

ارتباط اعتیاد و ایدز

دکتر بهرام یغمایی^۱ پر خیده حسینی

مقدمه:

مهمترین عامل آماری که مصرف مشتقات تریاک وریدی را با عوامل بیماری‌زای خونی مثل HIV^۱ مرتبط می‌سازد عادت معتادین در استفاده از یک سرنگ مشترک است. از طرفی معتادینی که دچار بیماری ایدز می‌گردند بعنوان منبع اصلی انتقال بیماری به جنس مخالف و کودکان چه شمار می‌آیند.

متجاوز از ۲۵ درصد موارد اخیر ایدز در ایالات متحده بطور مستقیم یا غیر مستقیم مربوط به عادت معتادین در استفاده از یک سرنگ مشترک می‌باشد.

تاکنون اقدامات بهداشتی جامعه در کاهش گسترش ایدز در بین معتادین در مقایسه با سایر گروه‌های پرخطر آماری بسیار ناموفق بوده است و این درصد در حال افزایش است. به غیر از استفاده مشترک از یک سرنگ عوامل دیگری نیز به گسترش ایدز در بین معتادین کمک می‌نماید. تاثیر مشتقات تریاک خود مهمترین عامل به شمار می‌آید. مشتقات تریاک با ایجاد اختلال در قدرت دفاعی سیستم ایمنی میزبان یک منبع کاهش ایمنی اکتسابی مستقل از HIV^۱ به شمار می‌روند و موجب احتمال بروز اختلال در سیستم ایمنی و مستعد نمودن معتادین به HIV^۱ و گسترش ایدز می‌گردند.

در این مقاله علل احتمالی تغییر سیستم ایمنی توسط

مشتقات تریاک و تاثیر آنها بر روی دوره بیماری ایدز در معتادین مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مشتقات تریاک مهمترین داروهای اعتیادزای داخل وریدی به شمار می‌روند. اخیراً تزریق داخل وریدی کوکائین به علت ارزان بودن و سهولت تهیه بخصوص در بین مصرف کنندگان هروئین بوضوح افزایش یافته است.

بنابراین اکثر بحث‌ها بر روی نقش اعتیاد به مشتقات تریاک و هروئین در تغییر قدرت دفاعی سیستم ایمنی میزبان متمرکز خواهد شد.

تغییر سیستم ایمنی توسط مشتقات تریاک از جنبه تاریخی:

ثبت مشاهدات با تسلسل تاریخی که ارتباط بین مشتقات تریاک و اختلال در عمل سیستم ایمنی را بیان می‌دارد در جدول (۱) آورده شده است. اخیراً این اطلاعات توسط محققین (۲ یحیی،^۳ واتسون^{۱۹۸۷}،^۴ سابینگا و^۵ گلدشتاین^{۱۹۸۸}) ارائه شده است.

شواهد نشان می‌دهد که اعمال اکثر سلولهای ایمنی موجود در گردش خون تحت تاثیر مشتقات تریاک قرار می‌گیرند. این موضوع نظریه رنج بردن معتادین از کاهش ایمنی ناشی از مصرف داروها^۶ و نیز امکان تاثیر مشتقات تریاک بر دوره عفونت HIV^۱ را تائید می‌کند.

1-Human immunodeficiency virus

2-yahya

3-Watson

4-Sabinga

5- Goldstein

6- Drug induced immunodeficiency

بسطور مستقیم و غیر مستقیم از طریق تاثیر بر سیستم عصبی اندوکرینی بر روی سلولهای سیستم ایمنی اثر می گذارند، ناپدید می کند.

مشاهدات جدول (۱) بیانگر این است که امکان دارد هدف مشخص مشتقات تریاک همان گیرنده های و پروسی HIV1 یعنی ملکول CD4 باشد و این موضوع را که مشتقات تریاک

جدول (۱): تسلسل تاریخی گزارشات کلیدی مربوط به ارتباط مشتقات تریاک و تغییر سیستم ایمنی وایدز.

