

۲- اثرات آنتی بیوتیکها روی عوامل غیراختصاصی پاسخ ایمنی:

مرحله اصلی پاسخ ایمنی (شکل ۲) یعنی فاگوسیتوز، هدف اولیه آنتی بیوتیکهاست. همه مراحل پاسخ ایمنی برحسب شاخصی که بویژه روی نوتروفیلهای چند هسته‌ای (جدول ۱) مطالعه شده تأثیرپذیر هستند. در اغلب موارد، آنتی بیوتیکها دارای اثر مهار (-) هستند ولی گاهی نیز نقش تحریک کنندگی (+) دارند. همچنین میتوان نحوه اثر آنتی بیوتیک بر روی مراحل مختلف فاگوسیتوز، بویژه شیمیوتاکسی نوتروفیلهای چند هسته‌ای را تعیین نمود (جدول ۲).

۲-۲ پروپردین (properdine) و مکمل (Complément)

تتراسیکلین‌ها میزان کلی پروپردین را که یکی از فعال‌کننده‌های مکمل یا کمپلمان است کاهش می‌دهند. تتراسیکلین‌ها، سولفامیدها و جنتامایسین عمل کمپلمان را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

آنتی بیوتیکها، یا از دیدگاه وسیعتر، مواد ضد عفونت، از مدت‌ها قبل از نقطه نظر فعالیت ضد باکتری‌شان مورد توجه بوده‌اند. از چند سال پیش، توجه محققین بر اثرات آنتی بیوتیکها روی افراد درمان شده و بویژه پاسخ ایمنی آنها معطوف شد. این توجه بقدری قوی است که منجر به تکوین نظام جدیدی بنام «آنتی بیولوژی» شده است که در واقع رابطه بین آنتی بیوتیک، میزبان و باکتری میباشد. در سالهای اخیر تحقیقات متعددی انجام شده و هرچند این تحقیقات پراکنده هستند ولی بیان این مسئله را ممکن می‌سازند که آنتی بیوتیکها قادر به مداخله در تمام مراحل پاسخ ایمنی می‌باشند (شکل ۱).

کاربرد آنتی بیوتیکها و اثر آن بر ایمنیت دامها

ترجمه: دکتر محی الدین نیرومند - اداره کل تحقیقات جهاد سازندگی

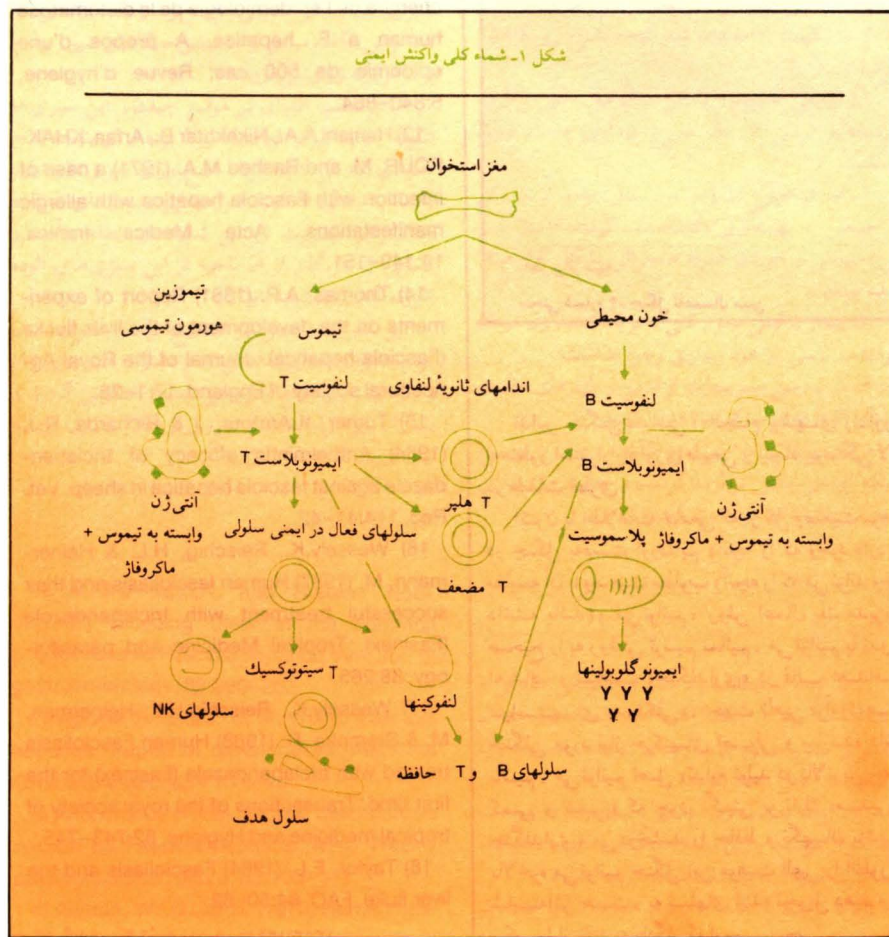
۱- تداخل عمل بین مواد ضد عفونت و ایمنیت ضد باکتریایی:

مطالعه این مسئله بسیار ساده است. تداخل عمل بین مواد ضد عفونت و ایمنیت ضد باکتریایی از سالها پیش به اثبات رسیده است. درمان با مواد ضد عفونت منتج به از بین رفتن کم و بیش تمام محرک‌های یادگنی می‌گردد. این مسئله بهنگام بروز عفونت‌های باکتریایی طبیعی مشاهده شده و بدین وسیله علت عدم موفقیت واکسیناسیون با واکسن‌های زنده قابل توضیح خواهد بود.

تداخل عمل بین آنتی بیوتیکها و ایجاد ایمنی در درمان فارنزیت‌های استرپتوکوکی در انسان و شمشپازنه کاملاً شناخته شده به این صورت که پنی سیلین، سنتز پادتن‌های اختصاصی ضد باکتریایی را متوقف کرده و از جایگزین شدن ایمنیت ممانعت می‌نماید و این خود مبین عود مجدد بیماری است.

به همین نحو، آنتی بیوتیکها قادر به مهار فعالیت واکسن‌های زنده ضد باکتریایی هستند: این پدیده با انجام آزمایش با پنی سیلین و کلر تتراسیکلین بر روی دامهای ایمن شده با واکسنهای زنده بر ضد روزه و بروسلوز به ثبوت رسیده است. این مسئله در مورد نیمچه‌های واکسینه شده بر علیه پاستورلامولتوسیدا که همزمان با یک آنتی بیوتیک بطور سیستمیک درمان می‌شوند نیز صادق است. شدت این تداخل متناسب با حساسیت باکتری به دارو بوده و اینکه درمان با آنتی بیوتیک نزدیک به روز واکسیناسیون انجام یافته باشد.

شکل ۱- شمای کلی واکنش ایمنی



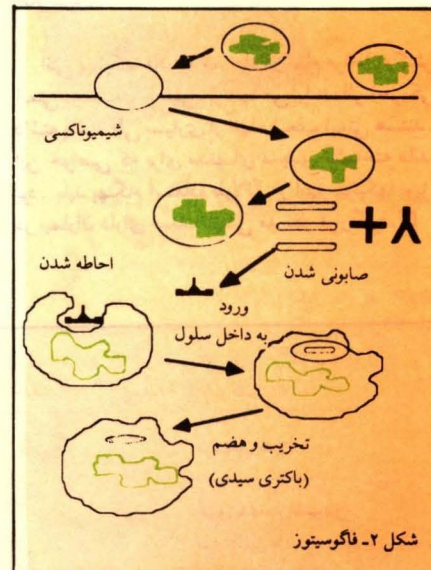
تکنیک‌های بکار رفته متناقض است، چون تعبیر و تفسیر اعمال لئفوسیتی پیچیده‌تر از تیتراژ (اندازه‌گیری عیار) پادتن‌ها می‌باشد. بعلاوه، نتایج بدست آمده از طریق آزمایشات In vitro همواره با نتایج In vivo همخوانی ندارد. در این مورد اطلاعات بیشتر در جدول ۳ ارائه شده است.

