



اثرات اوپیوئیدها بر سیستم ایمنی

دکتر عبدالعظیم بهرامی

آزمایشگاه ایمنولوژی بیمارستان قائم مشهد

مقدمه

سوء مصرف دارویی (Drug Abuse) امروزه به عنوان یکی از مشکلات اجتماعی گریبانگیر بسیار از کشورها می باشد و علاوه بر این که استفاده نابجا از داروهای مجاز و غیر مجاز هم اکنون ابعاد اقتصادی - اجتماعی نیز پیدا کرده است. به طور کلی، طیف وسیعی از داروها با ساختمان شیمیایی گوناگون و اثرات متنوع می توانند مورد سوء مصرف واقع شوند. از جمله مهمترین آنها اوپیوئیدها هستند که شامل

آلکالوئیدهای طبیعی تریاک، آلکالوئیدهای نیمه مصنوعی و ترکیبات مصنوعی آنها می باشند. تریاک ماده ای است خام از گیاه خشخاش که حاوی حدود ۲۰ نوع آلکالوئید می باشد از جمله: مورفین، کدیین، تباین و پاپاورین. آلکالوئید اصلی تریاک مورفین است که حدود ۱۰ درصد آن را تشکیل می دهد. غلظت کدیین حدود ۵ درصد است و در ابعاد تجاری از مورفین ساخته می شود. از تباین به عنوان ماده اولیه جهت ساخت برخی آگونیست های نیمه صنعتی

مختلف سیستم عصبی و سایر بافتها که منجر به اثرات متعددی می‌شوند. در حقیقت گیرنده‌های متعددی به‌عنوان جایگاه اثر اُپیوئیدها و اُپیوپتین‌ها شناخته شده است. (جدول ۱). لیگندهای درونزا و برونزا با شدت‌های مختلفی به این گیرنده‌ها متصل شده و براساس نحوه اتصال به یک گیرنده خاص و غالب بودن آن، کیفیت‌های فارماکولوژیک خاصی ایجاد می‌شود (جدول ۲).

اثرات فارماکولوژیک اُپیوئیدها

مورفین و سایر اُپیوئیدهای مشابه، اثرات عمده خود را بر CNS از طریق گیرنده‌های μ اعمال می‌کنند. اگر چه مورفین برای گیرنده μ به‌طور نسبی انتخابی عمل می‌کند ولی در غلظت‌های بالاتر می‌تواند بر سایر گیرنده‌ها نیز اثر کند. این اثرات، متعدد بوده و شامل اثرات ضد دردی، خواب‌آلودگی، تغییرات خلق و خو، تضعیف

اُپیوئیدی نظیر اتورفین و آنتاگونیست‌های آن نظیر نالوکسون استفاده می‌شود. با انجام تغییرات جزئی در ساختمان شیمیایی مورفین و اُپیوئیدهای مشابه، می‌توان تغییرات شدیدی در خصوصیات فارماکودینامیک آنها ایجاد کرد. به‌طور مثال با استیل‌اسیون هر دو گروه هیدروکسیل مورفین، هرویین ساخته می‌شود که سریعتر از مورفین به CNS نفوذ می‌کند. بر این اساس می‌توان یک آگونیست را به آنتاگونیست با ترکیبی با هر دو خصوصیت آگونیستی و آنتاگونیستی تبدیل کرد (۱).

علاوه بر این این پپتیدهای درونزای متعددی وجود دارند که خواص اُپیوئیدی از خود نشان می‌دهند. این پپتیدهای درونزا که نام ژنریک «اُپیوپتین» به آنها داده شده است. از نظر خصوصیات شیمیایی و فارماکولوژیک نکات مشترک زیادی با آلکالوئیدهای اُپیوئیدی دارند از جمله اتصال به گیرنده‌های اُپیوئیدی در نقاط

Functional effects	μ	δ	κ
Analgesia			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Peripheral	++	-	++
Respiratory depression	+++	++	-
Pupil Constriction	++	-	+
Reduced GI motility	++	++	+
Euphoria	+++	-	-
Dysphoria	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Physical dependence	+++	-	+

جدول ۱- گیرنده‌های اُپیوئیدی (۲)

Drugs	Receptor type			
	μ	δ	κ_1	κ_3
Morphine	+++		+	+
Methadone	+++			
Etorphine	+++	+++	+++	+++
Levorphanol	+++		NA	+++
Fentanyl	+++			
Sufentanyl	+++	+	+	
DAMGO	+++			+
Butorphanol	P	NA	+++	NA
Buprenorphine	P	NA	--	NA
Naloxone	---	-	--	--
Naltrexone	---	-	---	--
CTOP	---			-
Diprenorphine	---	--	---	---
Nalorphine	--		+	+++
Natrindole	-	---	-	-
Endogenous Peptides				
Met-enkephalin	++	+++		
Leu-enkephalin	++	+++		
β - endorphin	+++	+++		
Dynorphin A	++		+++	NA
Dynorphin B	+	+	+++	NA
a- neoendorphin	+	+	+++	NA