سال	مشاهده	محققین
۱۹۹۰	مورفین سبب کاهش فاگوسیتوز در محیط آزمایشگاهی و داخل بدن می گردد	Archard ارکادو همکاران
۱۹۹۸	اعتقاد به مورفین سبب تغییر شمارش گلبولهای سفید در سگهای می شود	Pierce & Plant پیرس و پلانت
۱۹۷۰	عفونت و سرطان در معنایین به هر و تین افزایش می یابد	Sapira سایپرا و همکاران
۱۹۷۲	صدمات سینوزیک در لئوسینهای معنایین به هر و تین افزایش می یابد.	Falek فالک و همکاران
۱۹۷۴	در معنایین به هر و تین، کاهش مینوزیز و افزایش میزان ایمینو گلوبولین مشاهده می شود.	Brown بران و همکاران
۱۹۷۹	مورفین سبب کاهش تشکیل روزت E و سبب لئوسینهای T در محیط آزمایشگاهی با متد متداول و قابل برگشت نالوکسن می گردد	Wybran ویبران و همکاران
۱۹۸۰	معنایین به هر و تین کاهش قابل برگشت تشکیل روزت E و سبب لئوسینهای T را که ناشی از نالوکسن است نشان می دهند.	Mc Donough مک دونالد و همکاران
۱۹۸۰	فاگوسیت هاداری گیرنده های مشتقات تریاک هستند.	Lopker لوپکر و همکاران
۱۹۸۰	مورفین تزریق شده به موشهای آزمایشگاهی سبب اختلال در عمل سیستم ایمنی می گردد	Gungor گونگور و همکاران
۱۹۸۳	معنایین به هر و تین گروه پر خطری برای ایدز به شمار می روند.	Wormser ورمسرو همکاران
۱۹۸۳	موشهایی که مورفین به آنها تزریق می شود بیشتر مستعد عفونت و سرطان هستند.	Tubaro توبارو و همکاران
۱۹۸۴	استرس ناشی از مشتقات تریاک موجب کاهش عمل NK (کشنده طبیعی) می گردد.	Shavit شاویت و همکاران
۱۹۸۵	مهار جایجایی جزئی گیرنده به عنوان علنی جهت تاثیرات مشتقات تریاک بر روی گیرنده های HIV1 توصیف شده است.	Donahoe دونا هو و همکاران
۱۹۸۵	نسبت Th/TS در معنایین به هر و تین در غیاب HIV کاهش می یابد.	Des Jarlais دزچارلیز و همکاران
۱۹۸۶	مورفین موجب تغییر CD2, CD4, CD8 و در محیط آزمایشگاهی می گردد	دونا هو و همکاران
۱۹۸۷	سلولهای T خالص شده انسان دارای جایگاههای اتصال با مشتقات تریاک هستند	Madden مادن و همکاران

میزبان در مقابل عفونت با HIV1 یا محدود نگاه داشتن عفونت متعاقب آن وجود ندارد. شواهدی موجود است که نشان می دهد مشتقات تریاک عمل سلولهای T و B، ماکرو-

اثرات عمومی مشتقات تریاک بر سیستم ایمنی و نقش آنها در ایدز: درک واضحی از نقش سیستم ایمنی در حمایت از

اعتیاد به مورفین در قابلیت ایزوله کردن SIV/SMM از خون میمونهای عفونی شده تغییری ایجاد نمی کند، مگر آنکه حیوان توسط تریاک مشتقات تریاک دچار استرس گردد. اطلاعات بدست آمده از روش دوم بیانگر آن است که ایمنی با واسطه سلولی در میمونهای معتاد در مقایسه با گروه کنترل دچار تغییر گشته و تعداد و درصد سلولهای آ، پاسخ لنفوسیتها فعالیت NK که پارامترهای اصلی هستند تحت تاثیر قرار می گیرند.

