

# آشنایی با پایان نامه‌ها

## مقدمه

تا چند سال پیش، بخشی در ماهنامه دارویی رازی وجود داشت با عنوان «آشنایی با پایان نامه‌های داروسازی» اما به دلیل در اختیار قرار ندادن پایان نامه‌ها در کتابخانه‌ها، این بخش تعطیل شد. طی دو سال گذشته، تعداد زیادی از اساتید گرانقدر دانشگاه‌های علوم پزشکی خواستار برقراری مجدد این بخش گردیدند که این امر صورت پذیرفت و از این پس، شاهد صفحه «آشنایی با پایان نامه‌ها» خواهید بود، حذف نام داروسازی به دلیل آن است که برخی پایان نامه‌ها پزشکی، دندانپزشکی و... در ارتباط با دارو می‌باشند. بنابراین، از این پس چاپ خلاصه این پایان نامه‌ها نیز مقدور است. امید آن که اساتید محترم، هم چنان که در راه اندازی مجدد این صفحه مشوق و آغازگر راه بودند، در تداوم آن نیز همکاری صمیمانه داشته باشند و با ارسال خلاصه پایان نامه‌های دانشجویان

محترم، این بخش را پر بارتر از گذشته سازند.

ماهنامه دارویی رازی

\*\*\*

### ■ پایان نامه

جهت دریافت دکترای داروسازی

### ■ موضوع

مسمومیت با سرب در کارگران صنایع رنگ‌سازی

### ■ نگارنده

علی صادقی مجرد

### ■ اساتید راهنما

دکتر محمد عبدالهی، دکتر سیدمحمد شریعت‌پناهی

### ■ استاد مشاور

دکتر ناصر جلالی

### ■ مکان

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ زمان

سال تحصیلی ۷۵ - ۱۳۷۲

## خلاصه

رنگ‌های حاوی سرب یکی از منابع مهم آلودگی و مسمومیت سربی به شمار می‌روند. اگزالات و نفتنات سرب به عنوان مواد خشک کننده در صنایع رنگ سازی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این گزارش مشاهدات ما را از افزایش جذب سرب در کارگران کارخانجات رنگ سازی منعکس می‌سازد. در این مطالعه، غلظت سرب خون ۱۹ کارگر کارخانه رنگ سازی و ۲۰ نفر از افراد عادی تعیین و مورد بررسی قرار گرفته است. روشی که برای اندازه‌گیری سرب خون به کار رفته اسپکتروفتومتری جذب اتمی شعله می‌باشد. در این روش، ۵ میلی لیتر مکعب خون مورد نیاز است که در ویالهای هپارین ریخته می‌شود. بعد از نمونه‌گیری از محلول تریتون ۱۰۰- $\times$  برای لیزکردن گلبولهای قرمز استفاده گردید. با افزودن آمونیوم پیرولیدین دی تیوکربامات، سرب آزاد شده به صورت کمپلکس در می‌آید. در مرحله بعد سرب کمپلکس شده توسط محلول متیل ایزوبوتیل کتون استخراج می‌شود. قبل از تزریق به دستگاه تهیه غلظت‌های استاندارد سرب و رسم منحنی استاندارد سرب ضروری است. براساس نتایج حاصل، میانگین غلظت سرب خون کارگران ( $50/71 \mu\text{g/dl}$ ) در مقایسه با مقدار افراد عادی ( $20/44 \mu\text{g/dl}$ ) اختلاف معنی داری نشان می‌دهد ( $P < 0/01$ ). غلظت سرب در خون ۱۶ نفر از کارگران مورد مطالعه بیش از  $40 \mu\text{g/dl}$  بوده و حداکثر غلظت مشاهده گردیده  $75 \text{mg/dl}$  می‌باشد. بین غلظت سرب خون و سابقه کار کارگران ارتباط مستقیم و ناقص وجود داشت ( $r = 0/55$ ). در این مطالعه، علایم بالینی و شکایات مهم

کارگران نیز بررسی گردید که مهمترین آنها عبارت بودند از: کم‌درد، درد ناحیه شکم، عصبانیت، دردهای محیطی، سردرد، ناراحتی کلیوی، اضطراب و کم‌خونی. با توجه به نتایج مذکور وجود کنترل‌های بهداشتی و صنعتی برای محافظت کارگران از مسمومیت‌های سربی ضروری می‌باشد.

