

# جافته‌های خوین پزشکی

ترجمه و تلخیص: دکتر ناهید نبات دوست

پلاکتها، فاکتور بافتی، پروتئین C فعال شده، ترومبوکسان، لیپوپروتئین (a) متصل شونده به فیبرین و فاکتورهای انعقادی V و VII و XII ربط داده شده است.

با توسعه روشهای مطمئن‌تر آنالیز هموسیستئین پلاسمما، مطالعات بالینی نشان داده است که بیشتر افراد مبتلا به بیماری‌های عروق قلبی، عروق مغزی و عروق محیطی مقادیر هموسیستئین بالایی داشته‌اند. این مطالعات حاکی از آن است که هیپرسیستئینی متوسط یک ریسک فاکتور مستقل بالقوه برای آرتریوسکلروز (قابل مقایسه با هیپرکلسترولمی، کثیدن سیگار و هیپرتانسیون) می‌باشد. در یک مطالعه نشان داده شد که کمبود مصرف و سطح پلاسمایی فولات، ویتامین B<sub>6</sub> و B<sub>12</sub> با افزایش هموسیستئین پلاسمما ارتباط دارد و این تئوری مطرح شد که آتروژن مشاهد شده در جمعیت مورد مطالعه، ناشی از هیپرهموسیستئینی، فاکتورهای سمی نظیر کثیدن سیگار، داروها، سن، جنسیت، تغیرات هورمونی (نظیر هیپوتیروئیدیسم، یائسکی، دیابت ملیتوس) و نارسایی کلیوی می‌باشد. کمبود غذایی فولات و ویتامین B<sub>6</sub> با مصرف ناکافی غذاهای حاوی این مواد و با از دست دادن این مواد غذایی طی فرایندهای تهیه، نگهداری و عرضه آنها ایجاد می‌شود (۱).

**هموسیستئین، فولات، ویتامین B<sub>6</sub> و بیماریهای قلبی - عروقی**  
اهمیت هیپرهموسیستئینی (hyperhomocysteinemia) در پاتوژن آرتریوسکلروز اولین بار با مطالعه پاتولوژی عروق کودکان مبتلا به هموسیستئینوری شناسایی شد. هموسیستئینوری در اثر نقص سیستاتینین سنتاز (cystathione synthase) (یک آنزیم وابسته به پیریدوکسال فسفات) ایجاد می‌شود که با ناهنجاری‌های عروقی و ترومبوزهای مکرر شریانی و وریدی مشخص می‌گردد. نوع نادر هموسیستئینوری همراه با پیشروی سریع آرتریوسکلروز نیز شناسایی شده که در اثر نقص آنزیم تراهیدروفولات هموسیستئین متیل ترانسفراز (یک آنزیم وابسته به کوبالامین) ایجاد می‌شود. ناهنجاری آنزیمی نوع سوم نقص متیلن تراهیدروفولات ردوکتاز (یک آنزیم وابسته به فولات) است که سبب ایجاد پلاک‌های آرتریوسکلروتیک می‌شود و از نظریه آتروژنیک بودن هموسیستئین حمایت می‌کند. آسیب سلولهای دیواره داخلی عروق توسط هموسیستئین به فشار اکسیداتیو، تولید هیدروژن پراکسید و سوپراکسید، غیرفعال شدن نیتریک اکسید و مهار فعالیت و سنتز گلوتاکیون پراکسیداز نسبت داده شده است و افزایش شدت ترومبوز در هیپرسیستئینوری به اثرات آن روی چندین فاکتور انعقادی شامل

صرف روزانه  $400 \text{ mcg}$  فولات و  $3 \text{ mg}$  ویتامین  $B_6$  برای به حداقل رساندن خطر مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی ضروری است (۱ و ۲).