الف: تغییر گیرنده CD4 و ویروس ایدز توسط مشتقات تریاک در داخل بدن و محیط آزمایشگاهی:

در سال ۱۹۸۰ مک دوناک و همکاران گزارش نمودند که معتادین به هرئین مشخصاً دارای کاهش میزان سلولهای T هستند که در محیط توسط نالوکسن قابل برگشت است. این مشاهدات نشانگر این بود که معتادین به هرئین همچنین در غیاب عفونت به HIV1 در نسبت لنفوسیت های T کم کنند و T باز دارند. کاهش مشخصی را نشان می دهند (دوناهو و همکاران ۱۹۸۷)، کشف فوق یافته دز چارلز و همکاران ۱۹۸۵ را تایید نمود. جالب توجه این است که معتادینی که در نسبت Th/Ts آنها کاهش بود نمی آید افزایش درصد سلولهای Th در گردش خون آنها که نشانه طول اعتیاد آنها می باشد ظاهر می گردد.

برای اثبات بهتر ارتباط این اطلاعات در داخل بدن که بیانگر اثرات مشتقات تریاک بر روی اعمال سلولهای T می باشد و تشخیص مکانیسم احتمالی آن، تاثیرات آزمایشگاهی مورفین بر روی تشکیل روزت E و بروز مارکرهای آنتی - ژنیک لنفوسیت های Th ملکولهای CD4 و TS ملکولهای CD8 و همینطور CD2 مورد پژوهش قرار گرفت.

قابل ذکر است که اپی تاپ Leu3a نیز دیک به مکان NH2 انتهای ملکول CD4 روی خارجی ترین بخش غش سلول که برجسته است و مسئول اتصال HIV1 می باشد قرار دارد (شکل ۱). بنابراین تصور می شود هرگونه تعدیل Leu3a

فاژها، سلولهای پلی مورفونوکلئیک و سلولهای کشنده طبیعی NK را تغییر می دهند. ولی چگونگی اینگونه اثرات بر روی مستعد نمودن معتادین به عفونت HIV1 و گسترش ایدز مشخص نمی باشد. امکان وجود یک استثنا در این تردید عمومی درباره اینکه مشتقات تریاک ظاهر گیرنده ویروس HIV1 یعنی مولکول CD4 را تغییر می دهند وجود دارد، جزئیات این استثنا بعداً بطور مفصل شرح داده خواهد شد.

روش مناسب جهت توصیف ارتباط بین اثرات عمومی سیستم ایمنی معتادین به مشتقات تریاک و ایدز، استفاده از مدل های حیوانات آزمایشگاهی می باشد. تحقیقات با مویشها (توبارو و همکاران ۱۹۸۳) نشان داده است که مورفین حیوان را در مقابل عفونت با کتریابی و تو مو را مستعد می نماید.

به منظوریه حداکثر رساندن تشابه مدل حیوانی به شرایط ایدز انسانی میمون رزوس انتخاب می گردد. بدون تردید یک میمون از نظر تکامل نژادی به شرایط انسان بسیار نزدیک است، خصوصاً آنکه میمونها و انسان در مقابل اغلب ویروسهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مستعد هستند.

برای استفاده از میمون جهت اثبات اثرات مورفین بر روی سیستم ایمنی میمون را در معرض یک نمونه استاندارد از مواد اعتیاد قرار می دهند و متعاقب آن، میزان حساسیت او را به عفونت، توسط سوش M-9 از ویروس Simian تضعیف کننده ایمنی که از میمون های سبزرنگ مانگابی SIV/SMM ایزوله می شود تعیین می نمایند. دوروش آزمایشگاهی مجزا انجام شده است:

۱- بررسی مستقیم قدرت بیماری زا یی SIV/SMM در حیواناتی که بطور همزمان به مورفین معتاد شده اند.

۲- بررسی اثرات طولانی اعتیاد به مورفین بر روی سیستم ایمنی قبل از آزمایش حیوانات برای میزان پذیرش آنها به SIV/SMM.

