

۵ - هیدروکسی تریپتوفان

دکتر عباس حاجی‌آخوندی^۱، دکتر سعید گودرزی^۲

۱. گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ روش بررسی

در این تحقیق بانک‌های اطلاعاتی معتبر علمی مرتبط با 5HTP نمایه شده در بانک‌های اطلاعاتی ISI.PubMed ، Web of Science ، Scopus بررسی شده است.

■ نتایج

5HTP ۵ پس از عبور از سدمغزی - خونی (BBB) با دکربوکسیلاسیون تبدیل به سروتونین شده و اثرهای درمانی خود را اعمال می‌نماید. علی‌رغم نگرانی‌هایی که در مورد ایجاد سندروم EMS با مصرف 5HTP وجود دارد نمی‌توان این عارضه را به فرآورده موجود در بازار 5HTP نسبت داد. هدف از مصرف 5HTP ۵ غلبه بر کمبود سروتونین در CNS می‌باشد و اثرهای این مکمل طبیعی در بهبود کیفیت خواب، افسردگی، درمان چاقی و کنترل اشتها، دیابت تیپ ۲، بهبود خلق و خو،

■ خلاصه

■ مقدمه

منبع تجاری ۵ - هیدروکسی تریپتوفان (5HTP) که در بدن و طبیعت وجود دارد، دانه‌های گیاه آفریقایی *Griffonia simplicifolia* است که در حال حاضر یکی از مکمل داروهایی پرمصرف بازار دارویی آمریکای شمالی است. این آمینو اسید در بدن تولید می‌شود و به طور طبیعی در غذاهایی نظیر گوشت، ماهی، تخم مرغ و لوبیا موجود است. دانه‌های باقلاء مانند این گیاه تجاری که در کشورهای آفریقایی ساحل عاج، توگو و غنا برداشت می‌شود، از آن جا به سایر نقاط دنیا صادر می‌شود.

■ هدف از تحقیق

هدف از این مطالعه برطرف کردن برخی از ابهام‌های علمی که پیرامون عوارض و اثرهای 5HTP وجود دارد، است.

صورت گرفته و خلوص ماده مؤثره آن ۵-هیدروکسی تریپتوфан تا حدود ۹۸ درصد بالا برده شده و برای ساخت فرآورده نهایی دارویی از قبیل قرص، کپسول و ... مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱). از آنجایی که سروتونین یا 5HT (۵-هیدروکسی تریپتامین) قادر عبور از سطح خونی معززی نیست، نمی‌تواند به مغز وارد شود و بنابراین، باید در خود مغز ساخته شود. تریپتوفان اسید آمینه‌ای ضروری است که در بسیاری از مواد غذایی از جمله تخم مرغ وجود دارد، همان‌طور که در شکل (۱) مشاهده می‌شود در بدن پس از هیدروکسیله شدن تبدیل به ۵-هیدروکسی تریپتوفان می‌شود(۲). جذب روده‌ای ۵-هیدروکسی تریپتوفان نسبتاً خوب و حدود ۷۰ درصد می‌باشد. زیرا جذب روده‌ای آن نیاز به حضور مولکول‌های ناقل در معده و روده نداشته و به صورت رقابتی تحت تأثیر مولکول‌های اسید آمینه دیگر قرار نمی‌گیرد(۳). بدلیل این که در این مرحله تریپتوفان هیدروکسیلدار شده، از تبدیل ۵-هیدروکسی تریپتوفان به نیاسین یا اسیدهای آمینه دیگر جلوگیری می‌شود، همان‌طور که برای تریپتوفان خوراکی این امر پیش‌بینی شده است.

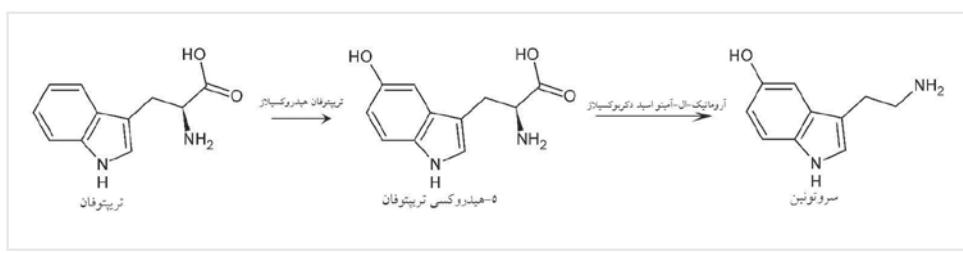
میگرن و فیبرومیالژی ثابت شده است. از آنجایی که 5HTP یک پیش ماده فعال در تولید سروتونین می‌باشد مصرف آن همراه با مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SRI) نامناسب است.

