

تحریرک و تنظیم دستگاہ ایمنی در درمان بیماری روماتوئید

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۶، صفحه ۴۸، ۱۳۵۷

دکتر فریدون دواجی - دکتر مسعود جلیلی - دکتر امیر شفیعی زاده* دکتر رضا مقتدر**

Suppressor باشد که معمولاً عامل مهار لئفوسیت‌های B میباشند.

پادتن سازی که زیر نظر لئفوسیت‌های B است بدین ترتیب از کنترل خارج شده و بیماری خود ایمنی (Auto-immune) بوجود میآید. البته میتوان اختلال‌های ایمنی این بیماری را بصورت دیگری توجیه کرد، مثلاً بعلت اختلال سلولهای T عامل مجهول بیماری که میتواند ویروس یا میکرواورگانسم دیگر باشد بخوبی شناسائی و دفع نمیشود. پادتن‌های ناقصی که برای دفع عامل فوق بکار میروند بعلت ازدیاد تعدادشان خود بصورت پادزهر درآمده و باعث ساختن پادتن که همان عامل روماتوئید باشد، میشوند.

چنانچه تصور کنیم که فرضیه‌های بالا صحیح بوده و بتوان بوسیله‌ای اختلال دستگاہ ایمنی را برطرف کرد، میتوان انتظار درمان صحیح‌تری را برای بیماری روماتوئید داشت. لوامیزول (Levamisole) که با نام Ketrax در ایران عرضه میشود، داروی ضد کرم بسیار مؤثر است که بجز خاصیت ضد انگلی، خواص دیگری از جمله تحریرک دستگاہ ایمنی تأخیری بصورت تحریرک بیگانه خواری (فاگوسیتوز) (۸) و تحریرک شیمیائی گلبولهای سفید (Chemotaxis) دارد. در سه سال اخیر لوامیزول را در درمان بیماریهای خود ایمنی مخصوصاً بیماری روماتوئید و درمان

علت بیماری روماتوئید هنوز مجهول است، ولی در بیماری‌های آن اختلال‌های ایمنی مختلفی سهم هستند که مهمترین آنها اختلال‌های ایمنی سرمی (Immunité humorale) و ایمنی تأخیری یا سلولی (Immunité retardé, Cellulaire) میباشد. مشخص‌ترین نشانه اختلال دستگاہ ایمنی سرمی در این بیماری وجود عامل روماتوئید در خون و مایع مفصلی بیماران است که یک پادتن برضد ایمونوگلوبولین G (IgG) میباشد. عامل روماتوئید معمولاً از رسته ایمونوگلوبولین M (IgM) میباشد ولی در سالهای اخیر عامل روماتوئید از رسته IgG و IgA را نیز پیدا کرده‌اند. اختلال‌های دستگاہ ایمنی تأخیری یا ایمنی سلولی را میتوان با شکل مختلف در این بیماری نمایان ساخت، مانند اختلال آزمون‌های پوست، یا کم شدن تعداد لئفوسیت‌های T (Migratory Inhibitory Factor (MIF) به IgG. بنظر میرسد که در این بیماری بعلت یک عامل مجهول تعادل بین دستگاہ ایمنی تأخیری و ایمنی سرمی بهم میخورد بطوریکه اولی ضعیف شده و دومی بصورت غیر طبیعی فعال میشود که در نتیجه باعث بوجود آمدن پادتن‌های خود بخودی (Auto-anticorps) میگردد. این ضعف دستگاہ ایمنی تأخیری میتواند شامل تضعیف سلولهای T مخصوصاً سلولهای

* دانشکده پزشکی داریوش کبیر سابق - دانشگاه تهران.

** دانشکده پزشکی دانشگاه ملی - تهران.

*** کشت حساس شده نسبت به یک پدگن، تحت شرایط خاصی ایجاد عامل ممانعت کننده مهاجرت ماکروفاژها و لئفوسیت‌ها را مینماید.

مرحله اول فقط ۱۰ بیمار برای این آزمایش در نظر گرفته شد که چون نتایج رضایت بخش بود بیماران دیگر نیز اضافه شدند. تمام بیماران از نظر طبقه بندی انجمن روماتولوژی ایالات متحده آمریکا (American Rheumatism Association) از نوع کلاسیک و اکثراً از نوع پیشرفته بوده که تحت درمان با داروهای کورتیکواستروئید، ضد مالاریا، طلا، پنی سیلایم یا داروهای تضعیف سیستم ایمنی (ایمونودپرسور) بودند، معهذا بیمارانشان فعال و پیشرفته بود. درموقع شروع درمان بالوامیزول داروهای فوق قطع شدند بجز در بیمارانیکه تحت درمان با کورتیکواستروئید بودند که بتدریج دارو تقلیل پیدا کرد. داروهای کمکی (آسپیرین یا ضدالتهابهای غیر استروئیدی) در بیماران ادامه یافت و به نسبت بهبود آنها بتدریج از تعدادشان کاسته و در بعضی از بیماران بکلی قطع شد. پارامترهای زیر در تمام بیماران در زمانهای معین کنترل گردید:

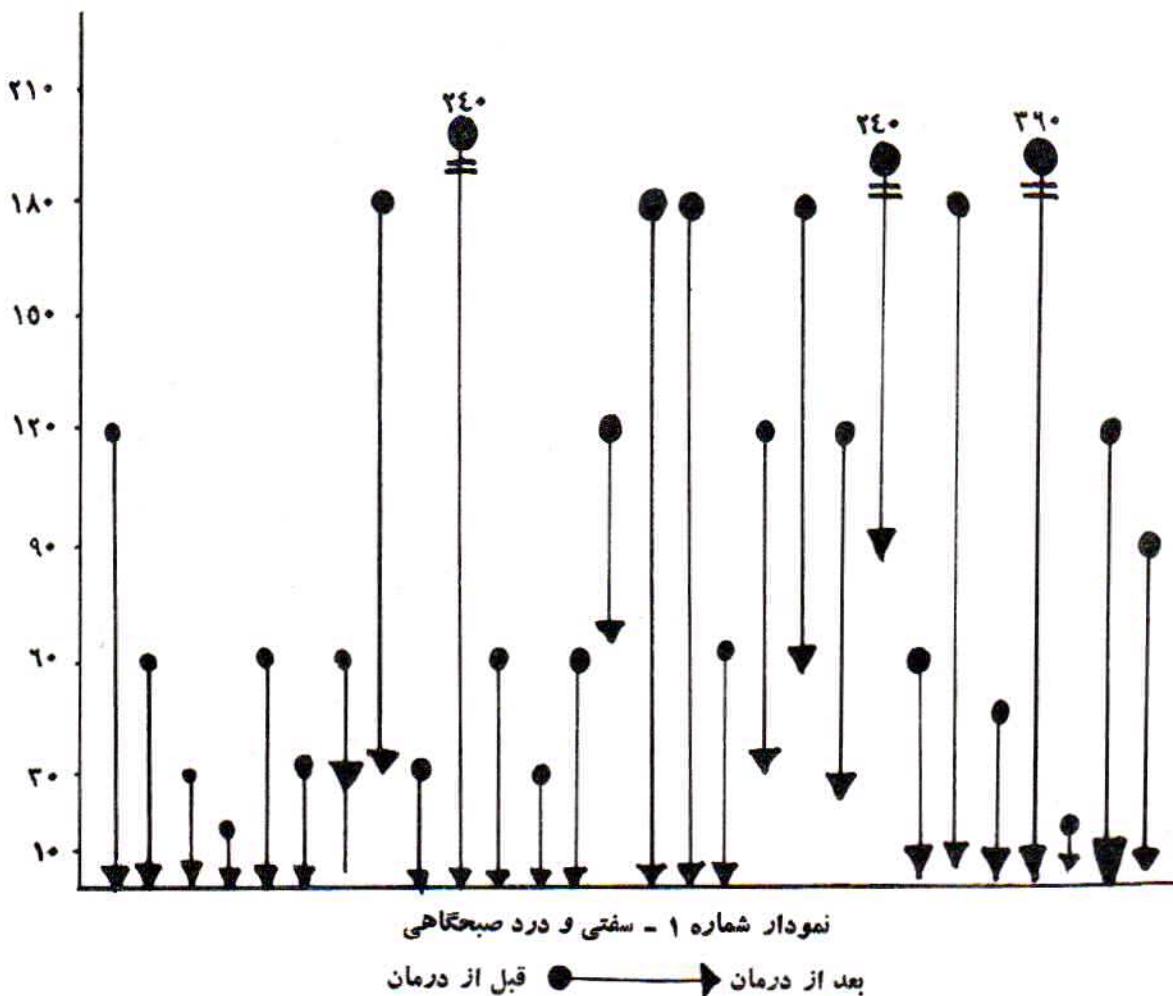
۱- سفتی صبحگاهی (Derouillage Matinal)

سرطانها تجربه نموده اند (۱-۲-۳-۵-۷-۹-۱۲-۱۳-۱۵-۱۷-۱۸-۱۹-۲۰-۲۲-۲۳-۲۴-۲۷-۲۹). بنظر میرسد که لوامیزول با تحریک دستگاه ایمنی تأخیری یا بهتر گفته شود با تنظیم دستگاه فوق، فعل و انفعالات ایمنی بیماری را در مرحله اول از بین برده و باعث خاموشی آن میشود.

در پی تجربیات Bach و همکارانش (۲)، Carson-Dick (۵) Leca (۷) De-Cree و همکارانش (۱۴) Mc Gill (۱۷) Schuermans (۲۲) و Veys (۲۷) که تأثیر جذب این دارو را در بیمار روماتوئید نشان داده بودند گروه ما نیز از سال ۱۳۵۵ بنوبه خود بتجربه درباره آن دستزد و نتایجی که در زیر معرفی میشوند حاصل تجربه با این دارو در ۳۰ بیمار مبتلا به بیماری روماتوئید میباشد.