اطلاعات مقدماتی حاصله از اولین روش نشان می دهد که

1- Rhesus Monkey

2- Cell mediated immunity

در مورد آنها بحث شد. هماهنگ باشد (دز چارلز و همکاران ۱۹۸۵، دوناهو و همکاران ۱۹۸۷) که معتادین به هروئین متناوباً "میزانی از افزایش سلولهای Th گردش خون را نشان می دهند. بدین طریق می توان انتظار داشت اعتیاد مزمن که منجر به افزایش Th می گردد امکان عفونت به HIV1 را نیز افزایش دهد.

ب: اثرات مشتقات تریاک بر قدرت دفاعی سیستم ایمنی:

به نظر می رسد مشتقات تریاک بر میزان پذیرش بدن بر عفونت HIV1 و ابیدز علاوه بر آنچه که در قسمتهای فوق بیان شد به طریق غیر مستقیم نیز تاثیر بگذارد راه غیر مستقیم کاهش عکس العمل های ایمنی بدن اختلال در سیستم اندوکرینی می باشد. این راه، تاثیر بر روی تولید و پاسخ به پپتیدها و هورمونهایی است که توسط لکوسیت های متصل به اجزای مشتقات تریاک که در داخل بدن ترشح می گردند مثل

می تواند در عفونت زایی HIV1 توسط ایجاد تغییر مستقیم در ظاهر گیرنده ویروس دخالت کند. از آنجایی که اطلاعات آزمایشگاهی بیانگر این موضوع است که یکی از اثرات دراز مدت (ساعتها و روزها) مشتقات تریاک کاهش بروز CD4 است (پوپو و همکاران ۱۹۸۵)، این تصور که اینگونه تاثيرات می تواند تغییرات عفونی ناشی از HIV1 در سلولهای Th در داخل بدن را کاهش دهند منطقی به نظر می رسد. به هر حال مطالعاتی که در آنها از آنتی بادی های مونوکلنال جهت مسدود کردن قدرت عفونت زایی HIV1 بر روی Th استفاده می شود نشان دادند که عدم وجود گیرنده مشخص مانند CD4 علتی ناکافی برای کاهش عفونت زایی HIV1 می باشد. (و برویس ۱۹۸۸).

امکان دارد عامل دیگر تغییر نظاهرات CD4، مکانیسمهای بازتاب تاثيرات مورفین باشد که میزان Th گردش خون را کنترل می کند. اینگونه تاثيرات می تواند با اطلاعاتی که قبلاً

شکل (۱): اثرات مشتقات تریاک و HIV1 بر روی شبکه درون سیستمی که سیستمهای ایمنی و عصبی را به هم مربوط می سازد.

تذکر: مشتقات تریاک و سایر دارو‌هایی که مورد سوء استفاده قرار می‌گیرند، تغییرکننده‌های خارجی این شبکه به شمار می‌روند. این داروها و مواد مشابه آنها که در درون بدن ترشح می‌شوند و هورمون‌هایی که توسط آنها تحت تاثیر واقع می‌گردند همراه با هم جهت برقراری ثبات عکس‌العمل سیستم‌های مختلف فیزیولوژیک در شبکه عمل می‌نمایند.

غشای پلاسمایی سلول‌های تحت تاثیر متداولترین محل تمرکز این تاثیرات می‌باشد. در اینجا آنها نظاهرات ملکول‌های گیرنده‌های سطحی مربوط به اعمال رفتاری و ایمنیولوژیکی را تغییر می‌نمایند. همانظوری که در شکل سلول T مشخص شده است این تغییر، درون غشای از طریق تغییرات متقابل و همچنین اثرات یکپه‌های ثانوی به وقوع می‌پیوندد (دقت نماید که سلول T به عنوان پیشساز +CD4، +CD8 و سلول‌های T در گردش به شمار آمده است). از آنجایی که مولکول CD4 گیرنده ویروس HIV1، و در ضمن یک جز کلیدی در تنظیم واکنش سیستم ایمنی است تغییر آن در اعتیاد برای قدرت دفاعی سیستم ایمنی معتادین و مستعد بودن آنها به بیماری ایدز ضروری می‌باشد. بر اساس موضوع این شبکه هرگونه آشفتگی در این سیستم شامل محرک‌های روانی امکان‌دار در بر روی نظاهرات CD4، عمل سیستم ایمنی و میزان پذیرش به HIV1 و عوارض ناشی از آن تاثیر بگذارد.

