پرسش و پاسخ علمی

دکتر مرتضی ثمینی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱ ـ آقا یا خانم م. سلمه نژاد دانش‌آموز دبیرستانی خوش خط از یزد طی نامه‌ای در مورد نقش غده هیپوفیز (میانی) در انسان و نقش غده تیموس سؤال کرده‌اند.

□ ضمن تشکر از این دانش‌آموز علاقه‌مند، به اطلاع ایشان می‌رسانیم غده هیپوفیز (Hypophysis or Pituitary gland) که در زیر مغز توسط ساقه هیپوفیزی از هیپوتالاموس آویزان است شامل دو قسمت اصلی خلفی یا نوروهیپوفیز و قدامی یا آدنوهیپوفیز است که این دو قسمت بطور جداگانه تکامل می‌یابند و سپس در کنار هم قرار می‌گیرند. این دو قسمت اعمال کاملاً متفاوت دارند که می‌توانید در صورت تمایل، در مجله رازی شماره بهمن ماه ۱۳۷۴ در باره فیزیولوژی و فارماکولوژی آن مطالبی را بخوانید. قسمت حد واسط (Pars intermedia) که بین دو قسمت قدامی و خلفی هیپوفیز قرار دارد یک هورمون محرک ملانوفور (MSH) تولید می‌کند که ساختمان شیمیایی آن شبیه قسمتی از ساختمان کورتیکوتروفین (ACTH) است. این هورمون ملانوسیتها را در پوست تحریک و باعث سنتز رنگ دانه سیاه ملانین می‌شود. اهمیت MSH در انسان کاملاً ارزیابی نشده است ولی افزایش تولید آن می‌تواند باعث افزایش رنگ دانه پوست در بیماری آدیسون (کم کاری قشر غده فوق کلیوی)، بعضی از موارد تیروتوکسیکوز و حاملگی باشد. هورمونی بنام ملاتونین در غده پینال (Pineal body) یا چشم سوم حیوانات خونسرد از سروتونین ساخته می‌شود که اثر ملانین را خنثی می‌کند.

غده تیموس عمدتاً مرکب از سلولهای اپی‌تلیال (بیشتر در قسمت مرکزی) و لنفوسیتها یا تیموسیتها (بیشتر در قسمت قشری) است. در سنین بلوغ به حداکثر وزن خود می‌رسد وبعداز آن کوچک می‌شود. سلولهای پیش‌سازی که توسط مغز استخوان وارد خون می‌شوند در غده تیموس بدام افتاده و مورد پردازش قرار می‌گیرند و خاصیت شناسایی یک آنتی‌ژن خاصی را پیدا می‌کنند. قسمت عمده این سلولها تخریب شده و فقط سلولهایی که nonself reactive cells هستند تیموس را ترک کرده و وارد خون می‌شوند و به بافتهای لنفوئید رفته و

به لنفوسیتهای T می‌شوند که برای ایجاد ایمنی واسطه‌گری شده از طریق سلول ضروری هستند. اگر تیموس در طول زندگی جنینی عمل کرد خود را از دست دهد یا در دوران نوزادی برداشته شود بافت لنفوئید قادر به تولید T-لنفوسیتها نخواهد بود و باین ترتیب یکی از بازوهای اصلی سیستم ایمنی یعنی ایمنی واسطه‌گری شده از طریق سلول تکامل پیدا نخواهد کرد. T-لنفوسیتها مستقیماً روی آنتی‌ژن عمل کرده و ایجاد لنفوکین‌ها را می‌کند. تیموس هورمونهای مختلف نیز تولید می‌کند که بلوغ T-سل‌های نارس و اعمال T-سل‌های بالغ را تنظیم می‌کنند.