بنابراین تعداد زیادی از آنتی بیوتیک‌ها قادر به تغییر پاسخ سلولی بویژه ترانسفورماسیون بلاستیک تحت اثر میثوزنها هستند که اغلب تخریب میشود. باید تأکید کرد که شدت این اثر برحسب دوزاژ، خانواده‌های آنتی بیوتیکی و آرایشهای مولکولی در داخل يك خانواده

کنندگی روی سنتز پادتن‌ها می‌باشند. این اثرات بر روش In vivo با دی هیدرواستر پتومایسین نزد خرگوش، با نشومایسین، باسیتراکسین و رونیدازول نزد خوک و پنی سیلین، آمپی سیلین و اریترومایسین نزد انسان نشان داده شده است.

۴- اثرات مواد ضد عفونت بر روی ایمنی سلولی:

قضایوت در مورد این اثرات بسیار مشکل بوده و نتایج بدست آمده گاهی برحسب گونه‌ها، دوزاژ دارو و



۳- اثرات «مواد ضد عفونت» بر روی ایمنی هومورال.

باتوجه به اینکه اندازه‌گیری ایمنی هومورال از طریق تیتراژ (عیارسنجی) پادتن‌ها کار ساده‌ای است، این اثرات موضوع تحقیقات متعددی قرار گرفته است. این اثرات می‌توانند بدنبال اثر ممانعت کنندگی مواد ضد عفونت بر روی سنتز پروتئین‌ها یا تخریب لئفوسیت‌های T کمکی اتفاق بیفتند.

۳-۱) اثرات منفی

اثرات منفی مواد ضد عفونت برای سنتز پادتن‌ها بویژه در مورد مهار کننده‌های سنتز پروتئینی دیده می‌شود. این اثرات در گونه‌های مختلف از جمله: پرندگان، موش، خرگوش، خوک، انسان و برای همه انواع آنتی ژنها نظیر باکتریهای غیرفعال شده (بروسلا بورنوس، کوکسیلا بورنتی، باسیل روژه، سالمونلاها) و ویروسهای غیرفعال شده (بیماری نیوکاسل)، آناتوکسین غیر سمی کزازی و آلبومین گاوی ثابت شده است.

چنین اثراتی در مورد تتراسیکلین‌ها، کلرامفنیکل، آمینوزیدها (جنتامایسین و کانامایسین) و تا حد کمتری ماکرولیدهای خاص (کیتازامایسین) و کاربادوکس نیز بیان شده است. این اثرات وقتی قابل توجه است که تنها يك بار واکسن تزریق شود و با تزریق اولین یادآور واکسن اثرات مواد ضد عفونت کاهش یافته و در اثر سومین تزریق تمام این اثرات از بین می‌روند. اثرات فوق با واکسن‌های دارای یاور بروز نمی‌کنند. این اثرات منفی بسرعت برگشت پذیر بوده و در بعضی از موارد با لوامیزول اصلاح می‌شوند.

۳-۲) اثرات مثبت

بنظر می‌رسد بعضی از آنتی بیوتیک‌ها اثری روی ایمنی هومورال نداشته یا حتی دارای نقش تحریک

جدول ۱- اثرات آنتی بیوتیک‌ها روی مراحل مختلف فاگوسیتوز.