واژگان کلیدی: ۵-هیدروکسی تریپتوفان، گریفونیا، افسردگی، کاهش وزن، طبیعی، مکمل

■ مقدمه

۵-هیدروکسی تریپتوفان (5-hydroxytryptophan) که به اختصار 5-HTP یا 5-HTP گفته می‌شود نوعی اسید آمینه است که به طور طبیعی در بدن تولید می‌شود و به طور طبیعی در غذاهایی نظیر گوشت، ماهی، تخم مرغ و لوبیا موجود است.

در صنعت ۵-هیدروکسی تریپتوفان را از دانه‌های گیاه Griffonia simplicifolia (DC.) Fabaceae از خانواده نخدود Baill می‌آورند. دانه‌های خشک شده گیاه که شبیه باقلا گشک شده ولی گرد است در کشورهای آفریقایی ساحل عاج، توگو و غنا رویش دارد و از آن جا به تمام نقاط دنیا صادر می‌شود. در کشورهای مقصد، از این دانه‌ها با روش‌های مختلف و مدرن عصاره‌گیری



شکل ۱ - نحوه تبدیل تریپتوفان به سروتونین

متداول ترین عوارض جانبی که با مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان به وجود می‌آید شامل، سوزش قلب، ناراحتی معده، بی‌اشتهاای، تهوع، استفراغ، نفخ و اسهال می‌باشد. این عوارض جانبی می‌تواند به دلیل تبدیل جانبی ۵-هیدروکسی تریپتوفان به سروتونین باشد که این امر باعث افزایش حرکت دستگاه گوارش (معده و روده) می‌شود. عوارض جانبی غیرمتداول شامل سردادر، بی‌خوابی و لرزش می‌باشند (۷). اثرهای ناخوشایند معدی و روده‌ای ناشی از مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان معمولاً شدت بسیار کمی داشته یا در هنگام مصرف ثابت دارو از بین می‌روند (۸).

مطالعه‌های نشان داده‌اند مصرف داخل عروقی ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم از ۵ - هیدروکسی تریپتوفان باعث ایجاد گیجی، آسیب به حافظه و بهویژه اضطراب می‌شود، این عوارض با مصرف خوراکی این دارو نادر می‌باشند (۷، ۹).

مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRI's) و هر عامل حد واسطی که به طور مؤثر سطح سروتونین را بالا می‌برد یا قدرت عمل آن را بیشتر می‌کند ممکن است به طور منفی با ۵ - هیدروکسی تریپتوفان واکنش داده و سندروم سروتونین را ایجاد کند (۱۰). از آنجایی که ۵ - هیدروکسی تریپتوفان یک پیش ماده فعال در تولید سروتونین می‌باشد، مصرف آن همراه با SSRI نامناسب است. هر گونه دسته دارویی دیگر که به صورت مؤثر سطح سروتونین را بالا می‌برد یا قدرت عمل مؤثر سروتونین را بیشتر می‌کند نیز باید سنجیده شود مگر آن که تحت شرایط ویژه‌ای توسط پزشک تجویز شود (۷، ۱۱، ۱۲).

۵ - هیدروکسی تریپتوفان برخلاف بسیاری از مشتقاتش قادر به عبور از سد خونی مغزی بوده و پس از عبور با دکربوکسیلاسیون تبدیل به سروتونین شده که یک واسطه شیمیایی مغزی (Mediator) است و اثرهای درمانی خود را اعمال می‌نماید. البته، لازم به ذکر است تریپتوفان خود به وسیله مولکول‌های حامل قادر به عبور از سد خونی مغزی می‌باشد. از طرف دیگر، مطالعه‌های مختلف ثابت کرده‌اند که بعد از مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان افزایشی در سطح خونی واسطه‌های مغزی دیگر از جمله ملاتونین، دوبامین، نوراپی‌نفرين و بتا‌آندورفين نیز صورت می‌گیرد (۳، ۶، ۷، ۵).

باید به این نکته اشاره کرد که ۵ - هیدروکسی تریپتوفان می‌تواند در درمان افسردگی و از جمله افسردگی‌های شدید نیز تجویز شود. نگرانی بدیهی در مورد شروع استفاده از ۵ - هیدروکسی تریپتوفان برای درمان افسردگی شدید خطر سندروم سروتونین می‌باشد که با مشورت با پزشک درمان کننده و یا داروساز این مشکل براحتی قابل پیشگیری است (۷).

فرآورده‌های مختلف حاوی ۵ - هیدروکسی تریپتوفان به تنها یا در ترکیب با مواد دیگر به اشکال قرص و کپسول و ... وجود دارند. مقدار مصرف این فرآورده‌ها بر پایه ۵ - هیدروکسی تریپتوفان ابتدا ۵۰ میلی‌گرم با هر غذا می‌باشد که در صورت نیاز تا ۱۰۰ میلی‌گرم بعد از هر غذا قابل افزایش است. بیشترین مقدار مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان ۶۰ میلی‌گرم روزانه است (۷).

