

دکتر اجتماعی مهر- کورتیکواستروپید

فارماکولوژی

گروه جزوه‌ی بیمارستان دکتر شریعتی

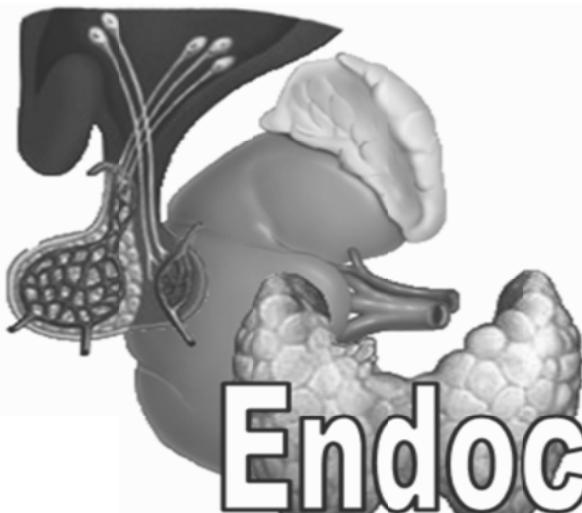
دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران

ورودی بهمن 88

کورتیکواستروپید

دکتر اجتماعی مهر

تنظیم و گردآوری: فرزان واحدی فرد



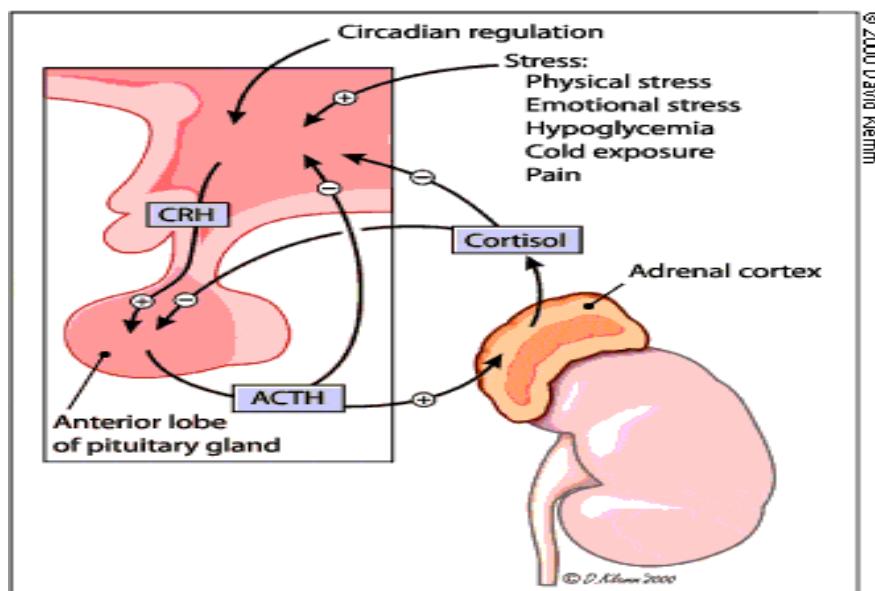
# کورس غدد

# Endocrinology

## Adrenocorticosteroids

گلوکوکورتیکوئیدها داروهای موثری هستند و کاربرد زیادی در کلینیک دارند. در بسیاری از بیماری‌هایی که اتیولوژی ناشناخته‌ای دارند بسیار کاربرد دارد. به نوعی درمان کورکورانه است. از آنجایی که فوق العاده گسترده طیف عمل می‌کنند، عوارض جانبی زیادی هم دارند.

محور بین مغز و آدرنال:

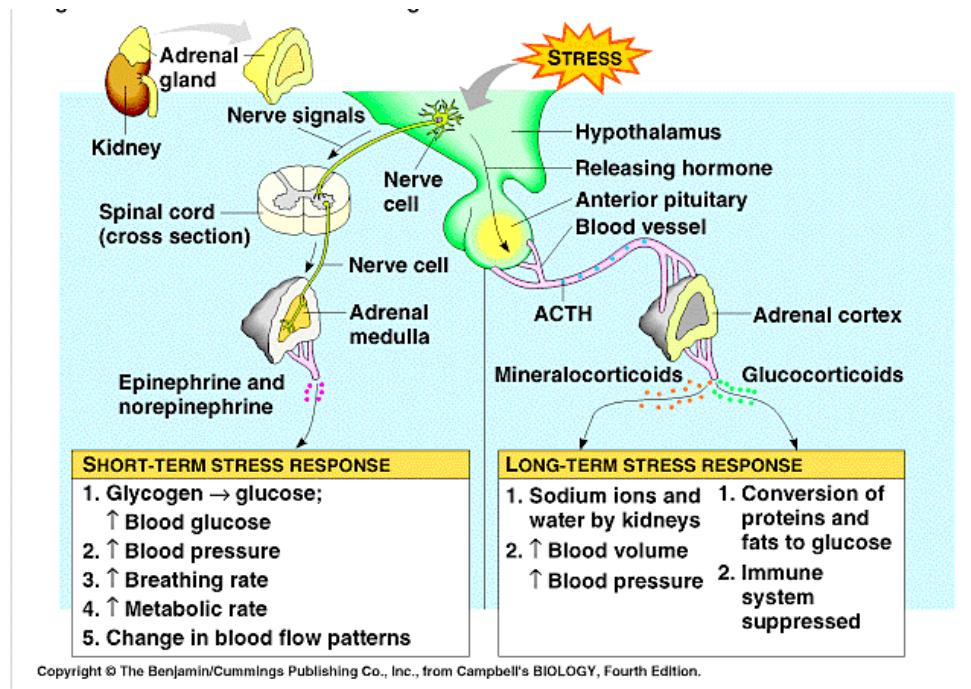


ها همانطور که از اسمشان پیداست، استروئیدهایی هستند که از کورتکس(قشر) آدرنال ترشح می‌شوند. این ترشح تحت تاثیر یک تروپین به نام ACTH بوده که از هیپوفیز قدامی ترشح شده، و خود ACTH هم تحت تاثیر CRH هیپوتالاموس می‌باشد. عواملی مثل استرس (فیزیکال- روانی- جسمانی: هایپوگلایسمی، سرما، درد و..) محرکهای فعال کردن این محور و ترشح corticosteroids هستند.