\*\*\*

### ■ پایان‌نامه

جهت دریافت دکترای داروسازی

### ■ موضوع

آنالیز کانفورمیشن ترکیبات بی‌حس کننده موضعی و یافتن روابط ساختار-اثر در این ترکیبات

### ■ نگارنده

حفیظ ا... پورحیدر بروجنی

### ■ استاد راهنما

دکتر پرویز رشیدی رنجبر

## خلاصه

اثر درمانی داروهای ناشی از خواص فیزیکوشیمیایی آنها است که در این صورت نیازی به ویژگی ساختمانی ندارند و یا بستگی به ساختمان شیمیایی آنها دارد. به عبارتی دیگر، ویژگی ساختمانی در بروز اثر آنها مهم می‌باشد. در مورد دسته اول می‌توان به داروهای ضداسید معده (Antacids) اشاره کرد. در مورد دسته دوم تغییر در ساختمان شیمیایی سبب بروز تغییر عمده در اثرات دارویی می‌شود. در حال حاضر، بعضی داروها با مقادیر کم

حدود ۱ میلی گرم) در بدن انسان مؤثر واقع می‌شوند. اگر چنین دارویی دارای وزن مولکولی ۲۰۰ باشد با استفاده از قانون آوگادرو می‌توان دریافت که تعداد مولکولهای موجود در ۱ میلی‌گرم از این دارو حدود  $3 \times 10^{18}$  عدد می‌باشد. از طرفی، بدن انسان حدود  $3 \times 10^{13}$  سلول دارد، بنابراین به‌طور متوسط هر سلول تحت تأثیر  $10^5$  مولکول دارو قرار می‌گیرد. هر سلول نظیر گلبول‌های قرمز دارای  $1 \times 10^{10}$  مولکول است. با فرض این که همین تعداد مولکول در سلول دیگر وجود داشته باشد، می‌توان نتیجه گرفت که یک مولکول این دارو در برابر صد هزار مولکول بدن قرار می‌گیرد. از آنجا که یک مولکول دارو در آن واحد نمی‌تواند با صد هزار مولکول ترکیب شود و از طرفی، چون این دارو دارای اثر مشخصی می‌باشد؛ بنابراین، می‌توان این نتیجه منطقی را گرفت که چنین داروهایی با بعضی مولکولهای موجود زنده تمایل ترکیب بیشتری داشته باشند. این مولکولها را گیرنده (گیرنده) می‌نامند. بعضی از دانشمندان حیات را تظاهر واکنشهای بی‌پایان بین مواد شیمیایی تولید شده در درون بدن و مولکولهای گیرنده می‌دانند.

برای دسته‌های متفاوت داروهای بی‌حس‌کننده موضعی روش‌های مدل سازی مولکولی ارایه شده است.

در این مطالعه، ساختمان  $70$  مولکول از بی‌حس‌کننده‌های موضعی با استفاده از روشهای مکانیک مولکولی و مکانیک کوانتومی بهینه سازی گردیده است. برای هر مولکول فضای کانفورمیشنی جستجو گردیده که در

مجموع بیش از  $280$  کانفورمر به دست آمده است.

از لیدوکائین به عنوان ترکیب راهبر استفاده گردید و گروه‌های عاملی آمینو و کربونیل به عنوان فارماکوفور اصلی مدنظر قرار گرفت. مبنای این کار وجود تشابه‌های ساختمانی موجود بین این ماده و استیل کولین می‌باشد.

وجود یک حلقه آروماتیک نیز در فارماکوفور ضروری است، زیرا ترکیبات فاقد حلقه آروماتیک اثرات بی‌حس‌کنندگی نشان نمی‌دهند.

