چگونگی تولید سیتوکین‌های اینترفرون گاما و اینترلوکین-۱۰ را در این افراد ارزیابی می‌نماید.



نمودار ۳: اثر مصرف مواد اوپیوئیدی بر پاسخ سلول‌های ایمنی در حالت in vitro. میزان سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های ایمنی در اثر تحریک میتوژن PHA در افراد مصرف کننده ماده اوپیوئیدی تریاک در مقایسه با افراد سالم.

این مطالعه که به صورت in vitro بر روی سلول‌های ایمنی خون محیطی افراد مصرف کننده مواد اوپیوئیدی صورت گرفت ، نشان داد که افرادی که مواد مشتق شده از تریاک از قبیل هروئین را مصرف می‌نمایند ، اختلال در پاسخ آنتی‌ژنیک سلول‌هایT در این افراد در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود و سیتوکین‌های تولید شده بر اثر تحریک سلولی در این افراد نشان‌دهنده تکثیر وتوسعه زیر گروهTh2 می‌باشد. در حالی که افرادی که مواد اپیوئیدی نظیر تریاک را مصرف می‌نمایند ، مصرف این ماده به طور معنی‌دار تاثیری بر پاسخ میتوژنیک ویا آنتی‌ژنیک سلول‌های ایمنی آنها ندارد. کاهش پاسخ میتوژنیک ویا آنتی‌ژنیک سلول‌های ایمنی در اثر مصرف مواد اوپیوئیدی در مطالعات دیگران هم گزارش شده از آن‌جمله روی وهمکارانش در مطالعه‌ای نشان دادند که درمان طولانی مدت بیماران با مورفین باعث کاهش پاسخ میتوژنیک سلول‌های ایمنی جدا شده از تیموس آنها در حالت in vitro می‌گردد (۷). در مطالعه دیگری که بر روی افراد مصرف کننده مورفین (جهت تسکین درد) صورت گرفته ، نشان داده شده است که مصرف طولانی مدت این ماده اوپیوئیدی باعث سوق دادن سلول‌های CD4+ T-helper به طرف Th2 در هنگام تحریک با آنتی ژن خارجی است (۱۵). همین‌طور در مطالعاتی که به صورتin vivo بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته ، نتایج مشابه‌ای به دست آمده که با یافته مطالعه حاضر که بر روی سلول‌های ایمنی خون محیطی انجام یافته مطابقت دارد. از آن‌جمله پسیفیسی و همکارانش با تزریق زیرجلدی هروئین و یا مرفین به موش به صورت in vivo نشان دادند که این دو ترکیب اوپیوئیدی در ابتدا (تا مدت ۲۰ دقیقه بعد از تزریق) باعث افزایش سیتوکین‌های نظیر اینترفرون‌گاما و اینترلوکین ۲ خواهد شد. ولی بعد از ۲۴ ساعت تولید این سیتوکین‌ها کاهش خواهد یافت و بعد از ۴۸ ساعت به حداقل خود خواهد رسید. در حالی که تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی نظیر اینترلوکین-۱۰ و (TGF-beta)[1] افزایش خواهد یافت و بعد از ۲۴ ساعت به حداکثر مقدارشان خواهند رسید (۱۶). در مطالعه دیگری نشان داده شده که تزریق یک دوز هروئین به موش صحرایی باعث جلوگیری از تکثیر سلول‌های T این حیوان در حالت in vitro بر اثر تحریک میتوژن Con-A می‌گردد. به علاوه این تزریق باعث کاهش تولید اینترفرون گاما و کاهش فعالیت سیتوتوکسیسیته سلول‌هایNK بر اثر تحریک سلولی با میتوژن Con-A می‌گردد و همین‌طور درصد سلول‌های فعال ایمنی[2] این حیوان نسبت به سلول‌های CD8+ کاهش می‌یابد (۱۴). مطالعه حاضر با بررسی‌هایی که به صورت in vitro با سلول‌های ایمنی حیوانات آزمایشگاهی و اثر مواد اوپیوئیدی بر این سلول‌ها صورت گرفته ، همخوانی دارد. از جمله مطالعه‌ای که توسط توماس و همکارانش صورت گرفته است. آنها گزارش نمودند ، همراه نمودن هروئین و یا متادون به کشت سلول‌های ایمنی طحال[3] و ماکروفاژهای مایع صفاق موش باعث کاهش تکثیر سلول‌هایB در مقابل تحریک آنتی‌ژنیک و همین‌طور جلوگیری از تولید اینترلوکین ۲ که نشان‌دهنده اختلال در ایمنی طبیعی حیوان است ، می‌گردد. در حالی که اثر این دو ترکیب اوپیوئیدی بر ترشح اینترلوکین ۴ فقط در غلظت‌های بالای این مواد صورت می‌گیرد (۱۷). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پاسخ سلول‌های ایمنی افرادی که مواد اوپیوئیدی نظیر تریاک را به صورت دود نمودن مصرف می‌نمایند در مقابل میتوژن PHA با پاسخ میتوژنیک سلول‌های ایمنی افرادی است که مواد اوپیوئیدی را مصرف نمی‌نمودند ، تفاوت معنی‌داری نمی‌کند. گومز و همکارانش در مطالعه‌ای نشان دادند که تزریق بوپرنورفین[4] که یک