نشده است. هیچ سمیتی در مورد این دارو مشابه با سمیت‌های ایجاد شده بهوسیله ال - تریپتوфан صنعتی را نشان نداده‌اند (۱۴).

با توجه به شواهدی که در ارتباط ۵ - هیدروکسی تریپتوfan و EMS وجود دارد، ترنز^۳ و همکارانش در آگوست ۱۹۹۸ مجددًا تأکید کردند که طبق گزارش اداره غذا و دارو ایالات متحده که تنها ۴ مورد EMS در سراسر دنیا گزارش شده است که احتمال می‌رود با ۵ - هیدروکسی تریپتوfan در ارتباط باشد اما در هیچ کدام از موارد مرگ فرد مشاهده نشده است (۷). هر چند که در سال ۲۰۰۰ گزارش شد که به طور قطعی نمی‌توان هیچ یک از ۴ مورد EMS گزارش شده توسط اداره غذا و دارو را با مصرف ۵-HTP در ارتباط دانست (۱۴).

در سال ۱۹۹۹ محققی به نام کلارسکوف^۳ از طریق آنالیز هشت نمونه تجاری ۵ - هیدروکسی تریپتوfan که اتهام ایجاد EMS در مورد آن‌ها وجود داشت، به وجود یک پیک ناشناخته (پیک X) در طیف HPLC پی برد و بیان نمود که احتمالاً این پیک مرتبط با ایجاد EMS می‌باشد (۱۳). آن‌ها دریافتند که پیک X مربوط به خانواده مواد آلاینده‌ای است که دارای وزن مولکولی ۲۳۴ دالتون بوده و همان زمان بازداری را در HPLC دارد. دس^۴ و همکارانش با بررسی بیشتر روی پیک X موجود در طیف‌های کروماتوگرافی ۵ - هیدروکسی تریپتوfan اعتبار آلدگی مربوط با توجه به غلظت‌های بسیار کم آن غیرمحتمل دانسته و گمان‌های نامناسب و نابهجه در مورد ۵ - هیدروکسی تریپتوfan و آلدگی آن را رد کردند (۱۴).

در اوخر ۱۹۸۹ و در طول سال ۱۹۹۰ سندروم Eosinophilia - Myalgia (EMS) در ایالات متحده شناسایی همه‌گیر شد بهصورتی که ۱۵۰۰ نفر به آن مبتلا بوده و حداقل ۳۸ نفر بر اثر آن جان خود را از دست دادند. EMS ناشی از خوردن ال - تریپتوfan (و نه ۵ - هیدروکسی تریپتوfan) که تولید شده صنعتی بود که در بردارنده یک یا تعداد بیشتری از مواد آلاینده با غلظت بسیار کم حاصل از فرآیندهای تولیدی بوده است. بیردسال^۱ می‌نویسد که آلدگی ایجاد شده توسط ال - Showa Denko به روش‌هایی بر می‌گردد که در آن از تخمیر باکتریایی استفاده شده و فیلتراسیون کافی بعد از آن اعمال نشده است (۸). اصطلاح EMS نخستین بار در سال ۱۹۸۹ برای توصیف عالیم درد عضلانی ناتوان کننده مرتبط با Eosinophilia به کار رفته است (۸، ۱۳).

در ادامه، به ارتباط بین سندروم EMS و مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوfan سنتیک یا G. simplicifolia گیاه طبیعی موجود در دانه‌های گیاه پرداخته می‌شود. در ادامه مشخص شد که اینمی ۵ - هیدروکسی تریپتوfan به عنوان یک مکمل غذایی محبوب توسط مصرف‌کنندگان، صنعت، محیط‌های دانشگاهی و دولت تأیید شده است. افراد و نهادهای ذکر شده در سال ۲۰۰۴ از طریق تحلیل و آنالیزهای وسیع بر محصول‌های چند شرکت تولید کننده ۵ - هیدروکسی تریپتوfan اظهار کرده‌اند که هیچ مورد قطعی از سمیت در طول ۲۰ سال استفاده از داروی ۵ - هیدروکسی تریپتوfan مشابه با سمیت‌های تریپتوfan گزارش

۵ - هیدروکسی تریپتوfan آهنگ سروتونرژیک خواب NREM را بهبود بخشیده و آهنگ خواب مرتبط با استیل کولین را متعادل می کند. این امر خود باعث بهبود خواب REM می شود اما با تحریک ایجاد شده به واسطه استیل کولین شامل شروع زودرس و نابهنهنگام خواب REM همراه نیست و در نتیجه، سبب بهبود تداوم خواب را تحت تأثیر قرار می دهد (۱۹، ۱۸، ۱۷).