معتاد را به طرق مختلف تحت تاثیر قرار می‌دهند. مکانیسم ارتباط متقابل سیستم ایمنی و سایر ارگان‌های بدن با مشتقات تریاک و HIV1 بطور خلاصه در شکل نشان داده شده است، از آنجاییکه هر دو مشتقات تریاک و HIV1 مستقیماً بر سیستم ایمنی اندوکرینی و عصبی اندوکرینی تاثیر می‌گذارند و این سیستم‌ها در ارتباط با سایر ارگان‌ها می‌باشند. درباره نقش مشتقات تریاک در ایدز احتمال قابل درکی بوجود می‌آید. پیچیدگی این موضوع توسط ارتباط احتمالی بین محیط آزمایشگاهی و مطالعه بر روی حیوانات، اعتیاد در انسان و اختصاصی بودن پاتوژن HIV1 که تعیین‌کننده‌هایی در میزان پذیرش بدن میزبان به ایدز می‌باشد افزایش می‌یابد. بی‌تردید تفاوت‌های ذاتی و درون فردی نیز تعیین‌کننده پاسخ میزبان به پاتوژنها و دارو‌ها می‌باشند. با وجودیکه سایر عوامل محیطی بازدارنده در شبکه درون سیستمی توسط اعتیاد تشدید می‌شود. (شکل ۱). و با توجه به پیچیدگی روابط درون سیستمی هنوز هم می‌توان تعدادی وجوه مشترک برای درک بهتر ارتباط داروها و ایدز پیدا کرد و راهنمایی را جهت تحقیقات آینده فراهم ساخت. این خود سلول‌های سیستم ایمنی هستند که بسیار مرتبط به این قضیه

آنکفالین‌هایی که از سیستم ایمنی ترشح شده و اندورفین‌ها و سایر مواد مشابه با هورمون‌های کلاسیک سیستم عصبی اندوکرینی که توسط سلول‌های T و سایر لکوسیت‌ها ترشح می‌شوند (وبر).

با توجه به امکان اثرات غیر مستقیم سیستم عصبی اندوکرینی، احتمالاً مطالعات شایع و همکاران ۱۹۸۴ بهترین تصور را از تاثیرات ناشی ایمنی معتادین به هروئین که به میزان زیادی توسط اثرات مشتقات تریاک بر روی سیستم عصبی اندوکرینی مرکزی مدیاتور می‌گردد ارائه می‌دهد. مطالعه ذکر شده نشان داد که فعالیت NK طحال در موش‌های آزمایشگاهی توسط نوعی استرس ناشی از شوک قابل برگشت نالوکسن کاهش می‌یابد اما توسط نوع غیر قابل برگشت امکان پذیر نیست. شایع و همکاران ۱۹۸۶ نشان دادند که فعالیت NK بعد از تزریق داخل مغزی و سیستمیک مورفین به موش‌های آزمایشگاهی نیز کاهش می‌یابد اما با تزریق منظم شبه مورفین‌ها که قادر به عبور از سد خون-مغز نمی‌باشد انجام پذیر نیست.