### «درمان شیکلوز حاد در کودکان بنگلادشی با دوز واحد ویتامین $A$ »

Shahadat و همکاران در بیمارستان داکا، مرکز بین‌المللی تحقیق بیماری‌های اسهالی بنگلادش، تأثیر ویتامین  $A$  را در تسریع درمان شیکلوز در  $82$  کودک  $1-7$  سال مبتلا به شیکلوز اما بدون علیم بالینی کمبود ویتامین  $A$  در یک مطالعه کنترل شده تصادفی دoso-کورطی سالهای  $1992-94$  مورد بررسی قرار دادند. این کودکان یک دوز واحد خوراکی  $11$   $200,000$  ویتامین  $A$  (به شکل رتینیل پالمیتات محلول در آب) به اضافه  $251$   $42$  ویتامین  $E$  (کودک) دریافت داشتند و با گروه کنترل که یک فراورده حاوی  $251$   $41$  ویتامین  $E$  (کودک) دریافت می‌کردند، مقایسه شدند. نتایج تحقیق نشان داد که بهبودی بالینی در گروه تحت درمان با ویتامین  $A$  تا حد قابل توجهی زودتر از گروه کنترل حاصل می‌شد، هر چند در بهبودی ناشی از میکروب تفاوتی در دو گروه مشاهده نشد. هم‌چنین معلوم شد ویتامین  $A$  در کودکان مبتلا به اسهال آبکی ناشی از «اشریشیاکولی مولد انتروتوکسین» یا «روتاویروس» چنین تأثیر مثبتی ندارد.

قبل‌آنیز مطالعاتی در کشورهایی مثل بزریل و غنا کاهش شدت اسهال را در بیماران تحت درمان با مکملهای ویتامین  $A$  نشان داده بود و گزارشاتی حاکی از این‌که ویتامین  $A$  یک نقش فیزیولوژیک در حفظ تمامیت اپیتلیال و تحریک

در همین راستا Rimm و همکاران ارتباط مصرف این ویتامین‌ها را با وقوع حوادث قلبی مورد بررسی قرار داده‌اند. آنها در سال  $1976$  تعداد  $121700$  پرستار زن با سنین  $55-30$  سال را از  $11$  ایالت امریکا وارد مطالعه خود کردند و پرسشنامه‌ای در رابطه با تاریخچه پزشکی و نحوه زندگی و تغذیه از طریق پست برای آنها ارسال داشتند. این پرسشنامه از  $1976$  تا  $1990$  هر  $2$  یا  $4$  سال یکبار فرستاده می‌شد تا موارد جدید تشخیص داده شده بیماری‌های قلبی شناسایی شوند. در پایان از  $98462$  پرسشنامه عوتد داده شده،  $8082$  نفر برای مطالعه انتخاب شدند.

محققان  $658$  مورد  $MI$  غیر کشته و  $281$  مورد بیماری کرونر کشته را شناسایی کردند. آنها نشان دادند زنان دارای کمترین مصرف فولات و ویتامین  $B_6$  بیشتر در معرض خطر مرگ و میر و انفارکتوس قلبی قرار داشته‌اند. خطر بیماری کرونر در بین زنانی که به‌طور مرتب مکملهای مولتی ویتامینی را (به عنوان منبع اصلی فولات و  $B_6$ ) مصرف می‌کردند و پس از آن در بین زنانی که بیشترین مصرف غذاهای حاوی فولات و  $B_6$  را داشتند، بهترتب کاهش نشان داد. نتایج مطالعات Rimm و همکاران قویاً از تنوری آرتربیوسکلروز ناشی از هموسیستئن حمایت کرده و اثبات می‌کند مکملهای غذایی بیشتر از فولات مورد نیاز روزانه (RDA) به تنهایی یا در ترکیب با ویتامین  $B_6$ ، مقادیر هموسیستئن را کاهش می‌دهد (۲).

یافته مهم مطالعه حاضر این است که مصرف اسیدفولیک نیاز روزانه تعیین شده برای زنان غیر حامله یعنی  $180 \text{ mcg}$  در روز ناکافی بوده و

شدت شیگلوز، میزان بیماری و مرگ و میر کودکان را نیز کاهش دهد (۲).