| مواد ضد عفونت | مرحله فاگوسیتوز | | |
|------------------------|-----------------|-----------|---|
| | شیمیوتاکسی | آندوسیتوز | باکتری کشی (مکانیسم‌های وابسته به اکسیژن) |
| Aminosides | | | |
| Streptomycine | | 0 | 0 |
| Kanamycine | | | 0 |
| Gentamycine | -1) | 0 | 0 |
| Amikacine | - | 0 | 0 |
| Tobramycine | - | | 0 |
| Amphotericine B | - | | 0 |
| Bacitracine | - | | |
| Penicillines | | | |
| Benzyl PNC | 0 | 0 | 0 |
| Ampicilline | 0 | - | 0 |
| Carbénicilline | | | 0 |
| Amoxycilline | | | + |
| Céphalosporines | | | |
| Céphazoline | 0 | | 03) |
| Céphalothine | 0 | 0 | 03) |
| Chloramphénicol | 03) | 0 | 03) |
| Florfenicol | | - | - |
| Tétracyclines | | | |
| Tétracycline | -2) | - | - |
| Doxycycline | - | 0 یا - | - |
| Macrolides | | | |
| Erythromycine | 03) یا + | 0 | 03) |
| Clindamycine | | | |
| Josamycine | 03) | | |
| Rifampicine | - | 03) | - |
| Sulfamides et TMP | | | |
| Sulfaméthoxazole | 0 | | 03) |
| Triméthoprim (TMP) | 0 | | - |
| TMP + sulfa | 0 | 0 | 01) |

1) ممانعت کننده با غلظت پائین، بدون تأثیر با غلظت زیاد

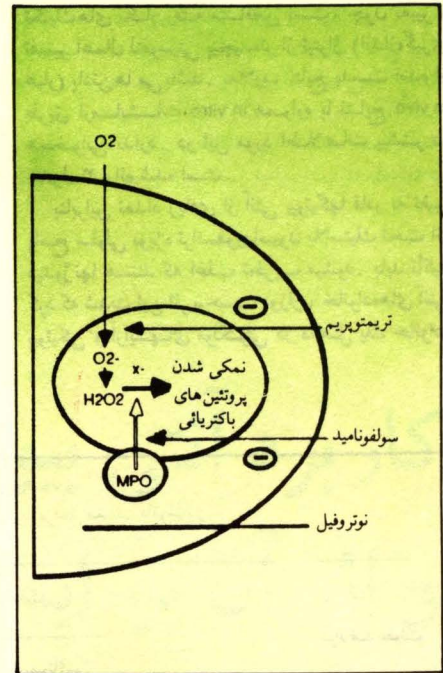
2) ممانعت کننده با غلظت پائین، بدون تأثیر با غلظت خیلی زیاد، محرک با غلظت بسیار زیاد

3) بدون تأثیر با غلظت پائین، ممانعت کننده با غلظت زیاد

خلاصه:

انتخاب يك آنتی بیوتیک نزد بیمارانی که دچار ضعف ایمنی هستند، باید به ویژگی کم و بیش مضعف ایمنی مشتقات آنتی بیوتیکی بویژه در حضور همزمان عفونت ویروسی یا درمان همزمان با گلوکوکورتیکوئیدها توجه کافی داشت. همچنین باید از تهیه واکسن ها با رقیق کننده های حاوی آنتی بیوتیک اجتناب کرد، چون این مواد می توانند واکسن های زنده ویروسی را خراب کرده و آنها را بی تاثیر نمایند.

انتخاب يك آنتی بیوتیک نزد بیمارانی که دچار ضعف ایمنی هستند، باید به ویژگی کم و بیش مضعف ایمنی مشتقات آنتی بیوتیکی بویژه در حضور همزمان عفونت ویروسی یا درمان همزمان با گلوکوکورتیکوئیدها توجه کافی داشت. همچنین باید از تهیه واکسن ها با رقیق کننده های حاوی آنتی بیوتیک اجتناب کرد، چون این مواد می توانند واکسن های زنده ویروسی را خراب کرده و آنها را بی تاثیر نمایند.