(+, agonist; -, antagonist; p, partial; NA, data not available or inadequate; DAMGO, [D-Ala, MePhe, Gly(OI)]; CTOP, D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂)

جدول ۲ - تمایل اتصال لیگاندها به گیرنده‌های اوبیویدی (۱)

سیستم ایمنی و اوبیویدها
یکی از مهمترین جنبه‌های دخالت اوبیویدها در سیستم‌های بیولوژیکی انسان، اثرات آن بر سیستم ایمنی می‌باشد که می‌تواند بصورت سمیت ایمنی (Immunotoxicity) نمایان شود. سوء مصرف اوبیویدها (به خصوص مورفین و

تنفس، کاهش تحرک دستگاه گوارش، تهوع، استفراغ، تغییرات سیستم اندوکراین و سیستم عصبی خودکار می‌باشد (۱).
سایر اثرات فارماکولوژیکی مورفین و اوبیویدهای مشابه در (جدول ۳) آورده شده است.

۱) در سیستم اعصاب مرکزی	کاهش درد، نشنگی، خواب آلودگی و تیرگی شعور، اثرات تسکینی تضعیف تنفس، مهار سرفه، تنگی مردمک، سفتی تنه، تهوع و استفراغ. میوکلونوس، فعالیتهای صرعی کانونی
۲) در سیستم قلبی-عروقی	برادیکاری خفیف، دپرسیون میوکاردا، کاهش فشارخون (ناشی از آزاد سازی هیستامین)، تحریک سیستم قلبی-عروقی (گاهی اوقات با فنتانیل، پنتازوسین و نالورفین)
۳) در سیستم گوارش	کاهش تحریک دستگاه گوارش (یبوست)، افزایش تون اسفنکتر Δ تهوع و استفراغ.
۴) در سیستم آندوکراین	مهار آزادسازی LHRH از هیپوتالاموس، مهار آزادسازی آنتی دیورتیک هورمون (ADH) و افزایش دیورز (بواسطه گیرنده های کابا) و مهار دیورز (بواسطه گیرنده های μ)

جدول ۳- اثرات اوپیوئیدها بر سیستمهای مختلف بدن

آنتیبادیها، ناشی از مصرف مورفین، ارتباطی با افزایش مقادیر کورتیکوسترون نداشته است. بنابراین احتمال می رود که کورتیکوستروئیدها به طور همه جانبه بر سیستم ایمنی اثر نداشته و فقط در کار تنظیم بعضی از پارامترهای ایمنی دخالت می کنند.

اثرات اوپیوئیدها بر سیستم ایمنی، تنها به تجویز فرآورده های خارجی آنها محدود نمی شود بلکه اوپیوئیدهای داخلی نیز بر سیستم ایمنی موثر بوده و چه بسا به عنوان تنظیم کننده های ایمنی (Immunoregulators) عمل می کنند.

تزریق داخل صفاتی مورامیل دی پپتید (MDP) که از تخریب دیواره سلولی باکتریها بدست می آید و یک عامل تنظیم کننده قوی سیستم ایمنی محسوب می شود، می تواند باعث افزایش قابل توجهی در مقادیر بافتی اندورفین

هریوین) در انسان موجب تغییراتی در پارامترهای ایمنولوژیکی می شود که با افزایش وقوع بیماریهای عفونی همراه خواهد بود. در این خصوص مطالعات انجام شده نشان می دهند که مورفین با هروین باعث تضعیف سیستم ایمنی می شود. این نتیجه بر اساس اندازه گیری سلولهای تیموسی و طحالی به روش های کلاسیک بدست آمده است.

به نظر می رسد اثرات اوپیوئیدها در تضعیف سیستم ایمنی از طریق CNS اعمال می شوند چرا که تزریق داخل صفاقی N-methyl Morphine هیچگونه اثری بر پرولیفراسیون لنفوسیتها، غلظت کورتیکوسترون پلاسما و پاسخ های ضد دردی نداشته است. به علاوه، فعالیت تضعیف کنندگی سیستم ایمنی احتمالاً به واسطه کنترل مستقیم گیرنده های گلوکو کورتیکوئیدی صورت می گیرد. از طرفی کاهش پاسخ به

به خصوص در طحال، مغز، روده کوچک و قلب شود. MDP سبب تحریک تولید اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروز دهنده تومور - آلفا (TNF- α) می شود. بنابراین، احتمال می رود که MDP با لرسال پیامهایی به سلول، موجب تنظیم سیستم ایمنی از طریق اتصال با یک اوپیوید داخلی می شود (۲، ۳).