- از قشر آدرنال 2 دسته هormon استروئیدی مهم ترشح می‌شود:
- 1- گلوکوکورتیکوئید: در شرایط فیزیولوژیک اثرات متابولیک ، و در مقادیر فارماکولوژیک: ضدالتهابی- ساپرس سیستم ایمنی - بیشتر تولید شدن قند و..
  - 2- مینرالکورتیکوئید (آدنوکورتیکواستروئید): احتباس آب و نمک- مایعات بدن و سدیم را کم می‌کنند- حفظ حجم خون- حفظ فشار خون

بحث ما بیشتر درباره گلوکورتیکوئید است، همان چیزی که عوام و حتی جامعه پژوهشکی اشتباهها به آن کورتون می‌گویند.

استرس در کوتاه مدت، مدلای آدرنال اپی نفرین ترشح می کند تا ما را آلت کند (خون به سمت عضلات برو) که همان مفهوم جنگ و گریز است (واکنش حیوان وقتی در مقابل خطر قرار می گیرد) اما در دراز مدت این کورتیکواستروییدها هستند که ما را در مقابل استرس محافظت می کنند همچنین بدن لازم دارد در مقاطعی به صورت فیزیولوژیک ساپرس سیستم ایمنی را انجام دهد، که این در مقاطع خوب است ولی در دراز مدت خیر (در طب سنتی هم بر این نکته واقف بودند که کورتون ها در دراز مدت ایمنی بدن را تضعیف می کنند)



هورمون های مترشحه از قسمت مختلف کلیه

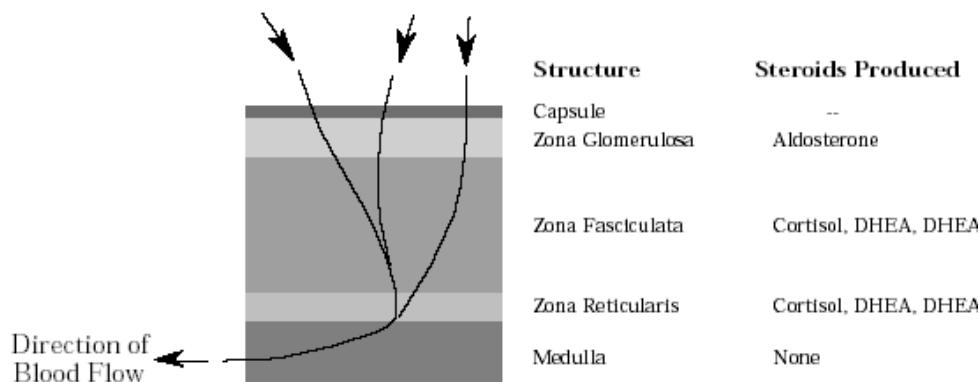
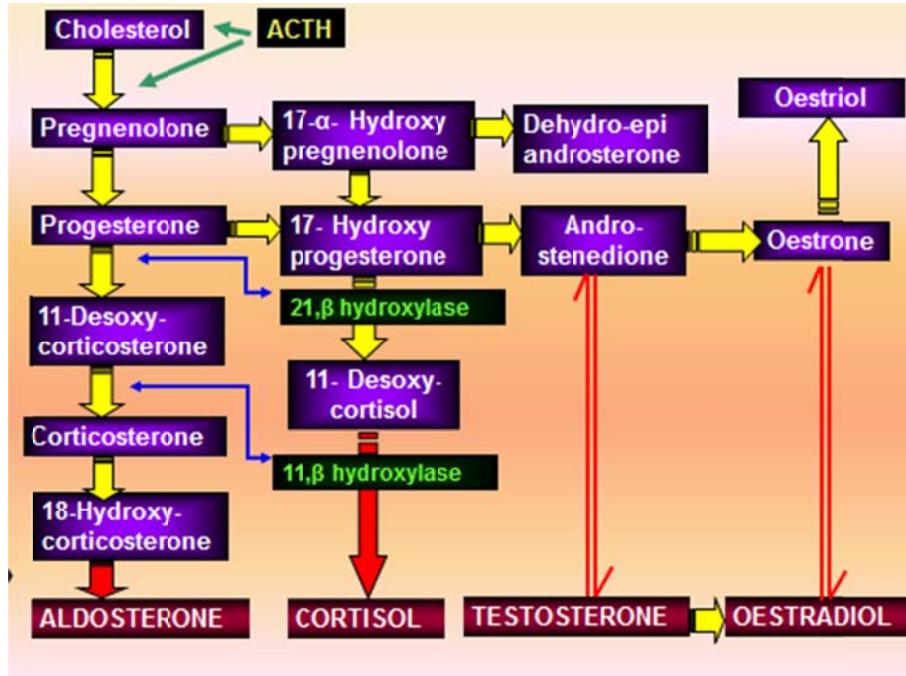


Figure 1. Cartoon of Adrenal Morphology.