بحث:

مشتقات تریاک قدرت دفاعی سیستم ایمنی در انسان

می باشند. در تجزیه و تحلیل نهایی، پاسخ این سلولها در مسئله اعتیاد، تصمیم گیرنده در مورد قدرت دفاعی سیستم ایمنی است. بنابراین مانیا داریم که بدانیم چگونه داروها، این سلولها را چه بطور مستقیم و غیر مستقیم از طریق مسیرهای مشخص شده در شکل ۱ تحت تاثیر قرار می دهند. همانطوریکه مشاهده می شود مشتقات تریاک و سایر دارو-هایی که مورد استفاده قرار می گیرند (کوکائین و الکل) دارای توانایی ایجاد تغییر در ملکولهای سطحی غشاسلولهای T می باشند (دوناهو و همکاران ۱۹۸۶) گرچه این اثرات در بین داروها متداول است اما علل آن متفاوت می باشد. در مورد مشتقات تریاک اینطور تصور می شود که اثرات ناشی از آنها از طریق تاثیرات متقابل گیرنده لیگاند مدیاتور می شود. آیا این سلول T است که مستقیماً با مشتقات تریاک یا برخی هورمون-های مترشحه از سایر جایگاههای سیستمیک و مرکزی ناشی از تحریک گیرنده مشتقات تریاک، وارد واکنش می شود؟ به عنوان مثالی دیگر، در مورد الکل علت تغییر مولکولهای سطحی ظاهراً "مربوط" به تغییرات اساسی سیالیت غشا است که همانطوریکه در شکل ۱ مشخص شده است فعالیت گیرنده رادر غشاسلول T و سلولهای که در شبکه درون

سیستمی با آن ارتباط دارند تحت تاثیر قرار می دهد (مادن و همکاران ۱۹۸۴، دوناهو و همکاران ۱۹۸۶) در مورد کوکائین امکان دارد اثر کلیدی مربوط به خواص هوشبری آن یعنی بلوک کردن کانال سدیم باشد که می تواند تظاهرات گیرنده سطحی رادر درون شبکه به طرق مختلف تغییر دهد (دوناهو و همکاران ۱۹۸۶). مهمتر از همه اینکه به نظر می رسد محرکهای محیطی می توانند بطرفی مشابه با داروها بر روی این شرایط تاثیر بگذارند زیرا که، نتیجه داخلی دخالت عوامل استرس زاتولید مواد مشابه با داروها در بدن یا مواد ناشی از عکس العمل های درونی به آنها می باشد. نکته مهم اینکه با تغییر در ظاهر گیرنده که تمامی داروهای مخدر به عنوان مقلد پپتیدها و هورمونها انجام می دهند، رفتار سلولهای تحت تاثیر، تغییر خواهد کرد. این همان تشابه مهمی است که از شکل ۱ باید استنتاج گردد: تغییر گیرنده به تغییر رفتاری منجر خواهد گشت از آنجاییکه ویروسهای ایدز و مواد مخدر تا حدی در تغییرات مولکول تنظیم کننده ایمنی یعنی CD4 بطور مشابه مداخله می کنند این عوامل در حلقه های زنجیر ناگسستی معمایی ایدز به هم مربوط می شوند.

REFERENCES:

- 1- Archad C, Benard H, and Gagneux C, Action de la morphine sur les proprietes leucocytaires: Leuka-diagnostic du morphinisme, Bull Mem Soc Med Hosp Paris, 28:958-966, 1909.
- 2- Brown S W, Stimmel B, Taub R N, Kochwa S, and Rosenfield R. E, Immunological dysfunction in heroin addicts, Arch Intern Med, 134: 1001-1006, 1974.
- 3- Des Jarlais D C, Friedman S R, and Hopkins W, Risk reduction for the acquired immunodeficiency disease syndrome among intravenous drug users, Ann intern Med, 103:755-759, 1985.
- 4- Donahoe R M, Madden J J, Hollingsworth F shafer D, and falek A, Morphine depression of T- cell E-rosetting: Definition of the process, Fed proc, 44: 95-99, 1985.
- 5- Donahoe R M, Nicholson J K A, Madden J J, Donahoe F, shafer D, A Gordon D, Bokos P, and falek A, coordinate and independent effects of heroin, cocaine and alcohol abuse on T- cell E-rosette and antigenic marker expression, clin immunol immunopathol, 41: 254-264, 1986.
- 6- Donahoe R M, Bueso Ramos, Donahoe F, Madden J J, Falek A, Nicholson J K A, and Bokos P, Mechanistic implications of findings that opiates and other drugs of abuse moderate T- cell surface receptors and antigenic markers, Ann Ny Acad Sci, 496: 711-721 1987.
- 7- Falck A, Jordan R B, King B S, Arnold P J, and skelton W D, Human chromosomes and opiates, Arch

Gen psychiatry, 27:511-515, 1972.