تعدادی از محققان تحقیق های را بر افراد سالم و بیمارانی که از بی خوابی اولیه و مزمن رنج می برند، انجام داده اند. در این تحقیق ها به منظور دست کاری آهنگ سروتونرژیک، میزان تریپتوfan سیستم اعصاب مرکزی را از طریق مصرف یک نوشیدنی از اسید آمینه ها پایین آورده شده و سطح تریپتوfan پلاسمای را چند ساعت قبل از دوره آزمون ۸۰ تا ۸۵ درصد کاهش می دهد (۱۸، ۱۷). کاهش سطح سروتونین سیستم اعصاب مرکزی ناشی از کاهش تریپتوfan منجر به بیدار شدن های مکرر به ویژه در مرحله ۲ خواب (که قسمت بیشتر خواب در انسان را تشکیل می دهد) می شود. به نظر می رسد که چنین بیداری هایی به آهنگ وابسته به استیل کولین (آهنگ کولینرژیک) که در مقابل آهنگ سرتونرژیک قرار دارد وابسته است (۱۷، ۱۸). به طور مکرر نشان داده شده که تحریک کولینرژیک باعث تحریک قسمت هایی از عملکرد مغز می شود که شروع خواب REM و مدت زمان آن را میانجی گری می کند و به این دلیل که خواب REM خواب متناقض نیز نامیده می شود. به این معنی که خواب و عامل تحریک آن می تواند همیشه با هم همراه باشند. در نتیجه، یک افزایش

خوشبختانه ۵ - هیدروکسی تریپتوfan بر خلاف تریپتوfan از راه تخمیر میکروبی و سنتز تولید نمی شود بلکه به صورت طبیعی از دانه های گیاه G. simplicifolia به دست می آید. بنابراین، انتظار نمی رود آلودگی های ناشی از تخمیر و فیلتراسیون در ال - تریپتوfan های صنعتی در این مکمل طبیعی وجود داشته باشد. اثرهای درمانی گزارش شده از ۵ - هیدروکسی تریپتوfan به تفصیل در زیر آمده است:

■ بهبود خواب

بی خوابی موقت به معنای اختلال در خواب و از دست دادن حالت خواب طبیعی می باشد که باعث به وجود آمدن چرخه های معیوب خواب - بیداری می شود. بی خوابی موقت منجر به ایجاد مشکل هایی در زمینه فعالیت روز بعد و کمبودهای عصبی رفتاری به ویژه کمبود هوشیاری می شود. این اختلال ممکن است به عنوان رویدادهای موقت تکرار شونده در طول یک سال دیده شود و دلیل آن می تواند موارد نامعین ارتباطی یا دیگر شرایط استرس زای عاطفی یا اضطرابی باشد. یک فرضیه وجود دارد که بی خوابی موقت ممکن است خود از بی خوابی مزمن نشات گرفته باشد که بیشتر ذاتی بوده یا ناشی از اختلال اساسی در فیزیولوژی عصبی خواب می باشد (۱۵، ۱۶). بخشی از بی خوابی موقت اکثراً مشکل هایی در زمینه خواب مداوم است. این نوع از مشکل های خواب می تواند به آهنگ سروتونرژیک سیستم اعصاب مرکزی مربوط باشد که برای منظم کردن خواب NREM و خواب REM لازم و ضروری می باشد (۱۷).

تریپتوفان که برای سنتز سروتونین سیستم اعصاب مرکزی لازم است، کاهش می‌یابد.

- ❖ افزایش سطح کورتیزول در شرایط استرس مزمن و کمبود ویتامین B6 و به تبع آن افزایش تبدیل تریپتوفان غذایی به کینورنین (از متabolیوت‌های تریپتوفان)
- ❖ جلوگیری رقابتی از انتقال تریپتوفان موجود در گردش خون به سیستم اعصاب مرکزی پس از افزایش سرمی کینورکین

■ بهبود خلق و خو

خلق و خو و احساسات از دامنه ریخت شناختی تشکیل شده است که حالت‌های انتزاعی احساس را تحت پوشش قرار می‌دهد. پدیده احساس به عنوان تاثیر یا حالت‌های تأثیرگذار و عبارتی که با تأثیرگذاری ارتباط دارند، بیان می‌شود. خلق و خو یک احساس، روحیه یا آهنگ غالب و رایج بوده که می‌تواند مثبت یا منفی باشد و بهوسله حالت‌هایی مانند ناراحتی (افسردگی)، لذت، شادمانی، عصیانیت و اضطراب توصیف شود. خلق و خواز نظر نوع با احساسات متفاوت بوده، خاصیت منحصر به فرد کمتری دارد و کمتر احتمال دارد که همانند احساسات با یک عامل تحریک‌کننده آغاز شود، بنابراین، خلق و خو ماندگارتر از احساسات می‌باشد. خلق و خو و احساسات به هم وابسته بوده و هماهنگی اجباری با یکدیگر دارند بهطوری که حالت خلق و خو مثبت باعث ایجاد احساسات مثبت می‌شود و بالعکس (۲۰).