**ویتامین E و کاهش سرطان پروستات**  
سرطان پروستات چهارمین سرطان شایع در مردان است. مطابق نتایج یک بررسی گسترده در مردان فنلاندی، مکمل‌های ویتامین E می‌توانند وقوع سرطان پروستات و مرگ و میر ناشی از آن را به میزان  $\frac{1}{3}$  در مردان سیگاری کاهش دهند. به عنوان بخشی از مطالعات مریبوط به  $\alpha$ -توکوفرول،  $\beta$ -کاروتون (در انستیتوی ملی سرطان و دانشگاه هلسینکی فنلاند) بیش از ۲۹۰۰۰ مرد سیگاری با سنین ۶۹-۵۰ سال به طور تصادفی برای دریافت ۵۰ میلی‌گرم  $\alpha$ -توکوفرول، ۲۰ میلی‌گرم  $\beta$ -کاروتون، هر دو نوع ویتامین و یا پلاسبو به صورت روزانه برای مدت ۸ سال انتخاب شدند. در پایان مطالعه ۲۴۶ مورد جدید سرطان پروستات و ۶۲ مورد مرگ ناشی از آن به وقوع پیوست. در مصرف کنندگان  $\alpha$ -توکوفرول همراه یا بدون  $\beta$ -کاروتون نسبت به افرادی که ویتامین دریافت نمی‌کردند، وقوع بیماری ۳۲٪ و مرگ و میر ناشی از آن ۴۱٪ پایین‌تر بود. نفر از مصرف کنندگان ویتامین E از هموراژی مغزی فوت کردند که این رقم در افرادی که ویتامین E مصرف نمی‌کردند، ۴۴ نفر بود. نتایج حاکی از آن بود که  $\alpha$ -توکوفرول پیش روی تومور را از مرحله تحت بالینی به مرحله بالینی مسدود می‌کند.

با این حال برخی از محققان هشدار می‌دهند که نتایج مطالعات مکمل‌های ویتامین، از نظر تفسیری مشکل بوده و این مطالعات مبنای قابل اطمینانی برای تجویز روزانه آنها نیست و

عملکردهای ایمنی اختصاصی و غیر اختصاصی دارد، داده شده بود و متأنالیز همه آزمونهای قبلی کاهش هم  $\geq 29\%$  در مرگ و میر ناشی از بیماریهای اسهالی را با مصرف مکملهای ویتامین A نشان داده بود. ویتامین A ممکن است شدت شیگلوز را از طریق دو مکانیسم عمدۀ کاهش دهد: اولًا ویتامین A به حد کافی از اپیتلیوم روده‌ای (حتی در موارد اسهال حاد) جذب می‌شود و احتمالاً بلافضلله پس از جذب برای اپیتلیوم کولون قابل دسترسی می‌باشد. رسیدن سریع ویتامین A به ناحیه گرفتار شده روده ممکن است میکروالوسرهای اپیتلیوم روده را ترمیم کند. ثانیاً مطالعات حیوانی نشان می‌دهد دوز بالای ویتامین A، فاگوسیتوز و نابودی با واسطه سلولی پاتوژن‌ها را تحریک می‌کند. بنابراین ممکن است ویتامین A شدت شیگلوز را از طریق تحریک سیستم ایمنی کاهش دهد. از آنجا که شیگلوز به طور وسیعی بافت‌های اپیتلیال را گرفتار ساخته و موجب پاسخ ایمنی شدیدی می‌شود، احتمال دارد درمان با ویتامین A شدت بیماری را کاهش دهد. هر چند مکانیسم واقعی که به وسیله آن ویتامین A شدت سایر بیماری‌هارا کاهش می‌دهد، هنوز شناخته شده و حدس زده می‌شود در ارتباط با بهبود عملکرد ایمنی و بازسازی سریع بافت‌های اپیتلیال باشد.