[1] *Transforming growth factor-beta*
[2] *CD4+ inducer*
[3] *B-cells , T-cells*
[4] *buprenorphine*

اگونیست گیرنده‌های μ اوپیوئیدهاست به قشر خاکستری قنات‌سیلویوس مغز (PAG) موش صحرائی اثری بر فعالیت سلول‌هایNK و ماکروفاژهای موش ندارد (۸). در مطالعه دیگری که توسط چائو و همکارانش انجام گرفت ، گزارش شد که دوز کم مورفین هیچ اثری بر تولید سیتوکین‌هایی نظیر IL-6 و TNF- alpha توسط سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی ندارد (۱۰).

در مورد اثرات مواد اوپیوئیدی بر سلول‌های سیستم ایمنی بعضی از محققین بر این نظرند که این تاثیرات از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی محیطی و فعال شدن این گیرنده‌ها صورت می‌گیرد (۱۸و۱۹). در حالی که محققین دیگر دخالت گیرنده‌های اوپیوئیدی را در تاثیر این مواد بر سلول‌های سیستم ایمنی رد می‌نمایند. جسوپ و همکارانش با مطالعه‌ای که در مورد اثر مرفین سولفات بر سلول‌های ایمنی موش به صورت in vitro انجام داده معتقد است که اثر بازدارندگی این ترکیب اوپیوئیدی بر فعالیت سلول‌های ایمنی مستقیماً صورت می‌گیرد و گیرنده‌های اوپیوئیدی در این تأثیر دخالتی ندارند و تأثیر این مواد به علت سمیت آنها نمی‌باشد (۲۰). والجو و همکارانش با جمع‌آوری مطالعات مختلف معتقدند که مواد اوپیوئیدی به مانند سیتوکین‌ها عمل می‌نمایند و اثرات خود را بر سیستم ایمنی از طریق گیرنده‌های موجود در سیستم عصبی مرکزی و محیطی ایجاد می‌نمایند. همین‌طور بر طبق نظریه آنها هر چند مواد اوپیوئیدی خارجی و یا مصرف شده اثر بازدارندگی بر سیستم ایمنی سلولی و هومورال و فعالیت ماکروفاژها و سلول‌های NK دارد. با وجود بر این مواد اوپیوئیدی تولید شده در داخل بدن اثرات مخالف را دارد و باعث تعدیل اثرات فوق می‌گردد (۲۱).

همان‌طوری که در مطالعه حاضر مشاهده شد اثر ترکیب اصلی ماده اوپیوئیدی یعنی تریاک بر سلول‌های سیستم ایمنی با اثر مشتقات حاصل از آن نظیر هروئین بر این سلول‌ها متفاوت بود. تأثیر متفاوت این ترکیبات بر سلول‌های سیستم ایمنی و یافته‌های مختلف به دست آمده توسط محققین و نظرات متفاوت آنها در مورد چگونگی تأثیر مواد اوپیوئیدی بر سلول‌های سیستم ایمنی شاید بدین علت باشد که هنوز مکانیسم اثر مواد اوپیوئیدی بر سیستم ایمنی مشخص نشده و این که آیا این تأثیرات باعث حساس شدن فرد در برابر عوامل عفونی می‌گردد. ممکن است اثر این مواد بر سیستم ایمنی مستقیماً از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی بر روی لنفوسیت‌ها صورت گیرد (۲۲و۲۳). چون مطالعاتی که توسط بیولوژی مولکولی صورت گرفته و بررسی‌های بیوشیمیایی نشان دهنده وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی در سطح سلول‌های ایمنی است و این‌طور به نظر می‌رسد که اثر بازدارندگی مواد اوپیوئیدی در تکثیر سلول‌های ایمنی از طریق این گیرنده‌ها صورت می‌گیرد (۲۲) و یا ممکن است اثر این مواد به طور غیرمستقیم از طریق گیرنده‌های موجود در سیستم عصبی مرکزی صورت گیرد (۲۴) و یا ممکن است فاکتورهای متعددی در تأثیر مواد اوپیوئیدی بر سیستم ایمنی دخالت داشته باشند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب ، دانشگاه علوم پزشکی کرمان به واسطه تصویب و تقبل هزینه‌های طرح مذکور و فراهم نمودن امکانات آزمایشگاهی و فضایی مناسب سپاسگزاری می‌گردد.