داشتن روحیه افسرده مانند داشتن احساس غم بهدلیل آن که زندگی سخت‌تر از آنچه که انتظارش

غیرمستقیم آهنگ کولینرژیک سیستم اعصاب مرکزی که به طور طبیعی رخ می‌دهد می‌تواند به کاهش تریپتوفان به عنوان یکتابع از رژیم غذایی فرد برگردد و این عامل در افرادی که مستعد اختلال در خواب هستند بسیار مهم می‌باشد (۱۷). تحقیق‌های دیگر نیز به کاهش آهنگ سروتونرژیک به عنوان عامل اولیه برای افزایش هورمون CRF، افزایش کورتیزول پلاسمای و تشدید عالیم افسردگی اشاره کرده‌اند. بنابراین، در افراد مستعد و آسیب‌پذیر، دوره‌های موقت پیاپی بی‌خوابی‌های موقت که با کاهش آهنگ سروتونرژیک ارتباط دارد ممکن است یک عامل مستعد کننده در بروز بی‌خوابی مزمن و افسردگی همراه با آن باشد (۴، ۱۷).

از آنجایی که ۵-هیدروکسی تریپتوفان پیش‌ساز اصلی برای سنتز سروتونین است با عبور از سد خونی مغزی باعث افزایش آهنگ سروتونرژیک در طول شب و ادامه خواب می‌شود (۸).

از طرف دیگر، افرادی که از مشکل‌های خواب رنج می‌برند ممکن است مستعد کمبود پروتئین غذایی بوده و به همین دلیل نمی‌توانند آهنگ سروتونرژیک را افزایش دهند. در این حالت مصرف ۵-هیدروکسی تریپتوفان می‌تواند بسیار مفید بوده و کمبود کوتاه‌مدت اسید آمینه ضروری تریپتوفان در رژیم غذایی را جبران نماید.

عوامل متعدد دیگری نیز سبب کاهش مقدار تریپتوفان در سیستم اعصاب مرکزی می‌شوند که عبارتند از:

- ❖ در سراسر بدن تریپتوفان غذا به مسیرهای سنتزی متعددی منتقل می‌شود و به طور مؤثر مقدار

در مایع مغزی نخاعی) و به دنبال آن افزایش آزاد شدن سروتونین سیناپسی می‌شود (۲۶، ۲۷).

در مطالعه‌ای دوسوکور محققان تأثیر ۵-هیدروکسی تریپتوファン و فلوروکسامین را در کاهش قابل مقایسه افسردگی، اضطراب، علایم جسمانی و بی‌خوابی بررسی کردند.

این مطالعه به مدت شش هفته با استفاده از مصرف سه بار در روز کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی ۵-هیدروکسی تریپتوファン و سه بار در روز قرص ۵۰ میلی‌گرمی فلوروکسامین (LUVOX) انجام شد. بر اساس مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون، دو روش درمان اثربخشی قابل مقایسه‌ای را ارایه کردند، هر چند که بهبود علایم در گروه مصرف کننده ۵-هیدروکسی تریپتوファン بهتر بود. درصدهای بهبود علایم افسردگی در جدول (۱) نشان داده شده است (۲۸، ۳۰، ۳۹).

در مطالعه دوسوکور دیگری روی ۴۰ بیمار مشخص شد تفاوتی بین اثر ۵-هیدروکسی تریپتوファン و ایمی‌پرامین در درمان افسردگی وجود ندارد، ضمن این که عوارض آنتی‌کولینرژیکی که جزء عوارض شایع ایمی‌پرامین می‌باشد در مصرف ۵-هیدروکسی تریپتوファン وجود ندارد (۳۱).

در تحقیق دیگری دیده شده که ۵-هیدروکسی تریپتوファン در درمان بیماران به داروی ضدافسردگی نیالامید از دسته MAOI افزوده می‌شود شروع اثر دارو را کوتاه‌تر می‌نماید (۳۲).

اثربخشی قابل توجه ۵-هیدروکسی تریپتوファン خوراکی در موارد بیماران افسردگه بستری و مقاوم به درمان نیز نشان داده شده است. دکتر وان هیل^۵ از هلنند در سال ۱۹۸۰ گزارش داد که استفاده از

می‌رود می‌باشد امری قابل پیش‌بینی است. هنگامی که خلق و خوی افسرده به وجود می‌آید بسیاری از افراد در یک زمان منطقی تلاش دارند آن را از بین ببرند. با این وجود بعضی از افراد نمی‌توانند از این مشکل رهایی پیدا کنند و افسردگی آن‌ها مزمن شود. آزمایش‌ها نشان می‌دهد که خلق و خوی افسرده بر اساس فیزیولوژی عصب با کمبود سروتونین رابطه دارد و این امر فرضیه سروتونین نامیده می‌شود. مصرف ۵-هیدروکسی تریپتوファン با تأمین سطح بهینه سروتونین در سیستم اعصاب مرکزی می‌تواند در حفظ سلامتی خلق و خوی و احساسات این افراد بسیار کمک کننده باشد (۲۱، ۲۲، ۲۳).