8- Gungor M, Cenc E, Sagduyu H, Eroglu L, and Koyuncloglu H, Effect of chronic administration of morphine on primary immuneresponse in mice, *Experientia*, 36:1309- 1310 ,1980.

9- Lopker A L, Abood G, Hoss W, and Lionetti F J, Stereospecific muscarinic acetylcholine and opiate receptors in human phagocytic leukocytes, *Biochem pharmacol*, 29: 1361-1367, 1980.

10- Madden J J, Donahoe R M, Smith I E, Martinson D E, Mosswells S, Klein L, and falek A, Increased rate of E-rosette formation by T-lymphocytes of pregnant women who drink alcohol, *clin immunol ummunopathol*, 36: 67-79, 1984.

11- Madden J J, Donahoe R M, Zwemer- Collins J, shafer D A, and falek A, Binding of naloxone to human T lymphocytes, *Biochem pharmacol*, 36(23): 4103-4109, 1987.

12- Mcdonough R J, Madden J J, falek A, shafer D A, Pline M, Gordon D, Bokos P, Kuehnle J C, and mendelson J, Alteratoin of T and null lymphocyte frequencies in the peripheral blood of human opiate addicts: in vivo evidence of opiate receptor sites on T lymphocytes, *J immunol*, 125: 2539-2543, 1980.

13- pierce I H , and plant O H, Stucies in chronic morphine poisoning in dogs, II. Changes in blood cells and hemoglobin during drug addiction and withdrawal, *J Pharmacol Exp ther*, 33: 359- 370,1928.

14- Puppo F, corsini G, Mangini P, Bottaro L, and Barreca T, influence of B- endorphin on phytohemagglutinin- induced lymphocyte proliferation and on the expression of mononuclear cell surface antigens in vitro, *immunopharmacology*, 10:119-125, 1985.

15- Sabinga N E S, and Goldstein A, Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system, *Ann Rev immunol*, 6:219-249 1988.

16- Sapira J D, Ball J C, and penn H, Causes of death among institutionalized narcotic addicts, *J chronic Dis*, 22: 733- 742,1970.

17- Shavit Y, Lewis J W, Terman G W, Gale R P, and Liebeskind J C, Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity, *Science*, 223:188-190, 1984.

18- Shavit Y, Depaulis A, Martin F A, Terman G W, Pechnick R N, Zane C J, Gale R P, and Liebeskind J C, Involvement of brain opiate receptors in the immune-suppressive effect of morphine, *proc Natl Acal sci USA*, 83: 7114-7117, 1986.

19- Tubaro E, Borelli G, Croce C, Cavallo G, and Santiangeli G, Effect of morphine on resistance to infection, *J infect Dis*, 148: 656-666, 1983.

20- Weber J N, and weiss R A, HIV Infection: The cellular picture, *Sci Am*, 259(4): 101-109, 1988.

21- Wormser G P, Krupp L B, Hanrahan J P, Gavis G, Spira T J, and Cunningham-Rundles S, Acquired immunodeficiency syndrome in male prisoners, *Ann interm Med*, 98: 297-303, 1983.

22- Wybran J, Appelbloom T, Famaey J P, and Govaerts A, suggestive evidence for receptors for and methionine- enkephalin on normal human T-lymphocytes, *J immunol*, 123: 1068-1070 1979.

23- Yahya M D, and watson R R, immunomodulation by morphine and marijuana, *life Sci*, 41: 2503-2510, 1987.