این یافته‌ها برای کودکان کشورهای در حال توسعه نظیر بنگلادش که شیگلوز هنوز به عنوان یک مشکل عمدۀ بهداشت عمومی و یکی از علل اصلی بیماری و مرگ و میر کودکان به شمار می‌رود، حائز اهمیت است. چرا که این امید وجود دارد که با افزوده شدن مکملهای ویتامین A به درمان استاندارد با آنتی بیوتیک، کاهش در

حافظتی قابل توجهی بین مصرف پاراستامول و سرطان تخدان مشاهده گردید. ارتباط معکوس بین مصرف آسپیرین و سرطان تخدان نیز نسبتاً کم بوده است. نتایج در مورد زنانی که پاراستامول را روزانه و بیش از ۱۰ سال مصرف کرده‌اند، یا تعداد قرصهای مصرفی روزانه آنها ضریب تعداد سالهای مصرف بیشتر از ۲۰ بوده است، خیلی روشن و آشکار بود.

توضیح بیولوژیکی رابطه معکوس بین پاراستامول و سرطان تخدان می‌تواند با توضیح پیشنهاد شده برای رابطه بین  $\text{NSAID}$  و سرطان کولورکتال متفاوت باشد. در رابطه اخیر مکانیسم دخیل عمدتاً به مهار آنزیم اندوپراکساید سنتثاز (سیکلواکسیژنان) ارتباط داده می‌شود و به نظر می‌رسد غلظت سیکلواکسیژنانز در آدنوما و آدنوكارسینومای کولورکتال افزایش یافته و موجب مقاومت نسبت به آپوپتوزیس می‌شود. نشان داده شده است که مهار کننده‌های پروستاگلاندین با کاهش غلظت سیکلواکسیژنانز، اپیتلیوم کولون را افزایش داده و موجب پسروی آدنوما می‌شوند. اما پاراستامول اثر ضد التهابی ضعیفی داشته و مهارکننده ضعیف پروستاگلاندین سنتثاز می‌باشد و نشان داده نشده که یک اثر حفاظتی در مقابل سرطان کولورکتال داشته باشد. شواهد جالب توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد پاراستامول ممکن است یک اثر آنتی کنادوتروفیک داشته باشد.

در یک مطالعه توکسیکولوژیکی، آتروفی رحم، تخدان و بیضه در موشهای صحرایی که ۲۵۰۰۰ ppm پاراستامول دریافت کرده بودند، مشاهده شد. در این مطالعه میزان کیست‌های

همچنین قابلیت بهره دهی درمانی مکمل‌ها ممکن است کاملاً متفاوت با منابع طبیعی باشد (۴).

ضد دردهای OTC و خطر سرطان تخدان مصرف آسپیرین و سایر داروهای ضد التهاب غیر استروییدی با کاهش خطر سرطان کولورکتال در مطالعات اپیدمیولوژیکی و تجربی همراه بوده است. چندین مکانیسم در این رابطه پیشنهاد شده که شامل مهار سنتثاز پروستاگلاندین از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژنانز، افزایش پاسخ ایمنی سلوالی و یا تحریک آپوپتوزیس می‌باشد. این مکانیسم‌ها ممکن است منحصر به سرطان کولورکتال نبوده و با نئوپلاسم سایر قسمت‌ها مثل پستان و ریه نیز در ارتباط باشد. با این انگیزه Cramer و همکاران، ارتباط بین مصرف ضد دردهای OTC را با خطر سرطان تخدان مورد بررسی قرار دادند. آنها طی سالهای ۱۹۹۷-۱۹۹۲ یک مطالعه کنترل-موردی (case-control) را در زنانی که به تازگی سرطان تخدان در آنها تشخیص داده شده بود، انجام دادند و مصرف ضد دردهای OTC را در ۵۶۳ زن مبتلا به سرطان تخدان و ۵۲۲ زن غیر مبتلا به عنوان کنترل، مقایسه کردند. مصرف ضد دردهای OTC از طریق مصاحبه مشخص شد و معمولترین علل مصرف این داروها آرتربیت و سردرد اظهار گردید. نسبت‌های کسری (odd ratio) بدست آمده برای خطر سرطان تخدان در رابطه با مصرف ایبوپروفن ۱/۰۳، برای آسپیرین ۰/۷۵ و برای پاراستامول (استامینوفن) ۰/۵۲ بود، یعنی ارتباط قابل توجهی بین سرطان تخدان و مصرف ایبوپروفن یافت نشد. در حالی که ارتباط