شکل ۳- ممانعت از مکانیسم های میکروب کشی وابسته به اکسیژن در نوتروفیلها توسط مواد ضد عفونت (طبق نظر Mandell و Ravidin). اکسیژن پس از احیاء تبدیل به سوپر اکسید (O2-) و این ماده نیز به نوبه خود احیا شده و بوسیله **dismutation** خودبخودی تبدیل به پراکسید هیدروژن (H2O2) می شود. در حضور H2O2، میلوپراکسیداز (MPO)، هالوژناسیون پروتئین های باکتری را که پروسه کشنده باکتریهاست کاتالیز می نماید. تریمتوپریم می تواند تولید سوپر اکسید را کاهش داده و سولفونامید نیز می تواند پس از مهار میلوپراکسیداز، تولید سوپر اکسید را کاهش دهد.

مختلف است و این امر در مورد کینولونها قابل اثبات می باشد. بعضی از مواد، بویژه ماکرولیدها و بتالاکتامین ها برعکس دارای اثرات تحریکی هستند.

نظیر آنچه که برای سنتز پادتن ها اتفاق می افتد، این اثرات برگشت پذیر هستند:

این موضوع با روش *In vivo* در خرگوش با کلرامفنیکل درمان شده مشخص گردید یعنی زمان ادامه حیات پیوند متجانس در خرگوش افزایش می یابد. پیوند در خرگوش که تحت درمان با ۰/۵ تا ۰/۶ گرم کلرامفنیکل در روز قرار گرفته ۲۶ تا ۲۸ روز ادامه می یابد درحالیکه ۶ تا ۱۳ روز بعد از قطع درمان، پیوند دفع میشود.

نتیجه:

هرچند تنها اطلاعات پراکنده ای در موارد مذکور وجود دارد که گاهی با هم متناقض هم هستند، با این حال با همین اطلاعات باید بهنگام استفاده از مواد ضد عفونت احتیاطات لازم را اعمال نمائیم. تصریح می شود که از همزمان کردن آنتی بیوتراپی و استفاده از واکسن زنده باکتریائی بایستی خودداری شود. در هنگام

جدول ۲- نحوه اثر مواد آنتی بیوتیکی روی شیمیوتاکسی نوتروفیلهاى چند هسته ای

| مواد بکار رفته | نحوه اثر |
|--|--|
| آمینوزیدها، ریفامپسین تتراسیکلین ها | مهار سنتز پروتئینی نوتروفیلهاى چند هسته ای مهار پلی مریزاسیون آکتین بوسیله <i>chelation</i> کلسیم فاگوسیت |
| آمفوتریسین B آمینوزیدها اریترومایسین | تغییرات در غشاء جلوگیری از فعالیت راه آلترناتیو کمپلمان و انهدام C3 ممانعت از بدادر شدن تحت کنترل توسط میلوپراکسیداز |

جدول ۳- اثرات آنتی بیوتیکها روی ایمنی سلولی

| نوع آنتی بیوتیک | تعداد لنفوسیت های گردش خون | (TTL) حساسیت مفرط تأخیری | وضعیت پیوند آلوز نیک | واکنش پیوند بر روی میزبان | تولید لنفوکینها |
|-----------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------|
| بتالاکتامینها | + | - | - | - | +۲ |
| تتراسیکلین | - | - | - | + | 0 |
| اکسی تتراسیکلین | - | - | - | - | - |
| مینوسیکلین | - | - | - | + | - |
| کلرامفنیکل | - | - | - | - | - |
| کلیندامایسین | - | - | - | - | - |
| کینازامایسین | - | - | - | + | + |
| نیتروفورانئوتین | - | - | - | - | - |
| تریمتوپریم | - | - | - | + | - |
| ریفامپسین | - | - | - | + | - |
| کینولونها | - | - | - | - | -۳ |
| مترونیدازول | - | - | - | - | - |
| کارباموکس | - | - | - | - | - |

(۱) تست انتقال لنفولاسی

(۲) فاکتور مجمع کنندگی لکوسیتی (LAQF)

(۳) اینترلوکین ۱ (IL-1)

منبع مورد استفاده:

Laval. A. 1989, Antibiotiques et immunité. Pro Veterinario, vol. 9 p:7