اسم دیگر کورتیزول، هیدروکورتیزون است (گلوکوکورتیکوئید درونزای بدن). که در مقابل آن کورتیزون را داریم.



نکته: کلسترون پیش ساز کورتیکواستروپیده است. شاخه‌ی جانبی اتش تحت تاثیر ACTH شکسته می‌شود و به پیش سازهای کورتیکواستروپید تبدیل می‌شود. هر چه ACTH بیشتر باشد، کلسترون بیشتری به پیش ساز تبدیل می‌شود. پس ACTH می‌تواند میزان سنتز را کنترل کند.

محصول نهایی مسیر مینرالکورتیکوپیدی: آلدosterون

محصول نهایی مسیر گلوكورتیکوپیدی: کورتیزول (همان هیدروکورتیزون)

مسیرهای جانبی: آندروژن

در بینابین مسیرها هم مشتقات پروژسترونی را داریم، مثلاً پرگنولون، یا خود پروژسترون.

- نکته: در خانم‌هایی که آدرنال هایپرپلازی پیدا می‌کند، علائم آندروژنیک پیدا می‌شود.

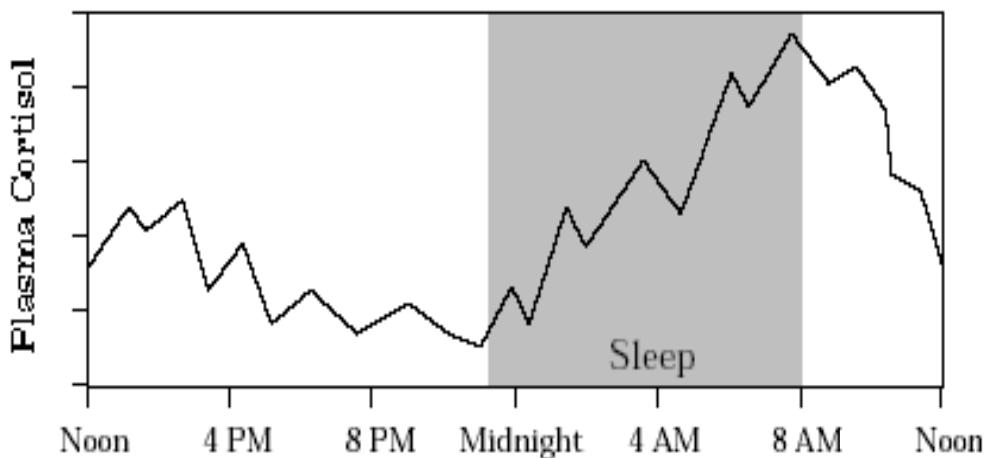
تقریباً تمام استروپیدها را می‌توانیم در آدرنال داشته باشیم، چون این آندروژن‌های تولیدی در بافت‌ها به استروپید تبدیل می‌شود. یعنی آدرنال هایپرپلاستیک شده می‌تواند تمام هورمون‌های استروپیدی بدن را RELEASE کند.

- نکته: اگر آنزیم **21,β hydroxylase** کم شده (چون می‌دانیم وقتی آنزیم از بین بود مواد بعد آن کم و مواد قبیلش زیاد می‌شود)، فیدیک از بین می‌رود و ACTH زیاد می‌شود. آدرنال هم بزرگ می‌شود، اما محصول نهایی ندارد. پس برای درمان، همان محصول نهایی را به بیمار می‌دهیم، که هم کمبود محصول جبران شود، هم آن فیدبک مجدداً برقرار شود.

- نکته: در مریضی که **11,β hydroxylase** کم می‌شود و آدرنال

بزرگ. اما پشت سر این آنزیم **11-Desoxy-cortisol**، یک مینرال کورتیکوپید قوی، لذا بیمار ادم پیدا می‌کند. در صورتی که **21,β hydroxylas** 21,β ها ادم ندارند و این یک تشخیص افتراقی است.

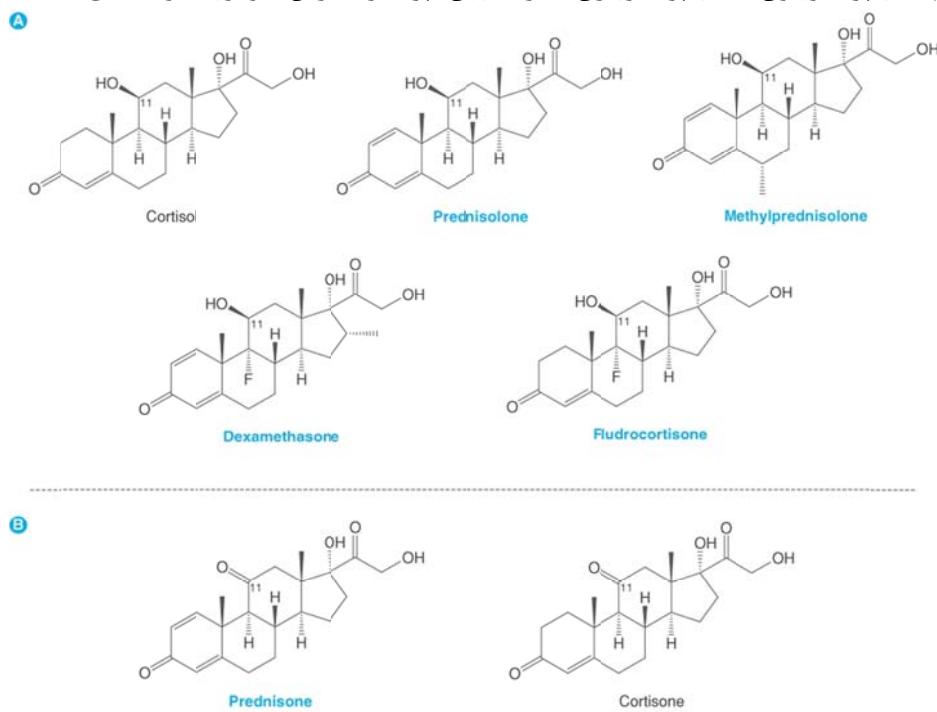
- نکته: ترشح یک ریتم circadian دارد: بیشترین ترشح از 5 تا 8 صبح است. در طول روز کاهش پیدا می‌کند، تا نیمه شب که به کمترین مقدار می‌رسد و همین است که می‌بینیم دندان درد و MI و ... همان موقع به سراغ ما می‌آید. البته این برای ماست، مثلاً کسی که برود در کره‌ی ماه! قطعاً این شرایط تغییر می‌کند.