با انطباق کانفورمیشن‌های مختلف به دست آمده به نظر می‌رسد دو دسته فارماکوفور که در فاصله بین گروه‌های عاملی زنجیره جانبی یعنی گروه آمینو و سایت دهنده پیوند هیدروژنی با یکدیگر متفاوت هستند، وجود دارند.

در یک دسته این فاصله سه می‌باشد، در حالی که در دسته دیگر این فاصله در حدود  $4/5$  است. اکسیژن‌آنهايي که ساختمان آمیدی آمید معکوس و استری دارند به عنوان گروه دهنده پیوند هیدروژنی عمل می‌کند.

انتظار می‌رود که اکسیژن اتری در گروه آمینو آلکیل آریل نیز عمل مشابه داشته و به عنوان دهنده پیوند هیدروژنی عمل نماید.

این پیش‌بینی با انجام محاسبات بار روی اکسیژن اتری تایید می‌شود.

\*\*\*

## ■ پایان نامه

جهت دریافت دکترای داروسازی

## ■ موضوع

بررسی مقایسه اثرات درمانی سفتریاکسون و سیپروفلوکساسین در تیفوئید مقاوم به چند دارو

## ■ نگارنده

حمیدرضا خلیلی

## ■ اساتید راهنما

دکتر مینو محرز، دکتر مریم نوروژی

## ■ مکان

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ زمان

سال تحصیلی ۷۵-۱۳۷۴

## خلاصه

سالمونلاها از مهمترین باکتریهای خانواده انتروباکتریاسه هستند که در طبیعت انتشار وسیعی دارند. به طور کلی، بر روی خاک، آب، فاضلاب، بقایای گیاهی، مواد غذایی و ... یافت می شوند. به علت مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها در حیوانات و انسان نسبت به آنها مقاومت ایجاد شده است. در این رساله، سعی گردیده تا کارایی دو داروی سفتریاکسون و سیپروفلوکساسین از نظر میزان تاثیر در درمان، مدت درمان و عوارض کمتر در درمان بیماران تیفوئیدی مقاوم به سه داروی رده اول تیفوئید (کلرامفنیکل، کوتریموکسازول و آمپی سیلین) مورد بررسی قرار گیرند.

امروزه دو داروی مذکور امیدهای تازه‌ای را جهت درمان موفقیت آمیز عفونت‌های حاصل از باکتری‌های مقاوم در بین محققان و پزشکان

ایجاد کرده‌اند. فلونئوروکینولون‌ها از جمله سیپروفلوکساسین به علت داشتن طیف وسیع باکتریوسیدی، فارماکوکینتیک مناسب و ... در بین دیگر اعضای این گروه جایگاه ویژه‌ای دارد. امید است که نتایج حاصل در این رساله بتواند راه‌گشای انتخاب آنتی بیوتیک مناسب از نظر ارجح بودن در میزان بهبودی، عوارض کمتر، هزینه اقتصادی کمتر و ... جهت درمان بیماران تیفوئیدی MDR باشد.

تیفوئید بیماری عفونی حاد و اغلب شدیدی است که توسط سالمونلاتیفی ایجاد می شود و با تب، سردرد، گیجی، سرفه، بی حالی، بزرگی طحال، بثورات ماکولوپاپولی و لکوپنی مشخص می گردد. سالمونلاها دسته بزرگی از باسیل‌های گرم منفی، فاقد اسپور و ماکروکپسول با خصوصیات انتروباکتریاسه می باشند که از راه دهان وارد روده انسان، حیوانات پستاندار و پرندگان می شوند و سبب تب‌های روده‌ای، مسمومیت‌های غذایی یا عفونت خون می گردند. به غیر از سالمونلاگالیناروم و نیز سروتپ Pullorum بقیه متحرک و پریتیش و با اندازه متوسط می باشند. اکثر آنها سیترات، هیدروژن سولفور، اورنیتین و لیزین دکربوکسیلاز مثبت و اوره آن، اندول و KCN منفی هستند.