وسائل و روش تحقیق:

همانطور که گفته شد تعداد بیماران ۳۰ تن میباشد، البته در



تعیین مقدار لوامیزول (Dosage):

در ۳ ماه اول درمان، بیماران روزی ۱۲۰ میلی گرم لوامیزول (۳ قرص Ketrax) در ۳ وعده همراه با غذا مصرف میکردند. پس از آن روزی ۱۲۰ میلی گرم ۳ روز متوالی در هفته بمدت ۳ تا ۶ ماه تجویز شد

نتایج :

از ۳۰ بیمار تحت درمان فقط ۲ تن بعلت عوارض جانبی شدید دارو مجبور بقطع درمان شدند. شش بیمار مرد و بقیه زن بودند، سن بیماران بین ۱۴ تا ۶۱ سال بود (متوسط سن ۳۷/۵ سال). تمام بیماران بجزیک تن در موقع شروع درمان بیش از یکسال از تاریخ شروع بیماریشان گذشته بود، متوسط دوره بیماری در این گروه هنگام شروع درمان ۶ سال و ۸ ماه بود.

تأثیر درمان روی سفتی و درد صبحگاهی (نمودار ۱):

قبل از درمان سفتی و درد صبحگاهی ۱۳ بیمار بین ۲-۴ ساعت، در ۸ بیمار بین ۱-۲ ساعت و در ۷ بیمار کمتر از یکساعت بود. بعد از درمان در ۱۶ بیمار درد و سفتی صبحگاهی بکلی از بین رفت. در ۴ بیمار کمتر از ۱۰ دقیقه و در ۵ بیمار بین ۱۰-۳۰ دقیقه شد. میانگین درد صبحگاهی که قبل از درمان ۱۰۹ دقیقه بود بعد از درمان به ۱۳ دقیقه کاهش یافت.

۲- تعداد مفاصل متورم: برای سهولت محاسبه تعداد مفاصل متورم، بهر مفصل متورم يك نمره داده شد بجز دست و پا، مچ دست و پا که به هر کدام يك نمره داده شد بی آنکه بتعداد مفاصل متورم دیگر آنها توجهی شود.

۳- سرعت رسوب گلبولهای قرمز.

۴- جستجوی عامل روماتوئید لاتکس به روش Semie Quantitative

۵- اندازه گیری مقدار هموگلوبین خون.

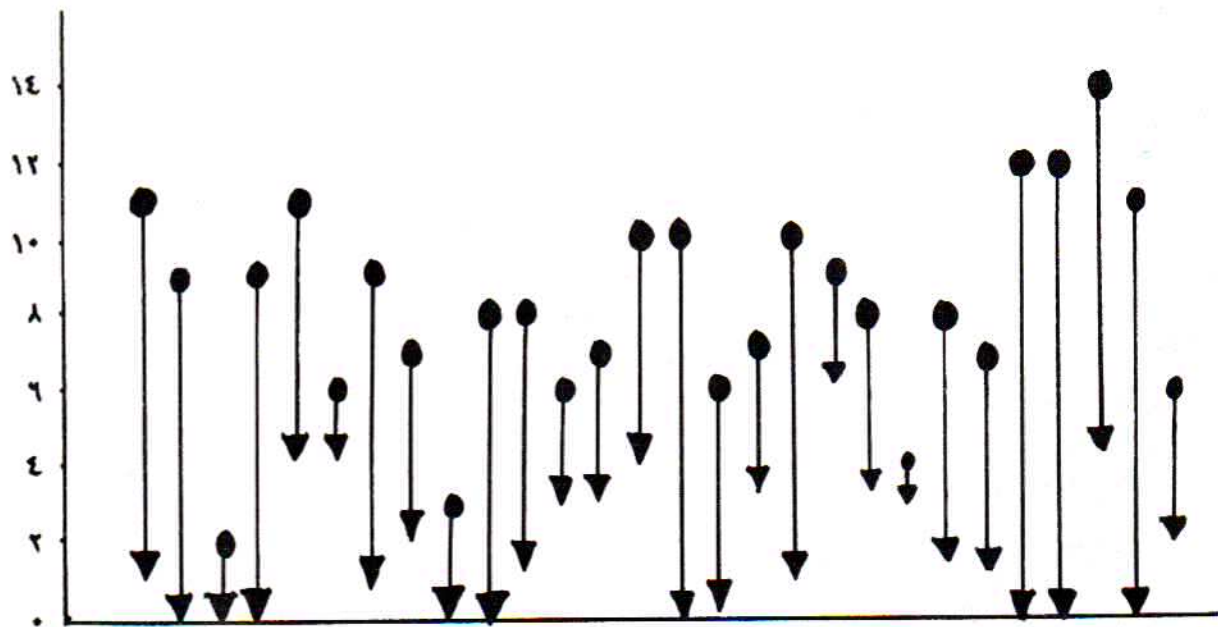
۶- فرمول شمارش خون برای جستجوی کاهش گلبولهای سفید احتمالی.

۷- آزمونهای کبد و کلیه برای جستجوی احتمالی ضایعات دارویی.

۸- کم شدن مقدار کورتیکواستروئید در بیمارانیکه وابستگی باین ترکیبات (Corticodependant) دارند وهمچنین کم شدن تعداد داروهای کمکی.