از مهم‌ترین این هورمونها زینک تیمولین است که در خون با غلظت کافی وجود دارد و با برداشتن تیموس یا پس رفتگی تیموس، غلظت آن در خون کم می‌شود. این هورمون از سلولهای اپی‌تلیال تیموس ترشح می‌شود. اینترلوکین‌ها در تکامل T-لنفوسیتها نقش مکملی مهم با هورمونهای تیمیک دارند. تیموزین فرکشن V (Thymosin fraction V = TFV) و تیمواستیمولین دو عصاره تیمیک هستند و اخیراً سه پپتید خالص شده به اسامی تیموزین α_1، تیموپوئیتین و فاکتور هومورال تیمیک نیز جدا شده و تحت تجربه بالینی قرار گرفته‌اند. این پروتئینها به طور شیمیایی سنتز شده و یا به روش مهندسی ژنتیک تولید شده‌اند. این پپتیدها از لحاظ شیمیایی با هم متفاوت هستند ولی همگی عمل T-سل‌ها را در آزمایشگاه و نیز ایمنی واسطه‌گری شده توسط T-سل‌ها را در بدن تنظیم می‌کنند. عصاره‌های مشتق از منشاء گاو، ایجاد واکنشهای آلرژیک می‌کنند. فرآورده‌های خالص شده ایمونوژنیک نیستند و ظاهراً عاری از اثرات جانبی می‌باشند. مطالعات حیوانی نشان داده که این فرآورده‌های هورمونی، نقص‌های ایمنی ایجاد شده در اثر بالا رفتن سن، سرطان، بیماریهای خود ایمنی و پس از درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی را بطور نسبی معکوس می‌کنند. مصرف بالینی این فرآورده‌ها باعث افزایش تعداد T-سل‌ها و عملکرد آنها می‌شود. مصرف این هورمونها در بیماران مبتلا به ARC (AIDS - related complex) باعث اصلاح عملکرد T-لنفوسیتها شده است.

TFV و تیموزین α_1 در تحقیقات سرطانی بکار می‌روند و مطالعات مقدماتی نشان داده که در سرطان ریه، سر و گردن و کلیه سودمند هستند. مطالعات جدید، تقویت اثر پپتیدهای تیمیک و اینترلوکین‌ها را تایید کرده و در آینده کاربرد توام هورمونهای تیمیک با اینترلوکین‌ها در درمان سرطان و تضعیف ایمنی وابسته به سن، منطقی به نظر می‌رسد.

۲ ـ آقای دکتر محمد سعید مقدادی از فلاورجان نوشته‌اند که در صفحه ۴۱ شماره مهرماه ۷۴، در مقاله‌ای تحت عنوان مصرف دیورتیک‌ها در نارسائی قلبی (ترجمه آقای دکتر صدر) نوشته شده که مصرف همزمان داروهای مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و مدرهای نگهدارنده پتاسیم، ایجاد کاهش خطرناک پتاسیم می‌کند و درباره صحت یا عدم صحت این جمله توضیح خواسته‌اند.

□ به اطلاع ایشان می‌رسانیم که همانطوریکه جنابعالی اشاره کرده‌اید این جمله، اشتباه چاپی بوده و صحیح آن «افزایش خطرناک پتاسیم» می‌باشد زیرا هر دو گروه دارویی یاد شده باعث افزایش پتاسیم خون می‌شوند.

۳ـ آقای دکتر شاپور نصرالهی‌پور از مسجد سلیمان، ضمن اظهار لطف، خواستار معرفی مرجعی شده‌اند که در آن راجع به اثر زمان و عوامل محیطی بر پایداری داروها بحث شده باشد و در ضمن خواستار لیستی از داروها شده‌اند که با فرا رسیدن تاریخ انقضای مصرف آنها، مواد با اثرات سوء بیشتر در آنها تولید می‌شود.