(خارج از گود: تمام رسپتورهای بدن ما با این شرایط زمین ، با این جاذبه ، با فشار هوا و روز و شب و .. بدین شکل است. اگر شرایط تغییر کند، رسپتورهای آلفا بتا و .. همه تغییر می کنند. لذا مطالعات بیولوژیک در فضابسیار جالب و آینده دار است...)

- به قول فیلم مارمولک: خب برادر من! همه که امکانات فضانوردی ندارند!! -

ساختار کورتیزول یک ساختار استروئیدی است. از روی همین ساختار، ما انواع گلوکورتیکوئیدهای صناعی را می سازیم. مثل پردنیزولون، متیل پردنیزولون، دگزامتازون (پرمصرف ترین گلوکورتیکوئیدهای کلینیک)



## دکتر اجتماعی مهر - کورتیکواسترویید

بیتاناتازون همان دگزامتازون است، فقط با این تفاوت که متیل ناحیه ۱۶ به جای پشت صفحه (آلfa)، روی صفحه (توپر) قرار گرفته است (همان مبحث جذاب خط چین و گوهی شیمی دبیرستان!). که همین تغییر به ظاهر جزئی، قدرت این دو را متفاوت ساخته، و نفوذ دگزامتازون نسبت به بتا بیشتر است. در بخش جراحی مغز و اعصاب، بیماران ترومای مغزی را اکثرا روی دگزا درمان می کنند نه بتا، چون دگزا راحت‌تر از BBB عبور می کند.

## Physiologic & Pharmacologic Effects

در مقادیر فیزیولوژیک 20 mg هیدروکورتیزون در روز) یا 4 تا 16 برابر (اثرات فارماکولوژیک): شامل اثرات فیزیولوژیک تشدید شده + اثرات جدید

### Metabolic Effect (dose dependent) ♦

در یک سطح پایه ای و فیزیولوژیک وجود دارد که متناسب با نیاز ماست، و با افزایش دوز تأثیر آن نیز تشدید می شود.

مثلاً روی کربوهیدرات‌گلوكوتئوزنیس ایجاد می‌کنند، پروتئین را به قند تبدیل می‌کنند، و قند خون را بالا می‌برند و هایپر‌گلایسمی ایجاد کنند. پس می‌توان با مصرف طولانی مدت‌شان، دیابت ایجاد کرد. (گلوکورتیکوئیدها دیابت‌گونه هستند، یعنی افرادی هستند که به خاطر ترشح بیمارگونه‌ی اینها یا مصرف طولانی مدت‌شان، دچار دیابت شده‌اند، مثل بیماری کوشینگ) باعث می‌شود گلوكز کمتر روی بافت‌های محیطی برود.

هدف: بالا بردن قند خون در شرایط استرس، که مغز ما بتواند بیشتر از این قند استفاده کند. که در شرایط فارماکولوژیک این اثر را به صورت EXAGERE م بنیم.  
افزایش ذخیره گلیکوزن کبد

### Catabolic and antianabolic ♦

مثلاً پروتئین‌ها را به جای اینکه به سمت مواد ساختاری ببرند؛ به سمت تبدیل پروتئین به قند می‌برند

#### Anti-inflammatory ♦

#### Immunosuppressive ♦

CNS (Mood, insomnia euphoria, increased icp) ♦

Suppression release of ACTH, GH, TSH, LH ♦

Peptic ulcer ♦

Fat redistribution ♦

خودشان می‌توانند ایجاد لیپولیز کنند، از طرفی انسولین افزایش پیدا می‌کند و لیپوزن ایجاد می‌شود. به عبارتی بالانس از بین می‌رود. در افرادی که گلوکورتیکوئید زیاد مصرف می‌شود یا زیاد در بدنش ترشح می‌شود، redistribution چربی به صورت بوفالو هامپ، در پشت گردن، در صورت، در شکم بیشتر و در مناطق دیگر کمتر جمع می‌شود. اندام‌های انتهایی باریک (به علت آتروفی عضلات)، صورت moon face می‌شود. انگار چربی حرکت کرده و رفته به جای دیگر، ولی عملاً این نیست، دلیل: یک جاهایی لیز شده، یک جاهایی تولید شده: به خاطر پاسخدهی متفاوت.

Adipokinetic agent ها (چربی‌ها را می‌توانند حرکت بدنه‌ند): «گلوکاگون- هورمون رشد- آدرنالین-

تیروکسین» هم پس از مصرف گلوکورتیکوئید تغییر می‌کنند.