دسته اول بیماران بمدت يك ماه در بیمارستان بستری شدند و همه روزه کنترل بالینی و هر هفته کنترل بیولوژیکی انجام میگردد.

بعد از ماه اول هر ماه یکبار جهت کنترل بالینی و بیولوژیکی مراجعه میکردند. در بیماران بعدی از روز اول کنترل های بالینی و بیولوژیکی هر ماه یکبار تعیین گردید بجز در موارد نادری که برای بیمار مسأله ای بروز میکرد مثل سرماخوردگی، تب و لرز، ضایعات پوستی وغیره که زودتر کنترل میشدند.



نمودار شماره ۳ - تعداد مفاصل متورم
 ● قبل از درمان → بعد از درمان

تأثیر درمان در تعداد مفاصل متورم (نمودار ۳):

کم شدن تورم یک مفصل بعد از درمان بعنوان نتیجه خوب در محاسبات زیر نیامده است ، در اینجا از قانون همه یا هیچ استفاده شده و تا وقتی که مفصلی کاملاً بدون تورم نشده باشد نمره‌ای از مجموع مفاصل متورم کم نگردیده است. از طرف دیگر چون در این مطالعه فقط از بیماریهای خیلی پیشرفته استفاده شده ، مفاصلی که به علت ضایعات قدیمی غضروفی و استخوانی دچار محدودیت حرکتی یا درد مکانیکی بودند در این محاسبه نیامده است .

قبل از درمان ۲۵ بیمار از مجموع بیماران جمع مفاصل متورمشان بین ۶-۱۴ بود . بعد از درمان فقط در یک بیمار جمع مفاصل متورم تغییری نکرد . در ۵ بیمار تعداد مفاصل متورم کم شد ولی چشمگیر نبود . در ۴ بیمار کاهش بیش از ۳۰ درصد پیدا کرد. در صورتیکه در ۲ بیمار این کاهش بیش از ۵۰ درصد و در ۶ بیمار بیش از ۷۵ درصد بود و بالاخره در ۱۰ بیمار کلیه مفاصل متورم از بین رفتند. میانگین مفاصل متورم از ۸/۲ قبل از درمان

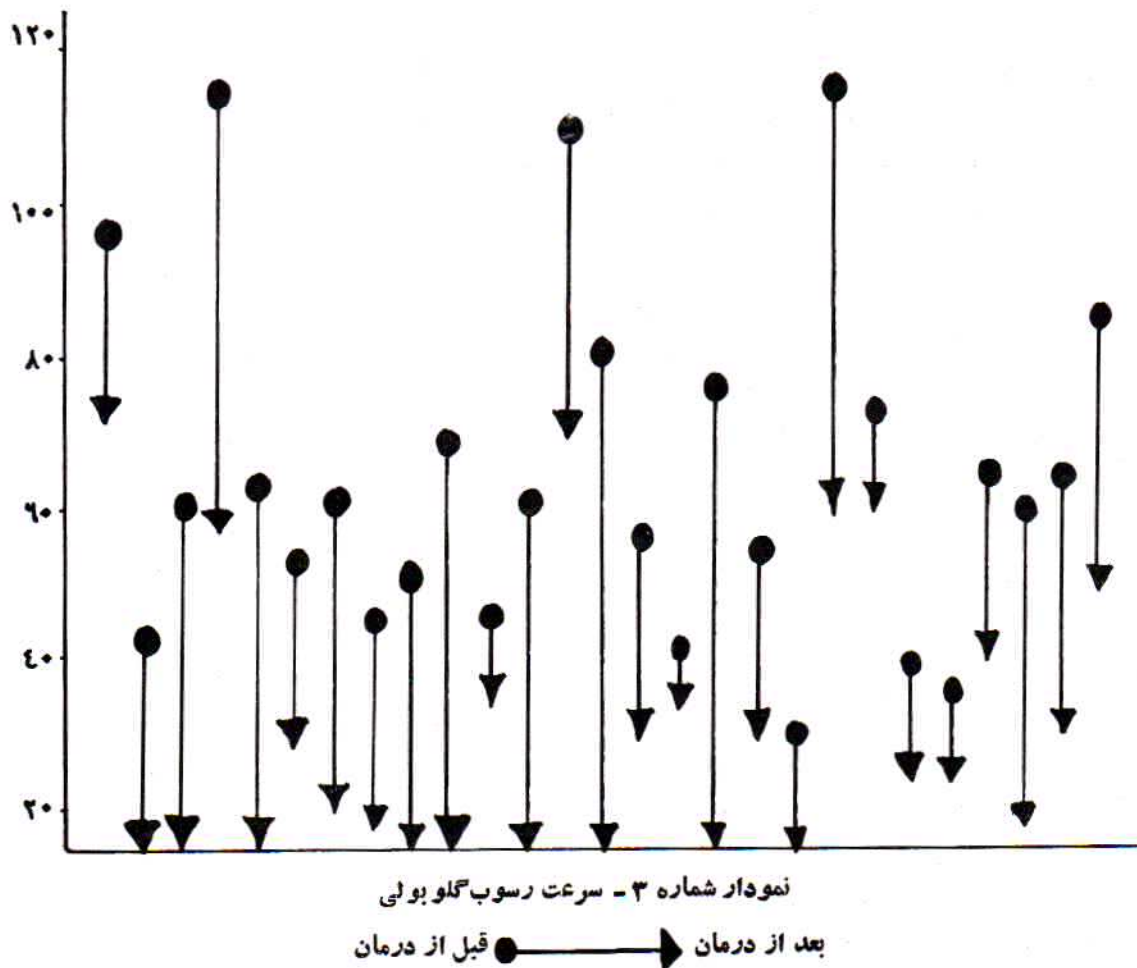
به ۱/۷ بعد از درمان تقلیل یافت .