این باکتری‌ها کمواورگانوتروف بوده و هوازی و بیهوازی اختیاری هستند و بین ۱۵ تا ۴۲ درجه حرارت و  $pH = 7/5$  روی تمام محیط‌های ساده معمولی رشد می کنند. پرگنه‌ها گرد، منظم، صاف و کمی محدب می باشند. در اثر کشت‌های مکرر پرگنه صاف به پرگنه‌های خشک و خشن تبدیل می گردند این تغییر در حقیقت نتیجه یک جهش است که ضمن آن سالمونلاکم و بیش

قدرت ساختن پلی ساکارید آنتی ژن سوماتیک را از دست می‌دهد که به ندرت در طبیعت روی می‌دهد ولی اغلب در سالمونلاهایی که به مدت طولانی در محیط آزمایشگاه (به ویژه محیط حاوی مقادیر زیاد کربوهیدرات) نگهداری شده‌اند، به وجود می‌آید.

بیشتر انواع سالمونلاها گلوکز، مالتوز، مانیتول، دولسی تول، دکسترین و سوربیتول را تخمیر می‌کنند و اسید و گاز به وجود می‌آورند. ولی سالمونلاتیفی قندها را بدون ایجاد گاز تخمیر می‌کند. به استثنای سالمونلاتیفی و سالمونلاپاراتیفی A، سیترات را به عنوان تنها منبع کربن مورد استفاده قرار می‌دهند. نیترات را احیا می‌کنند. معمولاً هیدروژن سولفور هیدروژن ایجاد می‌نمایند و اندل منفی هستند. یک مورد تیفوئید مقاوم به سیپروفلوکساسین گزارش شده است.

یک گزارش نیز وجود دارد که تب تیفوئیدی به درمان با سیپروفلوکساسین جواب نداده است. به علت افزایش روز افزون بروز تیفوئید MDR و عدم پاسخ به درمان داروهای رده اول تیفوئید (کلرامفنیکل، کوتریموکسازول، آمپی سیلین) ارایه درمان مناسب با داروهای جدید موثر در تیفوئید MDR جهت جلوگیری از عوارض شدید بیماری در نوع MDR و مرگ و میر بیشتر حاصل از آن امری ضروری و حتمی است.

در این بررسی در گروه سفتریاکسون (۴۰ نفر) ۹۵٪ بیماران درمان شدند که ۲ نفر عود بیماری داشتند ولی عوارض جانبی وجود نداشت. میانگین دوزهای قطع تب در بیماران  $0/81 \pm 4/55$  روز و متوسط دوره درمان  $2/13 \pm 10/45$  روز بود. در این گروه عوارض

جانبی شامل تهوع (۲/۵ درصد)، لکوپنی (۱۰ درصد)، ترمبوسیتوپنی (۵ درصد)، افزایش آمینوترانسفرازهای کبدی (۱۰ درصد)، هالوسیناسیون (۲/۵ درصد) و دلیریوم (۲/۵ درصد) می‌باشند.

در مقایسه آماری نسبت‌ها، بین سفتریاکسون و سیپروفلوکسان در قطع تب ۴ روزه و مدت درمان ۱۰ روزه و میزان تاثیر در درمان بیماران مشخص گردید که اختلاف معنی‌داری بین نسبت‌های مذکور وجود ندارد. ( $P < 0/05$ ). همچنین در مقایسه آماری نسبت‌ها، بین سفتریاکسون و سیپروفلوکساسین، در میانگین قطع تب و میانگین مدت مصرف آنها مشخص گردید که اختلاف معنی‌داری بین نسبت‌های مذکور وجود ندارد ( $P < 0/05$ ).

در افراد بالای ۱۲ سال تحت درمان با سیپروفلوکساسین عوارض جانبی به آن اندازه شدید نبود که دارو قطع گردد و بیماران با حداقل عوارض درمان شدند. البته این امر در مرور گزارشات و مقالات مختلف مروری نیز تایید گردیده است.

در این بررسی، عوارض جانبی حاصل از بیماری به مراتب بیشتر از داروهای بود (سفتریاکسون - سیپروفلوکساسین) که در درمان بیماران مورد استفاده قرار گرفتند. با توجه به عوارض جانبی سیپروفلوکساسین، مصرف سفتریاکسون در کودکان و بچه‌ها بیشتر توصیه می‌شود ولی از نظر اقتصادی سیپروفلوکساسین مقرون به صرفه است.