#### Osteoporosis ♦

#### Blood elements ♦

**Actions: Cardiovascular system** ♦

- نفوذپذیری میکروواسکولار را کم می کند. لذا ادمی که ناشی از عفونت، تحریک فیگزال و مکانیکال و... باشد کم می شود، چون آب موجود در بستر داخل عروقی، کمتر به فضای میان بافتی می رود (به خاطر کاهش نفوذپذیری عروق)

**Restrict capillary permeability** •

**Maintain tone of arterioles** •

**Myocardial contractility** •

یک سینرژیسم با نورآدرنالین دارند، آنها را زیاد می کنند، پس روی قدرت انقباض قلب تاثیر می گذارند.

- چون آب و نمک افزایش پیدا میکند، به فشار خون کمک می کند.

**Actions: Skeletal Muscles** ♦

- برای فانکشن و ساختار نرمال سیستم اسکلتی مورد نیاز است. و کسی که کمبود این مواد را دارد، معمولاً رخوت دارد..

مثلًا در Addison's disease: weakness and fatigue is due to ناشی از کمبود استرویید است.

- البته اگر طولانی مدت بدھیم، ممکن است «استرویید میوپاتی» بدهد، پس یک تیغ دو لبه است inadequacy of circulatory system •
  - تون آرتربیول ها

**Actions: CNS** ♦

**Direct:** •

**Mood** —

**Behaviour** —

**Brain excitability** —

- البته چند مرحله است، اول که می دهی سرخوشی میگیرد و ممکن است وابسته شود. (حتی گزارش شده قطع ناگهانی گلوکورتیکوئیدی که طولانی مدت استفاده می شده، باعث خودکشی شده)
- خواب آلودگی و دپرسن هم می دهد.

البته پاسخ های عصبی، بسته به شخص است که در چه شرایطی وجود دارد. مثلاً تعدد داروهای خواب و افسردگی چه علته دارد؟ یک دلیلش اشکالات دارویی قبلی است، ولی دلیل اصلی به خاطر پاسخ های متفاوت افراد

(خارج از گود: شعار **personalize medicine**) یک شعار جدیست، کارخانه های بزرگ داروسازی به این سمت می روند که هر مریضی را مطابق نیاز خودش درمان کنیم، یک سمپل خونی در مطب می گیریم، به یک چیپ الکترونیک می دهیم، به ما می

## دکتر اجتماعی مهر - کورتیکواسترویید

گویند گیرنده های آلفا و بتا از چه نوعی است، و کامنت می دهد کدام دارو را استفاده کنیم، انسان مجازی درست می کنیم که فیزیوژیک است و به پزشکان به **data bank** می دهد که مثلا کدام دارو برای کانسر مناسب تر است.

پس اگر طب سنتی ما می گفت مزاج های مختلف داریم، طب جدید ما هم به همان نتیجه رسیده است. طب غربی بدن ما را به مولکول تراپی برد، یعنی حتی در قرن بیستم **gene bank** آدمی به دست آمد، اما آیا واقعا داروی متحول کننده ای آمد؟ خیر.. چرا؟ یکی از دلایلش می گویند این است ما اشتباه کردیم انسان را به مولکول شکستیم، چون ما یک مولکول را بررسی می کنیم، از آن طرف هزاران مولکول به ما پاسخ دهی آداتیو متفاوت می کنند)

پس هر مریضی ممکن است وابسته شود یا نشود. لذا باید آهسته قطع کنیم، چون مشکل دیگر این است اینها گلوكورتیکویید داخل بدنشان راهم از دست داده اند.

### ICP (pseudo tumor cerebri) - Rare •

بدون هیچ علت آناتومیکی و تومور و ضربه ای، فشار را بالا می بردند.

Indirect: •  
balance      maintain glucose, circulation and electrolyte      —

### Actions: Stomach ♦

#### Aggravate peptic ulcer. •

زخم معده را ایجاد نمی کنند، اما تشدید می توانند بکنند

#### May be due to:

افزايش Acid and pepsin secretion      —  
کنند، مثل پروستابگلاندین (ابزارهای حفاظت در مقابل اسید و مهاجم ها را کم

کاهش کاهش immune response to *H.Pylori*      —

لذا ممکن است باعث شود زخم نهفته مریض بروز کند.

### Actions: Blood ♦

#### RBC: در

افزايش و RBC content کاهش می یابد.  
(*erythrophagocytosis* )

- گلبول های سفید را کلا کاهش می دهند (به جز نوتروفیل ها چون **margination** گلبول ها و همچنین خروجشان را از خون کم می کنند، حضورشان در خون بیشتر می شود).