اگر چه مکانیسم مورفین و ترکیبات مشابه در تضعیف پارامترهای مختلف سیستم ایمنی به طور دقیق شناخته نشده است ولی مطالعات اخیر، نقش سیتوکین ها را در این زمینه مطرح ساخته است. به عنوان مثال تجویز مورفین در محیط *in vitro* باعث تولید اینترفرون گاما (IFN- γ) توسط سلولهای خون محیطی انسان شده است. همچنین IL-6، IL-1 β و IFN- γ از کاهش پاسخ اولیه آنتی بادی ناشی از مصرف مورفین، ممانعت به عمل می آورند. در حالی که IL-2، IL-4 و IL-5 چنین اثری ندارند. چنین تصور می شود که ماکروفاژها می توانند به عنوان یک جایگاه هدف برای اثرات مورفین در *in vivo* نقش بسیار مهمی ایفا کنند.

در مورد هرویین و متادون، مطالعات نشان می دهد که هر دو دارو قابلیت هایی در خصوص تنظیم سیستم ایمنی (Immunomodulatory) دارا می باشند. این نتایج به خصوص در مورد بیماران مبتلا به HIV دارای اهمیت می باشد. از آنجایی که مورفین و هرویین عملکرد سیستم ایمنی را به طور مستقیم تضعیف می کنند، می توانند موجب افزایش تکثیر (Replication) ویروس HIV-1 شوند. این اثر در بیماران مبتلا به ایدز ممکن است فاجعه آمیز باشد.

در مجموع تصور می شود داروهای

اوپیویدی از طریق تغییر تولید سیتوکین ها موجب تأثیر بر سیستم ایمنی می شوند (۱).

این داروها سیستم ایمنی را از طریق اثر بر روی محور آدرنال - هیپوفیز - هیپوتالاموسی (HPA axis) تنظیم می نمایند، که این تنظیم یا به وسیله تولید کورتیکواستروئیدها و کاتکول آمین ها است و یا بوسیله اتصال به گیرنده های اوپیویدی بر سطح سلولهای سیستم ایمنی (۱).

در اینجا ما به اختصار به اثرات داروهای اوپیویدی بر روی ایمنی اختصاصی (لنفوسیت های B و T) اشاره می نمایم.

اثرات داروهای اوپیویدی بر روی لنفوسیت ها

الف - اثر بر روی پرولیفراسیون لنفوسیت های T:

سلولهای T، آن دسته از لنفوسیت ها هستند که بلوغ خود را در تیموس می گذرانند و سپس به هر ماده آنتی ژنی و بیگانه ای که وارد بدن شود توسط تکثیر و توسعه (Proliferation and expansion) کلونهای ویژه پاسخ می دهند. عملکرد سلولهای T بوسیله موادی تحت عنوان میتوژن (Mitogen) مورد بررسی قرار می گیرد. از جمله این مواد (میتوژن) می توان به ConA (ConcanavalinA) و PHA (Phytohemagglutinin) اشاره کرد. این مواد با اتصال خود به دنباله قندی گلیکوپروتئینهای موجود بر روی گیرنده های سلول T و CD3 (TCR Signaling complex) باعث تکثیر لنفوسیت های T می شوند. مورفین، β اندورفین، دای نورفین (dynorphin-A) و

متانکفالین باعث افزایش اثر میتوزنها بر روی تکثیر لنفوسیت‌های T می‌شوند و البته در برخی مطالعات دیگر با تغییر میزان مواد فوق، کاهش اثر میتوزنها نیز گزارش شده است. (۲ و ۳)

ب- اثر بر روی سیتوکین‌های سلولهای T:

سیتوکین‌ها گلیکوپروتئینهایی هستند که در واقع پیامبران بین سلولی بوده و در بسیج عمومی سلولهای ایمنی برای ایجاد و هماهنگی پاسخ ایمنی در مقادیر بسیار کم ترشح می‌شوند (در حد نانو و پیکوگرم). وجود آنها در محدود کردن عفونتهای ویروسی (مانند اینترفرون α و β) و تنظیم واکنشهای التهابی و تمایز سلولی (مانند اینترلوکین‌های ۱ تا ۲۳) ضروری است. (۴)

مورفین و β اندروفین تولید IFN- γ را کاهش می‌دهند ولی تولید IL-2 بوسیله مورفین افزایش می‌یابد و اگر چه فنتانیل و مپریدین تولید IL-4 را سرکوب می‌نمایند ولی DAMEA و DPDPPE تولید آنرا افزایش می‌دهد (۲ و ۳).