این مسأله که آیا مسدودکننده‌های کانال کلسیم خطر سرطان را در حالت کلی و برخی سرطانها را به طور خاص افزایش می‌دهند یا نه یک مطالعه کنترل-موردی را بر مبنای اطلاعات جمع آوری شده از بیمارستانهای بالتیمور، نیویورک و فیلادلفیا طی سالهای ۱۹۹۶-۱۹۸۳ انجام دادند. بدین منظور تعداد ۹۵۱۲ بیمار با سنین ۴۰-۶۹ سال مبتلا به سرطانهای نواحی مختلف و ۶۴۹۲ نفر کنترل با سنین ۴۰-۶۹ سال که به علت بیماریهای غیر بدخیم پذیرش شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج تحقیق اخیر حاکی از آن است که مصرف  $\beta$ -افزايش CCB با افزایش خطر وقوع سرطان در حالت کلی (خطر نسبی ۱/۱) و برخی سرطانها به طور خاص همراه نیست، به استثنای سرطان کلیه (خطر نسبی ۱/۸) که با پرفساری خون یا داروهایی که برای درمان پرفساری خون به کار می‌روند، ارتباط دارد. به طوری که افزایش خطر سرطان کلیه نه تنها در بین مصرف کنندگان  $\beta$ -بلوکرها و مهارکننده‌های نیز وجود دارد. در مورد این دو گروه دارویی نیز ارتباطی بین مصرف آنها با سایر سرطانها یافت نشد.<sup>(۶)</sup>

عارضه جانی دیگری که در سالهای اخیر به  $\beta$ -CCB نسبت داده شده است، افزایش خطر افسردگی می‌باشد. از آنجایی که در مطالعات ایدمیولوژیکی در سالهای اخیر افزایش خطر دپرسیون به دنبال مصرف  $\beta$ -CCB و مهارکننده‌های ACE وجود داشته است. اخیراً Lindberg و همکاران با

تخدمانی در موشهایی که ۶۰۰۰-۲۰۰۰ ppm پاراستامول دریافت کرده بودند، کاهش نشان داد. این تضعیف آشکار تخدمان ممکن است با اثر آنتی گنادوتروفیک یک محصول متابولیک پاراستامول در ارتباط باشد. پاراستامول در کبد به وسیله کونزوگاسیون به سولفات یا گلوکورونید و یا با یک واکنش کاتالیز شده توسط  $P_{450}$  که نیاز به گلوتاتیون دارد، متابولیزه می‌شود. از آنجاکه گلوتاتیون به وضوح برای ریلیز هورمون حرک فولیکول (FSH) و اتصال آن به رسپتور ضروری است، تخلیه گلوتاتیون در جریان متabolism پاراستامول می‌تواند غلظت‌های موثر FSH را دچار تغییر سازد.

در هر حال رابطه معکوس بین مصرف پاراستامول و سرطان تخدمان، نیاز به مطالعات بیشتری دارد و تا وقتی صحت مکانیسم‌های دخیل در این ارتباط بهتر شناسایی نشده است. این ارتباط نمی‌تواند به عنوان یک توصیه سلامتی در نظر گرفته شود.<sup>(۵)</sup>

### مسدودکننده‌های کانال کلسیم: سرطان یا خودکشی؟

در سال ۱۹۹۶ Pahor و همکاران مطرح کردند که مسدودکننده‌های کانال کلسیم ممکن است کارسینوژن باشند و این اثر به تداخل این داروها با پدیده آپوپتوزیس نسبت داده شد. بعد از ۷/۳ سال مطالعه پیگیرانه روی ۵۰۵۲ نفر، آنها متوجه افزایش قابل توجه آماری ۱/۷۲ برابر در خطر کلی سرطان بین افرادی که این داروها را مصرف می‌کردند، شدند. نتایج مطالعات بعدی گیج کننده و ضد و نقیض بوده است. اخیراً در همین رابطه Rosenberg و همکاران برای ارزیابی