نتیجه درمان روی سرعت رسوب گلبولی (نمودار ۳):

نتیجه درمان روی سرعت رسوب گلبولی بیماران قابل ملاحظه بود . در ۱۲ بیمار سرعت رسوب گلبولی طبیعی شد . در ۴ بیمار بیش از ۵۰ درصد کاهش یافت و در ۸ بیمار نقصان قابل ملاحظه دیده شد . در مجموع در ۸۵ درصد بیماران تقلیل قابل ملاحظه سرعت رسوب گلبولی طبیعی شدن آن بدست آمد . فقط در ۴ بیمار (۱۵ درصد) این آزمایش تغییر محسوسی نکرد .

نتیجه درمان روی تیراژ عامل روماتوئید (جدول ۱):

تیراژ عامل روماتوئید خون نیز در اثر درمان بالوامیزول تغییر کرد . قبل از درمان ۲۵ بیمار عامل روماتوئید مثبت داشتند . بعد از درمان این عامل در ۱۰ تن از این عده منفی شد و در ۱۳ بیمار کاهش پیدا نمود که بترتیب زیر خلاصه میشود : ۶ بار رقت سرم در یک بیمار (از $\frac{1}{356}$ به $\frac{1}{4}$) ، چهار بار رقت سرم در ۳



در ۱۰ بیمار عوارض جانبی بروز نمود و همانطور که گفته شد در ۲ تن منجر بقطع دارو شد. عوارض جانبی عبارت بودند از تب در ۲ بیمار، ضایعه پوستی در ۵ بیمار (یکی از دو مورد قطع دارو در این گروه انجام شد)، تهوع و استفراغ در ۲ بیمار، اختلال‌های روانی بصورت ترس و وحشت در یک بیمار، کاهش گلبولهای سفید زودگذر در یک بیمار و نقصان تمام‌رده‌های گلبولهای سفید و قرمز و پلاکت‌ها (پانسیتوپنی) متوسط در یک بیمار (مورد دیگر قطع دارو).

باید توضیح داد که مورد آخر بعلت دیر مراجعه کردن بیمار به پزشک و متأسفانه اضافه شدن یک تأخیر ۴۸ ساعته دیگر توسط پزشک اورژانس برای تشخیص ذات‌الریه او بود و با اینکه پانسیتوپنی بیمار بخودی خود در همان ۴۸ ساعت اول ترمیم شده بود ولی بیمار دچار شوک عفونی و نارسائی غیر قابل برگشت کلیه گردید.

بحث:

همانطوریکه آمارهای مختلف نشان داده است لوامیزول داروی بسیار مؤثری در درمان بیماری روماتوئید است: تأثیر آن ظاهراً از طریق تحریک و تنظیم دستگاه ایمنی تسخیری است (۹-۱۸-۲۱-۲۶) که معمولاً در این بیماران مختل می‌باشد (۱۰-۲۸-۳۰). در این مورد مطالعات این گروه با همکاری بخش ایمنی سلولی سازمان ملی انتقال خون (به سرپرستی آقای دکتر احمد مسعود) نمایانگر تأثیر لوامیزول روی سلولهای T و یکی از گروههای فرعی آن (Ta) و مخصوصاً رابطه آنها با بهبود بیماری می‌باشد (نتایج کامل این مطالعه هنوز بچاپ نرسیده است). در آمارهای مختلف، درصد تأثیر لوامیزول در بیماری روماتوئید با اینکه اختلافاتی بایکدیگر دارند، معهداً همه مؤید تأثیر فوق‌العاده خوب این دارو می‌باشد (۱-۲-۳-۵-۷-۹-۱۲-۱۳-۱۴-۱۵-۱۷-۱۸-۱۹-۲۰-۲۲-۲۳-۲۴-۲۷-۲۹). تفاوت بین آمارهای مختلف بعلت اختلاف در طرز استفاده دارو و مخصوصاً بعلت تنوع بیماران انتخاب شده و پارامترهای مورد بررسی می‌باشد. ولی مؤثر بودن دارو مخصوصاً پس از مطالعات Double Blind Cross Over Study با ماده بی‌اثر (Placebo) کاملاً ثابت شده است (۳-۱۵-۱۸-۲۴). طول مدت درمان نیز عامل مهمی در بدست آوردن نتایج خوب می‌باشد و در آمارهاییکه نتیجه درمانی ضعیف‌تر نشان داده شد است، احتمالاً بعلت کوتاه بودن مدت درمان می‌باشد (۳-۱۸-۱۹-۱۵). در مطالعات این گروه کاملاً نمایان است که بهترین نتایج، بعد از ماه پنجم یا ششم درمان بدست می‌آید. نکته‌ای که حائز اهمیت است تأثیر ذهنی (Subjective) دارو در روی بیماران می‌باشد. در عده زیادی از بیماران