منابع

1) Eisenstein TK, Hilburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. J Neuroimmunol. 1998 Mar 15; 83(1-2): 36-44.

2) Rogge L. A genomic view of helper T cell subsets. Ann N Y Acad Sci. 2002; 975: 57-67.

3) Wang J, Barke RA, Charboneau R, Roy S. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to Streptococcus pneumoniae lung infection. J Immunol. 2005;174(1):426-34.

4) Carr DJ, Rogers TJ, Weber RJ. The relevance of opioids and opioid receptors on immunocompetence and immune homeostasis. Proc Soc Exp Biol Med. 1996; 213(3): 248-57.

5) Welters I. Opioids and immunosuppression. Clinical relevance? Anaesthesist. 2003; 52(5): 442-52

6) Heathcote J, Taylor KB. Immunity and nutrition in heroin addicts. Drug Alcohol Depend. 1981; 8(3): 245-55.

7) Roy S, Loh HH, Barke RA. Morphine-induced suppression of thymocyte proliferation is mediated by inhibition of IL-2 synthesis. Adv Exp Med Biol. 1995;373:41- 48.

8) Gomez-Flores R, Weber RJ. Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. Immunopharmacology. 2000;48(2):145-56.

9) Donahoe RM, Bueso-Ramos C, Donahoe F,

Zuccaro P. Pharmacokinetics and cytokine production in heroin and morphine-treated mice. Int. J. Immunopharmacol. 2000; 22(8): 603-14

17) Thomas PT, House RV, Bhargava HN. Direct cellular immunomodulation produced by diacetylmorphine (heroin) or methadone. Gen. Pharmacol 1995 ;26(1):123-30

18) Houghtling RA, Mellon RD, Tan RJ, Bayer BM. Acute effects of morphine on blood lymphocyte proliferation and plasma IL-6 levels. Ann N Y Acad Sci. 2000; 917:771-7.

19) Hu S, Sheng WS, Lokensgard JR, Peterson PK. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. Neuropharmacology. 2002; 42(6):829- 36.

20) Jessop JJ, Taplits MS. Effect of high doses of morphine on Con-A induced lymphokine production in vitro. Immunopharmacology 1991;22(3):175-84

21) Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. Am J Ther. 2004 ;11(5):354-65.

22) Roy S, Loh HH. Effects of opioids on the immune system. Neurochem Res 1996; 21(11):1375-86.

23) Wick MJ, Minnerath SR, Roy S, Ramakrishnan S, Loh HH. Differential expression of opioid receptor genes in human lymphoid cell lines and peripheral blood lymphocytes. J Neuroimmunol. 1996; 64(1):29-36.

24) Fecho K, Maslonek KA, Dykstra LA, Lysle DT. Assessment of the involvement of central nervous system and peripheral opioid receptors in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1996; 276(2):626-36.

Madden JJ, Falek A, Nicholson JK, Bokos P. Mechanistic implications of the findings that opiates and other drugs of abuse moderate T-cell surface receptors and antigenic markers. Ann N Y Acad Sci. 1987;496:711-21.

10) Chao CC, Molitor TW, Close K, Hu S, Peterson PK. Morphine inhibits the release of tumor necrosis factor in human peripheral blood mononuclear cell cultures. Int J Immunopharmacol. 1993; 15(3):447-53.

11) van der Linden MW, Huizinga TW, Stoeken DJ, Sturk A, Westendorp RG. Determination of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-10 production in a whole blood stimulation system: assessment of laboratory error and individual variation. J Immunol Methods. 1998 ;218(1-2):63-71.

12) Brand JM, Frohn C, Luhm J, Kirchner H, Schmucker P. Early alterations in the number of circulating lymphocyte subpopulations and enhanced proinflammatory immune response during opioid-based general anesthesia. Shock. 2003 Sep;20(3):213-7.

13) Galli M, Gervasoni C, Ridolfo AL, Trabattoni D, Santambrogio S, Vaccarezza M, et al. Cytokine production in women with antiretroviral treatment-associated breast fat accumulation and limb wasting. AIDS. 2003;17 Suppl 1:S155-61.

14) Fecho K, Nelson CJ, Lysle DT. Phenotypic and functional assessments of immune status in the rat spleen following acute heroin treatment. Immunopharmacology. 2000;46(3):193-207

15) Roy S, Charboneau RG, Barke RA. Morphine synergizes with lipopolysaccharide in a chronic endotoxemia model. J Neuroimmunol. 1999; 95(1-2):107-14.

16) Pacifici R, di Carlo S, Bacosi A, Pichini S,