□ به اطلاع ایشان می‌رسانیم که تمام کتابهای مربوط به علوم داروسازی (Pharmaceutical Sciences) مطالبی راجع به نحوه تعیین تاریخ مصرف (expiration date) و عمر مفید یا Shelf - life داروها، دارند. به عنوان مثال در کتابی تحت عنوان فیزیکال فارماسی که توسط آلفرد مارتین و همکارانش نوشته شده در صفحات ۳۹۱ تا ۳۹۸ و در صفحه ۱۵۰۹ تا ۱۵۱۰ Remington's Pharmaceutical Sciences، راجع به این موضوع بحث شده است در ضمن لیست کاملی که شامل همه داروها و مورد درخواست آقای دکتر نصرالهی‌پور باشد، وجود ندارد و باید ضمن مطالعه متون مختلف، مثالهای مختلف را پیدا نمود. ذکر این نکته ضروری است که اکثر داروها در اثر گذشت زمان به ترکیبات سمی‌تر از داروهای مادر تبدیل نمی‌شوند بلکه در مورد بعضی از داروها مثل تتراسایکلین، آسپیرین و ویتامین C چنین اتفاقی رخ می‌دهد.

۴ـ آقای دکتر مجتبی طالبیان از تهران نوشته‌اند که در مقاله‌ای تحت عنوان تفاوتهای بین نژادی در پاسخ‌دهی به داروها که توسط آقای دکتر کبریایی‌زاده نوشته شده در صفحه ۲۵ شماره مهرماه ۷۴ مجله رازی، آمده است که لوودوپا در اثر کربوکسیلاسیون به دوپامین تبدیل می‌شود و در باره صحت این جمله توضیح خواسته‌اند.

□ به اطلاع ایشان می‌رسانیم که در این جمله کربوکسیلاسیون باید به دکربوکسیلاسیون اصلاح شود.

۵ـ نامه‌ای دریافت کردیم از آقای مسعود سلطانی از اهر که ضمن اظهار لطف سؤالاتی را نیز مطرح کرده‌اند که به بعضی از آنها پاسخ می‌دهیم:

□ **الف ـ** در باره بیماری جذام و داروهای ضد جذام جدید پرسیده‌اند و در ضمن در باره انتشار کتاب سوم از سری کتابهای فارماکولوژی پرس و جو نموده‌اند. به اطلاع ایشان می‌رسانیم که کتاب سوم این سری از کتابها تحت عنوان شیمی درمانی منتشر شده که حاوی داروهای ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچ، ضد انگل، ضد سرطان و ... می‌باشد و پاسخ این سؤال خود را در همین کتاب می‌توانند پیدا کنند.

ب ـ پرسیده‌اند که اگر نسبت به عوامل اکسید کننده مثل بنزوئیل پراکساید حساسیت وجود داشته باشد آیا درمان با تتراسایکلین برای درمان آکنه سودمند است؟

اگر بیماری نسبت به عوامل مسبب پوست اندازی (Peeling agents) مثل بنزوئیل‌پراکساید و تره ـ تینوئین عدم تحمل داشته باشد مصرف موضعی آنتی‌بیوتیک‌ها مثل تتراسایکلین ۰/۲۲ درصد یا کلیندامایسین یک درصد می‌توانند سودمند باشند، گرچه سودمندی آنها کمتر از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک می‌باشد. در مورد مصرف خوراکی آنتی‌بیوتیک‌ها، اوکسی تتراسایکلین ۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز از هفته اول تا چهارم خورده می‌شود و سپس دوز را به دو بار در روز تقلیل می‌دهند تا اصلاح آکنه ایجاد شود. بجای آن می‌توان از ماینوسایکلین، ۵۰ میلی‌گرم دوبار در روز به مدت ۶ هفته استفاده شود یا اریترومایسین

۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۱ تا ۴ هفته شروع شده و سپس به دو بار در روز تقلیل می‌یابد تا اصلاح آکنه درمان ادامه پیدا می‌کند که ممکن است چندین ماه طول بکشد.