- افزایش **Polymorphonucleocytes**

### Actions: Anti-inflammatory ♦

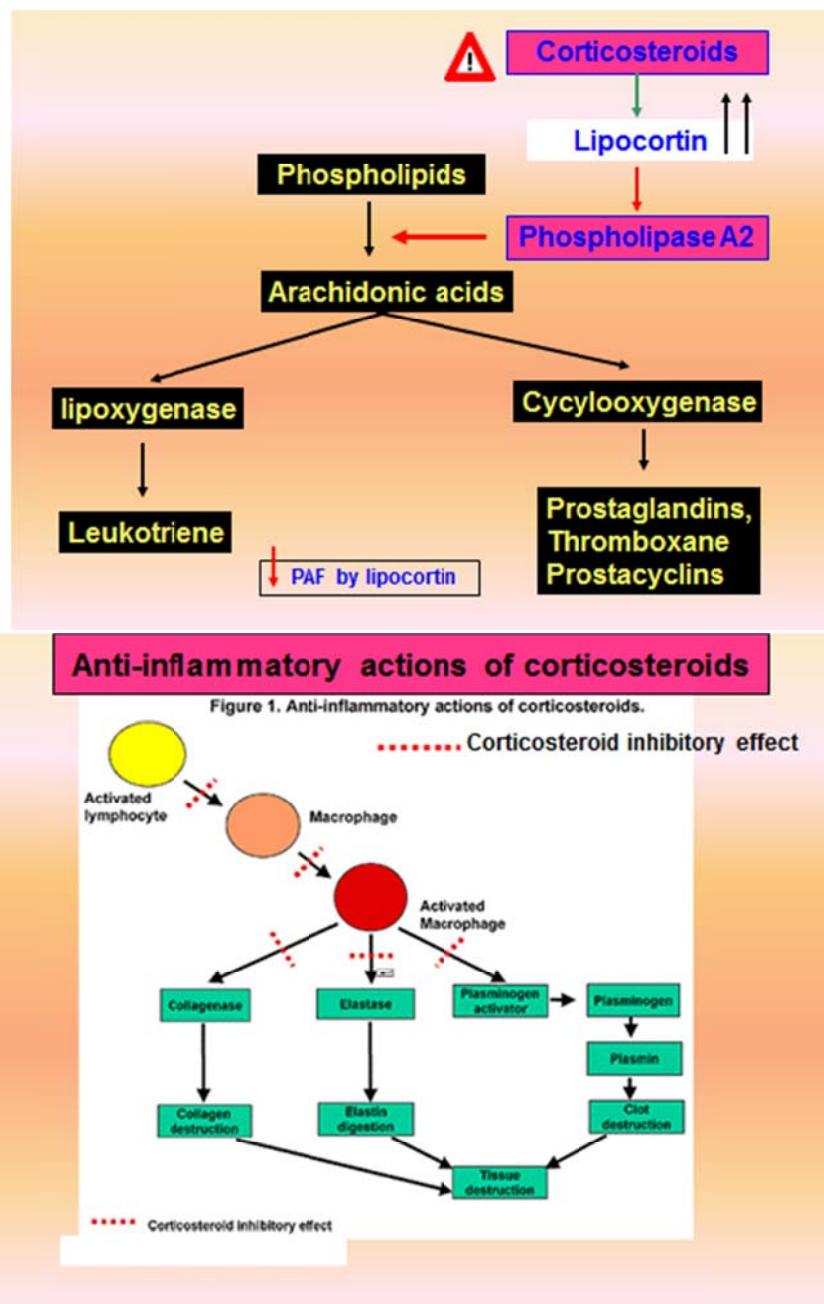
اینقدر فاکتور ضد التهابی شان مهم و پرکاربرد است، که مثلا وقتی میخواهیم آسپیرین را معرفی میکنیم، میگیم ضدالتهاب غیر استروییدی!! پس استروییدی بودن یا نبودن، خودش یک فاکتور است.

انتهای التهاب مزمن، فیبروز بافت است. التهاب تا حدی خوب است.

- کاهش تجمع و فراخوانی و کمتوکسی و فعالیت سلولهای التهابی

- کاهش تولید فاکتورهای التهابی، مثل پروستاگلاندین ها که حاصل فعالیت اکسیژنаз هستند، مثل لکوتین

ها که حاصل فعالیت لیپوakkسیژناز هستند. (NSAID) فقط سیلکوakkسیژناز را مهار می کردند ولی بقیه مسیر کار خودشان را می کردند! چه بسا بیشتر! مثلا شما به مریض آسم، آسپیرین بدھید، تنگی نفسش بیشتر می شود. چرا؟ چون می گویند لکوتین ها زیاد می شود. آراشیدونیک اسیدی که قرار بود به سمت سیلکلوakkسیژناز برود، حالا به سمت لیپوakkسیژناز می رود. اما در سوی مقابل کورتیکو استروییدها دربالای این pathway تاثیر می گذارند، یعنی زمانی که فسفولیپید می خواهد به آراشیدونیک اسید تبدیل شود تحت تاثیر فسفولیپاز A2، ماده ای به نام لیپوکورتین را آزاد می کنند که مهار کننده فسفولیپاز A2 است. لذا اساسا آراشیدونیک اسیدی تولید نمی شود که سوبسترانی آنزیم های پایین دستی شود. لذا شما کاهش شدیدی در انواع مدیاتورهای مهم مثل پروستاگلاندین ها، لکوتین ها، و PAF (فاکتور فعل کننده پلاکتی) داریم.



- سلولهای خونی ابتدا به جداره رگ باید بچسبند و سپس از منفذ عبور کنند. این مواد، کاهش بیان مولکولهای چسبنده، لذا سلولها اندوتلیوم را رها می کنند. دیگر نه دیاپدز و **margination** روی نمی دهد. به خاطر همین کاهش **ELAM1 and ICAM-1** را خواهیم داشت.

کاهش **TNF from phagocytic cells** -

کاهش **IL1 from monocyte-macrophage** -

کاهش **Formation of Plasminogen Activator** -

کاهش **Action of MIF and fibroblastic activity** -

کاهش **Expression of COX II** -

## دکتر اجتماعی مهر - کورتیکواسترویید

دو نوع سیکلواکسیژنаз داریم:

- یک) فیزیولوژیک / مثلا همین الان جدار معده دارد با پروستاگلاندین ناشی از سیکلواکسیژناز ۱ حفظ می کند.

- دو ) پاتولوژیک / التهاب - استرس

علاوه بر ضد التهاب قوی، در مقدار بالاتر ایمونوساپرسیو قوی هم هستند.