عامل روماتوئید

مثبت قبل از درمان بالوامیزول	۲۵ بیمار
منفی بعد از درمان بالوامیزول	۱۰ بیمار
پائین آمدن تیتراژ	
۶ بار رقت	۱
۴	۳
۲	۴
۱	۵
بدون تغییر	۲

جدول شماره ۱

بیمار، ۲ بار رقت در ۴ بیمار و یکبار رقت در ۵ بیمار دیگر. فقط در ۲ بیمار تیتراژ عامل روماتوئید تغییری پیدا نکرد.

تأثیر لوامیزول روی احتیاج روزمره کورتیکواستروئید بیماران:

همانطور که قبلاً ذکر شد در این مطالعه فقط بیمارانی تحت درمان بالوامیزول قرار گرفتند که بدیگر داروهای اساسی بیماری روماتوئید (کلروکین، املاح طلا، پنیسیلامین، ایمونودپرسورها و کورتیکواستروئیدها) مقاوم بودند. در بیماران بجز داروهای استروئیدی در تمام موارد داروهای قبلی با موفقیت قطع شد و بیماران بالوامیزول تحت کنترل درآمدند. ۱۷ بیمار از ۳۰ بیمار تحت درمان با کورتیکواستروئیدها بودند و با اینکه مقدار مصرف روزانه آنها قابل توجه بود معهداً بیماریشان فعال و غیر قابل کنترل بود. بعد از درمان بالوامیزول در ۱۱ تن از آنها درمان با کورتیکواستروئید کاملاً قطع شد و در ۶ تن دیگر بطور چشمگیری کم شد بطوریکه در ۴ بیمار کمتر از ۲/۵ میلی گرم پردنیزولون روزانه تجویز میشد، در یک بیمار مقدار مصرف آن به ۵ میلی گرم (یک قرص) و در بیمار دیگر به ۷/۵ میلی گرم در روز رسید (بیمار اخیر قبل از درمان بالوامیزول روزانه ۱۵ میلی گرم پردنیزولون همراه با ۷۵۰ میلی گرم پنی سیلامین دریافت می‌داشت) و تعداد مفاصل متورم وی ۱۱ عدد و بساقتی صبحگاهی ۲ ساعته همراه بود. در صورتیکه بعد از درمان، با اینکه پنی سیلامین قطع شد و پردنیزولون بیمار نصف گردید مفاصل متورم او به یک عدد تقلیل یافت و درد صبحگاهی از بین رفت.

عوارض جانبی دارو:

حاد ریه او کاملاً روشن نشده است ، زیرا بیمار مذکور ۲۹۰۰ گلبول سفید با ۴۰ درصد پلی نوکلتر همراه با پلاکت ۱۲۰/۰۰۰ و گلبول قرمز ۳۰۰۰۰۰ در میلی متر مکعب خون داشته که به تنهایی نمیتواند عامل عفونت بیمار باشد مخصوصاً که آزمایش منز استخوان بیمار که ۴۸ ساعت بعد انجام گرفته بود طبیعی گزارش شده است . در هر صورت با اینکه ارقام فوق کافی برای تشخیص پسان سیتوپنی نمیشد معهداً بعلت اینکه بیمار لوامیزول مصرف مینموده و این عارضه گزارش شده است ما این بیمار را با وجود مشکوک بودن به تشخیص ، در این رده عوارض دارو قرار دادیم .

از نظر مسمومیت کبدی- کلیوی ، تمام مطالعات و همچنین بررسیهای این گروه بی خطر بودن دارو را نشان داده است .

نتیجه :

تحریک و تنظیم دستگاه ایمنی بنظر میرسد که راه حل آینده درمان بیماری روماتوئید باشد . با اینکه امیدهای اولیه بقاطع بودن درمان از بین رفته است (پس از قطع دارو بیماری عود میکند) معهداً در حال حاضر یکی از قویترین درمانهایی است که میتوان بکاربرد . لوامیزول در حال حاضر بهترین دارو برای تحریک و تنظیم دستگاه ایمنی تأخیری میباشد ولی بعلت عوارض جانبی آن نمیتواند در حال حاضر جزو داروهای روزمره بیماری روماتوئید در آید . به عقیده این گروه فقط در موارد خیلی شدید که بدرمانهای دیگر جواب نمیدهند و یا در بیمارانی که به کورتیکواستروئیدها وابستگی و با مقادیر کم و بدون خطر تحت کنترل قرار نمیگیرند مصرف آن جایز میباشد . در این بیماران نیز پس از کنترل التهاب بیماری (معمولاً ۶-۹ ماه پس از مصرف لوامیزول) باید درمان نگهدارنده را با داروی کم خطر دیگری دنبال نمود .