برای بیمارانی که در برابر این درمانها مقاوم هستند مصرف دوزهای کوچک آنتی‌آندروژنها یا ایزوتره‌تینوئین باید زیر نظر یک درماتولوژیست مصرف شوند. اسید آزلائیک (Azelaic acid) فعالیت ضد میکروبی داشته و در ضمن کراتینیزه شدن را در داخل فولیکول تغییر می‌دهد و به صورت کرم ۲۰٪ از طریق موضعی برای درمان آکنه مخصوصاً در آکنه باکومدون (Comedonal acne) سودمند است.

ج - در باره مصرف پروژسترون در الکل ایزوپروپیل برای درمان ریزش مو، قبلاً در قسمت پرسش و پاسخ علمی نظر خود را گفته‌ایم. اگر پزشک مودر نظر شما رفرنسی برای سودمندی این فراورده و مکانیسم اثر آن در ریزش مو دارد به دفتر مجله ارسال فرمایید تا به اطلاع خوانندگان برسانیم.

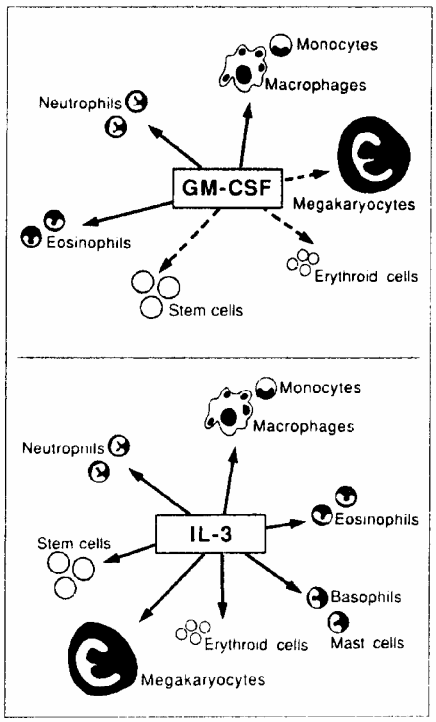
د - در باره بلفاریت (Blepharitis) و مصرف کرومولین برای درمان آن سؤال کرده‌اند. بلفاریت یک بیماری التهابی پلک بویژه در لبه پلک است که معمولاً مربوط به سبوره یا عفونت با استافیلوکوک طلایی است که هر مورد باید درمان ویژه خود را داشته باشد. برای درمان، باید چشم را مرتب با پنبه خیس پاک نمود و علیه استافیلوکوک آنتی‌بیوتیک موضعی استفاده نمود. تتراسایکلین خوراکی نیز می‌تواند سودمند باشد. از آنجایی که در بلفاریت سوزش چشم‌ها و درد پلک وجود دارد استفاده از اشک مصنوعی و شاید کرومولین سدیم سودمند باشند.

کرومولین سدیم معمولاً در درمان پروفیلاکتیک التهاب ملتحمه آلرژیک یا ورم ملتحمه بهاره (Vernal Conjunctivitis) و موارد مشابه آن بکار می‌رود و با تثبیت غشاء مست - سل‌ها، آزاد شدن میانجی‌های شیمیایی مثل هیستامین و لوکوترین‌ها و غیره را کاهش می‌دهد.

هـ - کتوکونازول از طریق موضعی مثلاً به صورت شامپوی حاوی این دارو یا کرم در درمان درماتیت سبوره‌ای مؤثر می‌باشد.

۶ - آقای حسن نوبری مقدم از میانه اطلاعاتی در باره اینترلوکین - ۳ خواسته‌اند.