ج- اثر بر روی عملکرد سلولهای B:

لنفوسیت‌های B نقش مهمی در ایمنی اختصاصی هومورال با تولید انواع ایمونوگلوبولینها ایفا می‌نمایند. همان‌طور که می‌دانیم هر یک از ایمونوگلوبولینها بسته به نقشی که دارند به‌طور عمده در جهت تخفیف حدت اثر عامل بیماریزا به طرق مختلف عمل می‌نمایند. لازم به ذکر است که فعال شدن سلولهای B برای عملکرد درست و مفید نیازمند همکاری سلولهای T می‌باشد (۴). تکثیر سلولهای B بوسیله MENK افزایش و بوسیله فنتانیل و میپریدین و مورفین کاهش می‌یابد. البته عدم تاثیر مشخص مورفین بر روی سلولهای B نیز

گزارش شده است.

تولید IgM به وسیله MENK و فالتریدول سرکوب می‌شود و همچنین تولید IgA به وسیله β اندورفین کاهش می‌یابد (۲).

نتیجه‌گیری

با ذکر شواهد عنوان شده در متن مقاله، مشخص می‌شود که لنفوسیت‌های B و T نسبت به فعالیت داروهای اپیویدی بسیار حساس هستند. داروهای اپیویدی یا به‌طور مستقیم و یا از طریق گیرنده‌های سیستم CNS بر روی سلولهای ایمنی (از طریق گیرنده‌های خاص) عمل می‌نمایند.

مطالعات متعدد نشان می‌دهد که تعامل بین سیستم ایمنی، غدد و اعصاب، تعادل (Homeostasis) را برقرار می‌نماید (۲).

اثر داروهای اپیویدی طی تحقیقات به عمل آمده به صورت افزایش، کاهش یا بی تاثیر گزارش می‌شود که این تناقضها ممکن است به دلایل زیر باشد:

۱- منشأ سلول

۲- نوع اپیوید و مقدار آن و احتمالاً رسپتور آن

۳- راه تزریق داروی اپیویدی

لازم به ذکر است که اکثر تحقیقات بر روی تاثیرات داروهای اپیویدی بر روی عملکرد لنفوسیت‌ها، به صورت in vitro یا ex vivo بوده است و تحقیقات بسیار کمی بصورت in vivo صورت گرفته که این مهم، لزوم انجام تحقیقات گسترده in vivo را در این مورد به جهت روشن نمودن نقش داروهای اپیویدی بر روی عملکرد لنفوسیت‌ها به منظور کنترل و درمان بیماریهای عفونی و سرطان هر چه بیشتر

نمایان می‌سازد (۲ و ۳).

علی‌رغم آن‌که در مجموع اثرات اوپیوئیدها به صورت کاهش پاسخ‌های ایمنولوژیک (Suppression) بروز می‌نماید ولی تجربیات مشخصی در تشدید واکنش‌های التهابی، نشان دهنده خطرناک بودن مصرف آن‌ها در بسیاری از موارد از قبیل آسم، شوک هموراژیک و غیره می‌باشد. پس از مصرف وریدی مورفین، افزایش چشمگیر هیستامین نشان داده شده است. با توجه به اثرات مستقیم قلبی-عروقی آن یعنی کاهش مقاومت شریانی و تونوس وریدی که منجر به کاهش قابل ملاحظه فشار خون وضعیتی می‌شود، در مواردی از قبیل شوک هموراژیک، بسیار با اهمیت است. در ضمن علاوه بر آن که بیشتر مشتقات اوپیوئیدی باعث انقباض عضلات صاف (از جمله برونش) می‌شوند، باید در نظر داشت ترکیباتی مثل کدین، به صورت یک کلسیم یونوفور عمل نموده و باعث افزایش رفلکس کلسیم به داخل ماست سل‌ها و در نتیجه تغییر cAMP و دگرانوله شدن ماست سل‌ها گردیده که در نهایت منجر به

افزایش هیستامین و سایر مدیاتورهای وازواکتیو شده و موجب بروز حملات آسمی شدید و حتی مرگ می‌گردند. اگر چه مرگ بیمار آسمی در نتیجه تزریق وریدی مورفین را می‌توان به عمل مضعفی آن بر پاسخ مرکز تنفسی به دی‌اکسیدکربن نیز نسبت داد، نقش مورفین و بیشتر اوپیوئیدها بر افزایش هیستامین و کاهش مقاومت شریانی و انقباض عضلات صاف، عوامل بسیار مهمی می‌باشند.

منابع:

1. Plotnikoff N P, Faigh R E, Murgu A J, Good R Am Cytokines: Stress and Immunity, 1st ed., Boca raton-Florida, CRC press LLC, 1999, 233-242, 281-301.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Pharmacol, 4th ed., Edinburgh, churchill. livingston, 1999, 589-602.
3. Roitt I. M., Brostoff J., Male D., Immunol, 5th ed., Mosby. 1998, 31-38.
4. Abbas A. K et al. Cellular and Molecular Immunol, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000, 123-207, 235-269.