■ افسردگی

سروتونین مغز حد واسط اصلی تنظیم‌کننده حالت خلق و خوی و احساس بوده و کمبود سروتونین در سیستم اعصاب مرکزی دلیل بسیار خوبی برای ایجاد حالت افسردگی است. راهکارهای درمانی لازم برای افزایش سطح سروتونین سیستم اعصاب مرکزی برای اهداف درمانی فراهم شده و SSRI‌ها ااستفاده از دسته داروهای ۵-SSRI است. در مقاله‌های متعددی کارآیی ۵-هیدروکسی تریپتوファン در افزایش سطح سروتونین افراد مبتلا به افسردگی خفیف تا ملایم و مقایسه آن با داروهای دسته ۵-SSRI نشان داده شده است (۲۶ - ۲۲).

در مطالعه‌های گذشته اثبات شده که مصرف خوراکی ۵-هیدروکسی تریپتوファン در انسان منجر به افزایش قابل توجه سطح ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید (HIAA) - ۵-متاپولیت اولیه سروتونین

جدول ۱ - مقایسه تأثیر ۵-هیدروکسی تریپتوفان و فلوروکسامین در درمان افسردگی

Fluvoxamine	۵-هیدروکسی تریپتوفان	
۶۱/۸ درصد	۶۷/۵ درصد	بهبود خلق و خوی افسردگی
۴۸/۳ درصد	۵۸/۲ درصد	بهبود اضطراب
۳۷/۸ درصد	۴۷/۶ درصد	بهبود عالیم جسمانی
۵۵/۹ درصد	۶۱/۷ درصد	بهبود بی‌خوابی

تریپتوفان را به صورت روزانه دریافت کردند. این موضوع قابل توجه بود که مقدار مصرف مورد استفاده ۵-هیدروکسی تریپتوفان تنها ۴ درصد مقدار مصرف تریپتوفان بود. با استفاده از پرسشنامه مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون (HRSD) و بعد از ۳۰ روز معالجه با تریپتوفان ۴۰ درصد و با ۵-هیدروکسی تریپتوفان ۶۵ درصد بهبودی در بیماران نشان داده شد (۳۰).

ریشه‌های افسردگی خفیف تا ملایم بدون شک پیچیده می‌باشند اما استعداد ژنتیکی نقش مهمی در بروز آن‌ها دارد و عامل بعدی در دسترس بودن تریپتوفان برای سیستم اعصاب مرکزی است (۷). با توجه به نقش عامل استعداد ژنتیکی، بنکلفت^۷ و همکارانش یک مطالعه دوسوکور در ۱۸ مرد سالم با سن کمتر از ۳۰ سال و مقایسه آن با دارونما بررسی کردند. کمبود تریپتوفان پلاسمما از طریق مصرف نوشیدنی دارای انواع اسید آمینه به جز تریپتوفان، در افراد مورد مطالعه به وجود آمد و به طور متوسط تریپتوفان در ۵ ساعت تا ۸۹ درصد کاهش یافت.

۵-هیدروکسی تریپتوفان باعث درمان ۹۹ درصد از بیمارانی که در مقابل درمان مقاومت داشته و به طور متوسط به مدت ۹ سال از افسردگی رنج برده‌اند، شده است (۳۳).

در مطالعه دیگر با به کارگیری ۵-هیدروکسی تریپتوفان به مقدار متوسط ۲۰۰ میلی‌گرم در روز (۵۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز) ۴۳ بیمار به طور شگفت‌انگیزی بهبودی کامل و ۸ بیمار بهبودی قابل توجهی را بعد از چندین سال رنج بردند از افسردگی به دست آوردند. دکتر وان هیل با آکاهی از اثرهای فارماکولوژی این دارو، برای ۵-هیدروکسی تریپتوفان یک جایگاه ویژه در درمان افسردگی با توجه به سرعت اثربخشی و عدم وجود عوارض جانبی قائل شده است (۳۰).