### Actions: Growth and Cell division ♦

- Inhibit cell division or synthesis of DNA
- Delay the process of healing
- Retard the growth of children

### Actions: Calcium metabolism ♦

اثرات جانبی آنها ناشی از تشدید اثرات فیزیولوژیکشان است. مثلا باعث bone resorption و در نتیجه استئوپریز استخوان می شود.

- Intestinal absorption
- Renal excretion

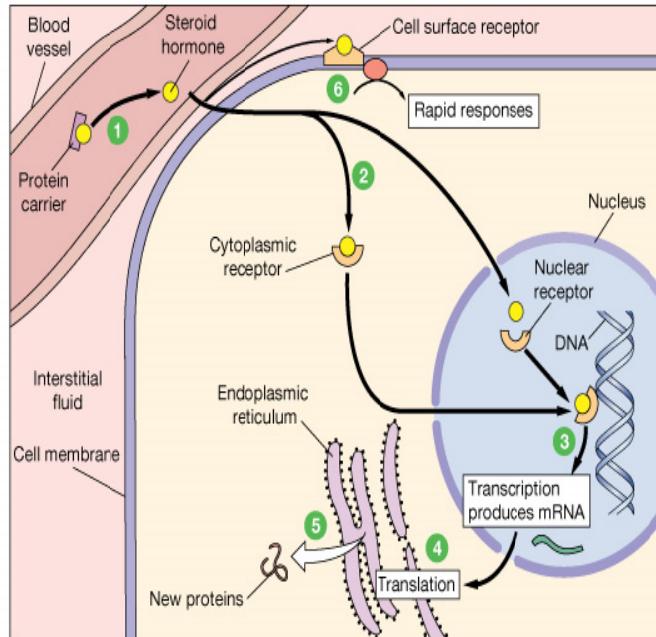
Excessive loss of calcium from spongy bones (e.g., vertebrae, ribs, etc)

### Actions: Respiratory system ♦

نیستند، اما التهاب دستگاه تنفسی را در آسم ها کم می کنند، و به اثر آدرنالین کمک می کنند.

- Most potent and most effective anti-inflammatory
- Effects not seen immediately (delay 6 or more hrs)
- Inhaled corticosteroids are used for long term control

**Pharmacokinetics**  
**Absorption**  
**Distribution**  
**Elimination**



- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.

داخل ژنوم تاثیر می گذارند و بیان ژن ها را تحت تاثیر می گذارد. رسپتور داخل سیتوپلاسمی را دارند که به دارو باند می شود و به داخل هسته می رود.  
انواع :

Preparations			
Drug	Anti-inflam.	Salt retaining	Topical
Cortisol	1	1.0	1
Cortisone	0.8	0.8	0
Prednisone	4	0.8	0
Prednisolone	5	0.3	4
Methylpredni-solone	5	0	5
<b>Intermediate acting</b>			
Triamcinolone	5	0	5
Paramethasone	10	0	-
Fluprednisolone	15	0	7

## دکتر اجتماعی مهر- کورتیکواستروئید

- مثلاً کورتیزول هم آنتی التهاب، هم salt retaining است. ولی مثل آلدوسترون نمی تواند «داخل بدن» ضد ادم باشد. چرا؟
- چون کنار رسپتور مینرال کورتیکوتیروئیدی ازین می رودا ولی اگر در آزمایشگاه کنار رسپتور بگذاری، عیناً همان اثر را دارد.
- پردنیسولون که 5 برابر کورتیزول فعالیت دارد
- که طول عمر طولانی تری (یک تزریقش تا یک ماه گلوکوکورتیکوئید دارد) دارد: Methylprednisolone

Preparations			
Drug	Anti-inflam.	Salt retaining	Topical
<b>Long acting</b>			
Betamethasone	25-40	0	10
Dexamethasone	30	0	10
<b>Mineralocorticoids</b>			
Fludrocortisone	10	250	10
DOCA	0	20	0

دکزا و بتا بسیار قوی ترند، که خود دکزا از بتا قوی تر است، و نفوذش بهتر.

### موارد استفاده:

#### Adrenal insufficiency

در (Chronic (Addison's disease) می توانیم استفاده کنیم. در دوز فیزیولوژیک (dose) فیزیولوژیک در منابع مختلف فرق می کند. کاترونگ گفته 20 mg در روز، جای دیگه 25 mg در روز، اما به صورت (divide

(توصیه استاد: برای دوز حتماً به کتابهای بالینی مراجعه کنید و کتابهای فارماکولوژیک را منبع قرار ندهید)

برای acute هم استفاده می شود) مثلاً در مواقعي که بیماریک دفعه آدرنالش دست رفته، مثلاً در اثر عمل جراحی یا کانسر) ابتدا یک دوز بالا (مثل 100) می دهیم، بعد می آوریم روی دوز پایین (مثل 20)

#### Congenital adrenal hyperplasia

به علت کمبود آنزیم های واسطه ای. دوزها کمی بالاتر از دوز فیزیولوژیک است

#### Cushing's syndrome

برای خود سندروم مستقیماً استفاده نمی شود، بلکه درمان این سندروم با جراحی است، که در حین جراحی یا بعد از آن گلوکوکورتیکوئید می دهیم.