اینترلوکین - ۳ ابتدا به عنوان یک تنظیم کننده خونسازی کشف شد. اینترلوکین - ۳ انسانی یک گلیکوپروتئین با زنجیر پلی‌پپتیدی واحد و با وزن ملکولی ۱۵/۴ کیلودالتون است و امروزه تولید اینترلوکین - ۳ نوترکیب تنها راه عملی برای بدست آوردن مقادیر کافی آن جهت مصرف بالینی می‌باشد. بین فعالیتهای عملی اینترلوکین - ۳ و فاکتورهای محرک کولونی (CSFs) شناخته شده، بویژه GM- CSF تشابهاتی وجود دارد (شکل ۱). اینترلوکین - ۳ و GM - CSF، هر دو اثرات گسترده تحریکی روی سلولهای خونساز دارند ولی اینترلوکین - ۳ روی تکثیر مگاکاریوسیت، اریتروئید و بلاست سل اثرات قوی‌تر داشته و از لحاظ قادر بودن برای تحریک تکثیر مست سل منحصر به فرد است. مصرف توأم اینترلوکین - ۳ با G - CSF و GM - CSF یا M - CSF منجر به افزایش تکثیر سلولهای گرانولوسیتی و ماکروفاژ انسان می‌شود. در سرطان پیشرفته تخمدانی استفاده از دوزهای ۵ تا ۱۰ مایکروگرم برای هر کیلوگرم در روز - rhIL 3 باعث تقویت اثر شیمی درمانی شده است.



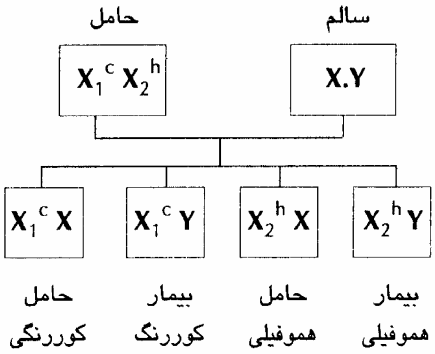
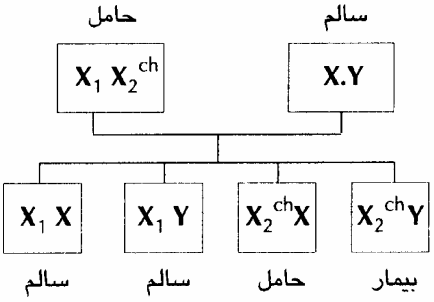
شکل (۱): اثرات تحریکی GM - CSF و IL - 3 روی سلولهای خونساز (haemopoietic cells).

بطور کلی خواص اینترلوکین ـ ۳ باعث شده که کاندیدای خوبی‌برای مصرف درمواردی باشدکه تولید سلولهای خونساز زیر مقدار طبیعی است.

۷ ـ خانم لیلا شریفی از زنجان اطلاعاتی از بیماریهای کوررنگی و هموفیلی خواسته‌اند و پرسیده‌اند که اگر دختری حامل ژن کوررنگی و هموفیلی با پسری سالم ازدواج کند ژنوتیپ فرزندان آنها چگونه خواهد بود.

□ در پاسخ خانم شریفی عرض می‌کنیم که کوررنگی (Colour blindness) و هموفیلی (نوع A و نوع B) از بیماریهای ژنتیکی وابسته به جنس (Sex - linked inherited disorders) هستند. در مورد سؤال خانم شریفی دو حالت وجود خواهد داشت: الف) ژن کوررنگی روی یک کروموزوم و ژن هموفیلی روی کروموزوم دیگر مادر باشد. ب) ژن‌های کوررنگی و هموفیلی هر دو روی یک کروموزوم جنسی مادر باشد ($X^{ch}X$). در حالت اول پسرها بیمار بوده و دخترها حامل بیماریها خواهند بود. در حالت دوم نصف دخترها سالم و نصف آنها حامل بوده و نصف پسرها بیمار و نصف دیگر سالم خواهند بود. شجره‌نامه فرزندان آنها بصورتهای زیر خواهد بود:

الف ـ ژن کوررنگی روی یک کروموزوم و ژن هموفیلی روی‌کروموزوم‌جنسی‌دیگر مادرباشد.



ب ـ ژنهای غیر طبیعی هر دو روی یکی از کروموزومهای جنسی مادر باشد.