به نظر می‌رسد که سیپروفلوکساسین به نحوی منطقی در مورد زدودن مس‌زمن سالمونلاتیفی از مدفوع موثر باشد.

سیپروفلوکساسین در بیماران با صرع یا سابقه بیماری‌های CNS باید با احتیاط مصرف شود. بنابراین، دو داروی مذکور در حال حاضر برای درمان تیفوئید MDR به عنوان درمان خط اول ارجح هستند.

آنچه که می‌توان از تمامی نتایج و سابقه درمانی بیماران در این مطالعه برداشت کرد، این می‌باشد که مقاومت سالمونلاتیفی به داروهای رده اول شامل موارد زیر هستند:

۱- عدم وجود یک سیستم کارآمد آزمایشی در آزمایشگاه‌ها

۲- عدم توجه به رعایت استانداردهای ارایه شده برای انجام آزمایش حساسیت و عدم توجه پزشکان به آزمایش حساسیت و تجویز دارو بدون در نظر گرفتن آن

۳- خود درمانی بیماران

۴- عدم توجه بیماران و پزشکان به دوز تجویزی و مدت مصرف آن

۵- قابل دسترس بودن آنتی‌بیوتیک‌ها در میان افراد عادی.

توصیه اکید بر انجام هر دو نوع آزمایش حساسیت (آنتی بیوگرام و تعیین MIC) می‌باشد، زیرا روش انتشار دیسک (آنتی بیوگرام) اطلاعات کمی برای انتخاب یک آنتی بیوتیک مناسب را به پزشک نمی‌دهد ولی یک شمای کلی از مقاومت و حساسیت دارو را به دست می‌دهد که در این حالت می‌توان داروهای کاملاً مقاوم را کنار گذاشت و داروهای حساس را برای آزمایش MIC به کار برد و با انجام این آزمایش اطلاعات جامع‌تری برای انتخاب آنتی بیوتیک در اختیار پزشک قرار داد.

با توجه به این که هر دو داروی سیپروفلوکساسین و سفتریاکسون کارآیی

بالینی بالایی بر روی طیف وسیعی از میکروارگانیزم‌ها (به خصوص گرم منفی) دارند، باید دقت کرد که مصرف این آنتی‌بیوتیک‌ها مطابق با موازین علمی باشد تا مقاومت نسبت به آنها پدیدار نشود. چند توصیه برای جلوگیری از گسترش مقاومت میکروبی:

۱- تجدید نظر در سیستم کار آزمایشگاهی کشور و استفاده از روش‌های نوین مطابق با استانداردهای بین‌المللی

۲- آموزش روش‌های تعیین حساسیت جدید و تفهیم ضرورت استفاده از آنها به پزشکان، تکنیسین‌های آزمایشگاه و دیگر دست‌اندرکاران سیستم درمانی.

۳- استفاده توأم از هر دو روش کیفی و کمی به منظور در اختیار قرار دادن اطلاعات مفیدتر به پزشکان (بسیار اتفاق می‌افتد که یک میکروارگانیزم در روش کیفی نسبت به یک آنتی‌بیوتیک حساس است ولی در بدن فرد بیمار به علت شرایط ویژه آنتی بیوتیک نمی‌تواند اثر خود را نشان دهد ولی در روش کمی به علت مقایسه با سطح قابل دسترس دارو در خون کمتر این اتفاق روی می‌دهد).

۴- آموزش و شناساندن آنتی بیوتیک‌های جدید به پزشکان و داروسازان

۵- جلوگیری از خوددرمانی توسط بیماران و آموزش مردم در مورد اجرای دقیق دستورات پزشکان.

۶- بهبود سیستم داروسازی کشور و نظارت دقیق بر آن تا آنتی بیوتیک در حد کافی به دست بیمار رسیده (نه بیشتر و نه کمتر) و اطمینان از مصرف درست آن توسط بیمار.

۷- بالا بردن سطح بهداشت عمومی و آموزش‌های لازم به مردم.