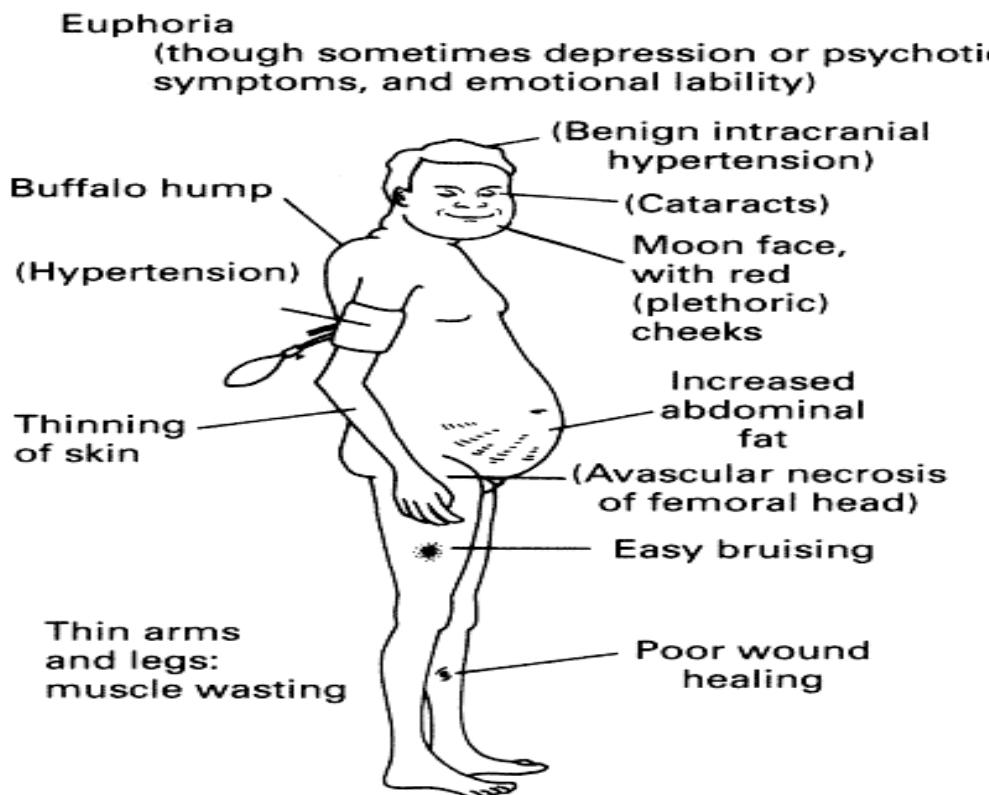
#### Diagnostic uses

در تست دگزامتاژون تست، به صورت دوز بالا و دوز پایین و همچین over night دگزامتاژون می دهیم و صبح روز بعد مثدار هورمون ها اندازه گیری می کنیم.

#### Non-endocrine disorders

بیماریهای بسیاری را شامل می شود: تمام بیماری های اتوایمیون - به عنوان ساپرس سیستم ایمنی در organ - بیماری های بد خیم - کنترل تهوع شیمی درمانی (به صورت ترکیبی)

اثرات گلوکورتیکوئیدها:



Also:

- Osteoporosis*
- Tendency to hyperglycaemia*
- Negative nitrogen balance*
- Increased appetite*
- Increased susceptibility to infection*
- Obesity*

عوارض جانبی:

در دوز بالا و بر اساس طول زمان تجویز (با کات آف 2 هفته، تاثیرات متفاوت است)

<2 weeks: •

insomnia, primary hypomania, acute peptic ulcer, acute pancreatitis (rare but serious).

>2 weeks: •

Iatrogenic Cushing's syndrome, , osteoporosis, necrosis of Hip, infection, .....

(در حد دیابتیک) *Hyperglycemia*

که گاهی مجبور می شوند استخوان را بردارند *necrosis of Hip*

ادrenal suppression، در درمان مريض توليد داخلی اش را از دست داده، پس ما باید آهسته دارو را قطع

كنيم.

مبث مینرالکورتیکوئید هم تدریس نشد، لذا در صورت تمایل، از خلاصه اسلایدهای منتخب زیر مطالعه بفرمایید.

با آرزوی موفقیت

- Mineralocorticoids
- Endogenous (Aldosterone, Deoxycorticosterone)
- Pharmacokinetics (half life 15-20 min, no PB)
- Fludrocortisone

سنترز •

Stimuli	Part	Principal product
Angiotensin II	Zona glomerulosa	
ACTH	Zona fasciculata & reticularis	
Sympathetic nervous system	Medulla	

#### Actions: Electrolyte and water balance

- Aldosterone is more important
- Act on DT and CD of kidney
  - ↑ Na<sup>+</sup> reabsorption
  - ↑ Urinary excretion of K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup>
- Addison's disease ??

- Na<sup>+</sup> loss
- Shrinkage of ECF
- Cellular hydration
- Hypodynamic state of CVS
- Circulatory collapse, renal failure, death

### Antagonists

- Aminoglutethimide

Block conversion Chol. to Pregnenolone

- Ketoconazole

Antifungal, inhibition of steroid synthesis!!!

- Metyrapone

Selective cortisol synthesis inhibitor

Diagnostic use

- Trilostane

3beta-17 hydroxysteroids inhibitor

- Abiraterone

17 alpha hydroxylase

Prostatic cancer

- Mifepristone (RU-486)
- Mitotane

Cytotoxic effect

- Spironolactone

### Immunosuppressive and anti-allergic actions

- Suppresses all types of hypersensitivity and allergic phenomenon
- **At High dose:** Interfere with all steps of immunological response
- Causes greater suppression of Cell-mediated immunity (*graft rejection and delayed hypersensitivity*)
- **Transplant rejection:** ↓ antigen expression from grafted tissues, delay revascularization, sensitisation of T lymphocytes etc.