امید است که روزی دارویی در این رده بدون عوارض ثانوی آن پیدا شود تا بتوان با این دشمن شماره یک بشر که حدود یک در صد افراد جامعه را مبتلا میسازد و ۵۰ درصد آنها را معلول مینماید بطور جدی مبارزه نمود .

خلاصه :

۳۰ بیمار روماتوئیدی با لوامیزول که یک داروی تحریک یا تنظیم کننده دستگاه ایمنی تأخیری (سلولی) میباشد تحت درمان قرار گرفتند . در ۳ ماه اول ، بیماران روزانه ۱۲۰ میلی گرم دارو دریافت داشتند و بعد بمدت ۳-۶ ماه روزی ۱۲۰ میلی گرم ۳ روز متوالی

مورد مطالعه این گروه حتی آنهایکه تغییر زیادی در پارامترهای مختلف بیماریشان بوجود نیامد خیلی از نتیجه درمانی راضی بودند ، این نکته توسط مصنفین دیگر نیز تذکر داده شده است . عوارض جانبی دارو نسبتاً زیاد است ولی با تجربه میتوان با خیلی از آنها کنار آمد و همانطور که از آمار مشاهده میشود فقط در ۲ بیمار دارو قطع شد . تب دارویی معمولاً خیلی مزاحم است ولی در صورت ادامه دارو یا کم کردن موقتی آن معمولاً از بین میرود . در یکی از بیماران تحت بررسی گروه که تبهای ۴۰ درجه میکرد پس از ۲ بار قطع موقت دارو بمدت ۳ روز برای بار سوم که دارو داده شد دیگر تبی بروز نکرد .

ضایعات پوستی معمولاً با آنتی هیستامینیکها از بین میروند بدون آنکه احتیاج به قطع دارو باشد . احياناً قطع موقت دارو میتواند در برطرف کردن آن ضایعات کمک نماید . تنها یک بیمار مجبور به قطع کامل دارو گشت و آنهم بیشتر بخاطر اینکه برای بار سوم راضی بدریافت دارو نشد چه بسا در این بیمار ممکن بود مانند بیمار قبلی دارو را ادامه میداد . ضایعات پوستی در تمام بیماران این گروه بصورت بثورات اریتماتو همراه با خارش بود ولی در هیچیک علائم Toxicodermie بصورت لکههای سیاه دیده نشد .

عوارض گوارشی دارو مهم نمیشد و معمولاً با داروهای ضد تهوع بخوبی تحت کنترل قرار میگیرند و با قطع این داروها پس از چند روز دیگر بر نمیگردند . اختلالات روانی بصورت وسواس ترس و وحشت بسیار مزاحم میباشد ولی کاملاً قابل کنترل هستند (باتوجه بیمار و در صورت لزوم استفاده موقتی از داروهای آرام بخش). کاهش گلبولهای سفید (لکوپنی) دارویی موقتی بوده و احتیاج به قطع دارو ندارد و معمولاً بخودی خود برطرف میگردد . تنها عارضه خطرناک دارو کاهش شدید گلبولهای سفید (Agranulo-cytose) میباشد که احتیاج بقطع دارو دارد . علائم بالینی آن بصورت عفونت ظاهر میشود که مهمتر از همه ذات الریه میباشد . آگرانولوسیتوز معلول لوامیزول با قطع دارو نسبتاً براحتی برطرف میشود و معمولاً ظرف چند روز ترمیم میگردد . در موارد شدید آن (تعداد گلبولهای سفید کمتر از ۲۰۰۰ در میلی متر مکعب خون و نبودن مطلق گلبولهای هسته دار (گرانولوسیت) در خون محیطی) احتیاج به تجویز کورتیکواستروئیدها دارد . البته در صورت بروز عفونت یا در آگرا نولوسیتوزهای شدید باید از آنتی بیوتیکها کمک گرفت ، در تنها بیماری که دچار پان سیتوپنی خفیف گردید هنوز ثابت نشده است که مربوط به لوامیزول بوده یا خیر چون توسط متخصص خون شناسی گروه نیز تأیید نگردید . بهر حال چنانچه مربوط به لوامیزول بوده هنوز علت عفونت

نتایج خوب گرفته شد، ۱۷ بیمار تحت درمان با کورتیکو-ستروئید بودند که با تجویز لوامیزول در ۱۱ نفر کورتیکو-ستروئید بکلی قطع شد و در ۶ نفر بمقدار قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. تنها اشکال لوامیزول عوارض جانبی آن میباشد که مخصوصاً آگرانولوسیتوز آن خطرناک است. لذا بنظر این گروه این دارو باید فقط در بیماریهای روماتوئید که با درمان کلاسیک تحت کنترل قرار نمیگیرند بکار رود.