در یک مطالعه مقایسه‌ای دوسوکور که در سال ۱۹۸۴ توسط دکتر وان پراگ^۸ تأثیر تریپتوفان و ۵-هیدروکسی تریپتوفان خوارکی بر ۴۵ بیمار دارای افسردگی شدید مجدد اثبات گردید. در این تحقیق گروهی از بیماران ۵ گرم تریپتوفان و گروه دیگر ۲۰۰ میلی‌گرم ۵-هیدروکسی

حاد از جمله میگرن و سردرد تنفسی نیز تجویز شود. در مطالعه گستردگی روى ۱۳۴ بیمار نقش ۵ - هیدروکسی تریپتوファン در پیشگیری از میگرن در مقایسه با داروی متیسرژید (از مشتقات ارگوتی) بررسی شد. مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوファン با مقدار مصرف روزانه ۶۰۰ میلی گرم به مدت ۶ ماه، در درصد بیماران به طور مؤثری دفعات بروز حملات میگرن را کاهش داد و از این لحاظ با متیسرژید برابری می کرد. در مطالعه های دیگر نشان داده شده است ۵ - هیدروکسی تریپتوファン تعداد حملات میگرن را در بیماران میگرنی به طور محسوسی می کاهد ولی این کاهش در مقایسه با اثر پروپرانولول کمتر است (۳۴، ۳۳، ۱).

■ کنترل اشتها

سروتونین در سیستم اعصاب مرکزی دارای نقش منظم کردن اشتها (اثر عصبی فیزیولوژیک برای مصرف غذا) نیز می باشد. با توجه به آن که انجام تمرینات ورزشی و مقدار کالری مصرف شده عامل اصلی در مدیریت وزن بدن می باشد روند سیری می تواند سیگنال های عصب شناختی قوی را ایجاد کرده، مصرف بیشتر مواد غذایی را محدود کند. با توجه به این امر مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوファン به سیری از افراد دارای اضافه وزن یا چاق کمک می کند.

هیپوتalamوس در تنظیم کردن غدد درون ریز، پاسخ های خودکار و رفتاری که مقدار مصرف انرژی را کنترل می کند، نقش اساسی داشته (۳۵، ۳۶) و سطح سروتونین موجود در هیپوتalamوس نقش مهمی را در سیری بین وعده ای و بعد وعده ای دارد

عدم وجود سابقه افسردگی در تمام افراد بررسی شده بود، هر چند که افرادی وجود داشتند که سابقه افسردگی را در چند نسل گذشته خانواده خود داشتند. به طور قابل توجهی ۶ مورد از ۲۰ فرد سالم که سابقه بیماری در خانواده آنها وجود داشت نتیجه بدتر شدن خلق و خوا را تجربه کرده بودند. در حالی که هیچ یک از ۱۹ فردی که سابقه بیماری در خانواده آنها وجود نداشت این کاهش خلق و خوا را تجربه نکرده بودند. این یافته ها حاکی از آن است که هنگامی که مقدار تریپتوファン در دسترس سیستم اعصاب مرکزی پایین می باشد، استعداد ژنتیکی می تواند تعیین کننده باشد. اجتماع استعداد ژنتیکی و کمبود مزمن تریپتوファン پلاسمما می تواند یک مدل مهمی باشد که به وسیله آن افسردگی خفیف تا متوسط آغاز شود (۳۴).

هم زمان با افزایش علاقه و توجه بالینی به ۵ - هیدروکسی تریپتوファン و قابلیت پذیرش آن در دهه های ۷۰ و ۸۰ میلادی داروهای ۵- پدیدار شدند که کارآیی، ایمنی و قابلیت تحمل بیشتری (TCA) را نسبت به ضد افسردگی های سه حلقه ای (MAOI's) و مهار کننده های منوآمینواکسیداز (MAO) داشتند. به علاوه سندروم همه گیر EMS در سال ۱۹۸۹ - ۱۹۹۰ علاقه مندی به ال - تریپتوファン و ۵ - هیدروکسی تریپتوファン را تحت الشاعر قرار داد. این دو عامل باعث شد ۵ - هیدروکسی تریپتوファン آن طور که انتظار می رفت فروغ زیادی نداشته باشد (۲۰، ۲۹).

■ میگرن

علاوه بر افسردگی ۵ - هیدروکسی تریپتوファン می تواند برای درمان انواع سردردهای مزمن و