لیوفیلیکشان به آسانی از سد خونی- مغزی عبور می‌کند، بنابراین امکان دارد با نورونها و رسپتورهای دخیل در تنظیم خلق و خوی تداخل داشته باشد. از آنجا که این داروها از نظر سلکتیویته و کینتیکشان تفاوت دارند، تاثیر آنها روی سیستم عصبی مرکزی نیز ممکن است مقاومت باشد. با این حال در مطالعه اکولوژیکی، میزان مصرف دو گروه مشتقات دی‌هیدروپیریدین و بنزوتیازپین‌ها ارتباط قابل توجهی با میزان خودکشی داشته ولی در مورد مشتقات فنیل آکلیل آمین چنین ارتباط قابل توجهی مشاهده نشد. محققان چنین نتیجه می‌گیرند که CCB ممکن است در افزایش خطر خودکشی تاثیر داشته باشند و باید عواقب درمان با این داروها با توجه به اختلالات عاطفی بیشتر مورد بررسی قرار گیرد (۷).

#### منابع:

1. McCully KS. Homocysteine, folate, Vitamin B<sub>6</sub> and cardiovascular disease. JAMA. 1998; 279: 392 - 393
2. Rimm EB. Folate and vitamin B<sub>6</sub> from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA. 1998; 279: 359 - 364
3. Shahadat H. Single dose vitamin A treatment in acute shigellosis in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial. Br Med J. 1998; 316: 422 - 426
4. Bonn D. Vitamin E may reduce Prostate - Cancer incidence. Lancet. 1998; 351: 961
5. Cramer DW. Over - the - counter analgesics and risk of ovarian cancer. Lancet. 1998; 351: 104 - 107
6. Rosenberg L. Calcium channel blockers and risk of cancer. JAMA. 1998; 279: 1000 - 1004
7. Lindberg G. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in Population based cohort study. Br Med J. 1998; 316: 741 - 745

این توجیه که دپرسیون ممکن است انگیزه‌ای برای خودکشی باشد، در دو مطالعه مستقل ارتباط محتمل بین میزان خودکشی و میزان مصرف ۸ گروه داروهای قلبی - عروقی را مورد بررسی قرار دادند. مطالعه اکولوژیکی شامل ۱۵۲ منطقه شهری سوئد می‌شد و مطالعه گروهی همه ساکنین یک منطقه شهری سوئد که طی سالهای ۱۹۸۸ یا ۱۹۸۹ داروهای قلبی - عروقی را از داروخانه‌های منطقه خود خریداری کرده بودند را در بر می‌گرفت. در مطالعه گروهی ۶۱۷ نفر به عنوان افرادی که CCB مصرف کرده بودند و ۳۷۸۰ نفر به عنوان افرادی که CCB مصرف نمی‌کردند، طبقبندی شدند. شناسایی همه مصرفکنندگان داروها قابلیت تعیین مطالعه را بیشتر می‌ساخت. در هر دو مطالعه اکولوژیکی و گروهی اختلاف معنی داری بین میزان خطر خودکشی ناشی از مصرف CCB در مقایسه با سایر داروهای قلبی - عروقی مشاهده شد. از بین مسدودکننده‌های کانال کلسیم نیز «دی‌لایتیازم» نزدیکترین ارتباط را با میزان خودکشی داشت. این داروها غالباً برای درمان آنژین صدری به کار می‌روند و اگر خود آنژین صدری را موجب دپرسیون و در نهایت خودکشی بدانیم، این سوال پیش می‌آید که چرا سایر داروها مثل نیترات‌ها که برای درمان آنژین به کار می‌روند، ارتباطی با میزان خودکشی ندارند. بنابراین ارتباط خود بیماری با خودکشی غیر محتمل به نظر می‌رسد.

بر عکس اغلب داروهای قلبی - عروقی، مسدودکننده‌های کانال کلسیم بر مکانیسم‌های ترشحی و انقباضی در انواع مختلف سلولهای تأثیر می‌گذارند. این داروها به خاطر خاصیت