در هفته دارو گرفتند. نتایج درمانی از نظر تأثیر دارو روی سفتی و درد صبحگاهی، تعداد مفاصل متورم، سرعت رسوب گلبولی تیراز آزمون لاتکس قابل ملاحظه بوده است. تمام بیماران موقع شروع درمان با لوامیزول تحت درمانهای مختلف بیماری روماتوئید بودند. تمام بیماران با درمان قبلی خود خارج از کنترل بودند و اکثراً در مرحله حملات التهابی شدید قرار داشتند. با اینکه تمام درمانها (بجز کورتیکو-ستروئید) قطع شد و بیماران همانطور که گفته شد در حمله التهابی بودند معهداً با لوامیزول

REFERENCES:

- 1- d'Angleijan, G., et. al. Levamisole in Rheumatoid Arthritis. XIV International Congress of Rheumatology, abstract No. 1077, 1977.
- 2- Basch, C.M., Spitler L.E., Engleman E.P. The effect of levamisole in Rheumatoid Arthritis. *Arthr. and Rheum.* 18, 385, 1975.
- 3- Basch, C., Spitler L.E., Engleman E.P. A double-blind cross over trial of levamisole versus placebo in the therapy of patients with Rheumatoid Arthritis. XIV International Congress of Rheumatology, abstract no. 1073, 1977.
- 4- Brugmans, J., et. al. Restoration of host defence mechanisms in man by levamisole. *Life Sci.* 13, 1499-1504, 1973.
- 5- Carson Dick, W. Personal communication.
- 6- Chan, S.H., Simons M.J. Levamisole and lymphocyte responsiveness. *Lancet.* 1, 1246-1247, 1975.
- 7- De Cree, J. Personal Communication.
- 8- De Cree, J., et. al. Impaired neutrophil phagocytosis. *Lancet.* 2, 295, 1977.
- 9- Franchimont, P., et al. Efficacy, tolerance and mode of action of levamisole in Rheumatoid Arthritis XIV International Congress of Rheumatology, abstract No. 1078, 1977.
- 10- Hayes, J.R., Ward, D.J., Jennings, J.F. Studies on cell-mediated hypersensitivity in Rheumatoid Arthritis. In: *Impaired cell-mediated hypersensitivity in man (37-42)* Edited by J.F. Jennings, Oswestry, England, 1970.
- 11- Hollander, J.L., Mc Carty, D.J. et. al. Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. I. The R.A. cell and a working hypothesis. *Ann. Intern. Med.* 62, 271-280, 1965.
- 12- Huskisson, E.C., et. al. Immuno-stimulant therapy with levamisole for Rheumatoid Arthritis. *Lancet.* 1, 393-394, 1975.
- 13- Huskisson, E.C. et al. Immuno-stimulant therapy with levamisole for Rheumatoid Arthritis. *Lancet.* 2, 21, 1976.
- 14- Leca A.P., et al. 20 cas de polyarthrite rhumatoide traites par le levamisole *Nouv. Presse Med.*; 5, 5, 89, 1976.
- 15- Lorne, A., et al. Levamisole treatment of Rheumatoid Arthritis double-blind study. XIV International Congress of Rheumatology, abstract No. 1093, 1977.
- 16- Masson, P.L. Personal Communication.
- 17- Mc Gill, P.E. Levamisole in Rheumatoid Arthritis. *Lancet.* 1, 149, 1976.
- 18- Miller, B., et al. Clinical and immunological effects of levamisole in Rheumatoid Arthritis patients. A double blind placebo controlled cross over study. XIV International Congress of Rheumatology, abstract No. 1087, 1977.
- 19- Rave, O., et al. Immunstimulierende therapie mit tetraimidazol bei chronischer polyarthritits XIV Internat. onal Congress of Rheumatology, abstract No. 1092, 1977.

- 20- Roij, D, et al. Levamisole in Rheumatode Arthritis. XIV International Congress of Rheumatology, abstract No 1092, 1977.
- 21- Sagawa, K., et al. Immunomodulating drugs and cellular immunity XIV International Congress of Rheumatology, abstract No. 1094.
- 22- Schuermans Y. Levamisole in Rheumatoid Arthritis. Lancet. 1, 111, 1975.
- 23- Serre, H., Sany, J., et al. Levamisole treatment of Rheumatoid Arthritis. XIV International Congress of Rheumatology, abstract No. 1095, 1977.
- 24- Symoens, J. Multicenter double blind study with levamisole versus placebo in the treatment of Rheumatoid Arthritis. XIV International Congress of Rheumatology, abstract No. 1699, 1977.
- 25- Vanholder, R., Van Hove, W. Reccurent agranulocytosis after levamisole. Lancet. 1, 8, 1977.
- 26- Verhaegen, H., De Cree, J., et al. Levamisole and the immune response. New. Eng. J. Med. 289, 1148, 1973.
- 27- Veys, E. Personal Communication.
- 28- Waxman, J., et al. Cellular immunity in rheumatoid arthritts. Arthr. and Rheum. 16, 499-506, 1973.
- 29- Yaron, M., Yaron, I., Herzberg, M. Levamisole in Rheumatoid Arthritis. Lancet. 2, 369, 1976.
- 30- Yu, D.T.Y., Peter, J.B. Cellular immunological aspects of rheumatoid arthritis sem. Arthr. and Rheum. 4, 25-52, 1974.