اول هیچ محدودیت غذایی نداشتند در حالی که در شش هفته دوم یک رژیم غذایی ۵۰۴۰ کیلوژولی (۱۲۰۵ کیلوکالری)، که از ۵۳ درصد کربوهیدرات، ۲۹ درصد لیپید و ۱۸ درصد پروتئین تشکیل شده و فاقد غذاهای غنی از کربوهیدرات بود، مصرف می‌کردند. پس از هر هفتة رفتار غذایی و کاهش وزن مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین کاهش وزن بعد از ۶ هفتة ۴/۳۹ پوند معادل ۱۹۹۱ گرم با مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوфан در مقایسه با ۰/۶۲ پوند معادل ۲۸۱ گرم با مصرف دارونما و بعد از ۱۲ هفتة ۱۱/۶۳ پوند معادل ۵۲۷۴ گرم با مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوfan در مقایسه با ۱/۸۷ پوند معادل ۸۴۸ گرم با مصرف دارونما بوده است. به علاوه، سیری اولیه بهوسیله ۱۰۰ و ۹۰ درصد از افرادی که به ترتیب در طول ۶ هفتة اول و دوم مطالعه، ۵ - هیدروکسی تریپتوfan در مقایسه با دارونما را دریافت کرده بودند، گزارش شد و میزان سیری اولیه برای افرادی که ۵ - هیدروکسی تریپتوfan در مقایسه با دارونما دریافت کرده‌اند به مراتب بیشتر می‌باشد. عدم وجود کاهش وزن قابل توجه در گروه کنترل در شش هفتة اول و دوم این نکته را یادآوری می‌کند که رژیم گرفتن بدون توجه به تنظیم اشتها از طریق بالا بردن سروتونین امری دشوار می‌باشد.

باید خاطر نشان کرد که عارضه تهوع باشد کم و موقت در گروهی که ۵ - هیدروکسی تریپتوfan دریافت کرده وجود داشت، اما هیچ فردی بهدلیل تهوع از مطالعه حذف نشد. هر چند که تهوع مرتبط با ۵ - هیدروکسی تریپتوfan در طول شش هفتة دوم کمتر شده بود. تحقیق‌ها به خوبی بیان می‌کند

(۳۷). بررسی سیستم سروتونرژیک در مطالعه‌های کارآزمایی بالینی مربوط به کنترل وزن ترکیب‌های افزایش‌دهنده سطح سروتونین و به تبع آن کاهش‌دهنده مصرف مواد غذایی از طریق کاهش اشتها قبل از موقع مقرر را نشان می‌دهند (۳۶). اعتقاد بر این است که سروتونین از طریق فعال کردن نورون‌های سیری که در هیپوپotalamus میانی قرار دارند، بر تعادل انرژی و الگوهای شبانه‌روزی غذا خوردن تأثیر می‌گذارد (۳۸). همچنین نشان داده است که سروتونین نقش مهمی را در انتخاب خوراک کلان افراد بهویژه افراد چاق که مقدار بسیار زیادی از غذاهای غنی از کربوهیدرات را مصرف می‌کنند داشته و افزایش سنتر سروتونین مغز می‌تواند با چنین رفتاری مقابله کند (۳۹).

تحقیق‌های اولیه بالینی با استفاده از مصرف ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم ۵ - هیدروکسی تریپتوfan در هر وعده غذایی، تسهیل کاهش وزن از طریق سیری زودتر از موقع و افزایش توانایی فرد در محدود کردن مصرف کالری را به دنبال داشت. مطالعه کاگیانو^۸ و همکارانش بر ۲۸ زن پرخور چاق با میانگین سنی $1/7 \pm 43/2$ سال و شاخص جرم بدنی (BMI) بین ۳۰ و ۴۰، به مدت ۱۲ هفتة انجام گرفت و تأثیر مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوfan بر رفتار خوردن و تبعیت از دستورالعمل‌های تغذیه‌ای مورد بررسی قرار گرفت و پرخوری به عنوان مصرف بیش از حد لازم کالری با توجه به معیارهای نظری جنسیت، سن و فعالیت جسمانی در نظر گرفته شد. این افراد ۳۰ دقیقه قبل از هر وعده غذایی ۳۰۰ میلی‌گرم ۵ - هیدروکسی تریپتوfan و یا دارونما مصرف می‌کردند و در طول شش هفتة

به وسیله کاهش قابل توجه کربوهیدرات مصرفی تأثیر نموده و پیشنهاد کردند که ۵ - هیدروکسی تریپتوファン می‌تواند به صورت این، سازگاری با دستورالعمل‌های رژیمی در دیابت نوع ۲ را افزایش دهد (۴۰، ۴۲).

که هیچ کاهش وزنی را نمی‌توان به تهوع نسبت داد. کاگیانو و همکارانش به این نتیجه رسیدند که رعایت بهینه محدودیت‌های رژیمی و هم‌چنین استفاده از ۵ - هیدروکسی تریپتوファン می‌تواند برای مدیریت درمان چاقی در درازمدت استفاده شود (۴۰، ۴۱).

از طرف دیگر، ۵ - هیدروکسی تریپتوファン می‌تواند به عنوان یک گزینه مهم درمانی در موارد پیش دیابتی (دیابت نهان) و دیابت نوع ۲ مطرح باشد. دیابت نوع ۲ معمولاً با افسردگی، پرخوری و نیاز شدید به کربوهیدرات همراه است (۴۰). در مطالعه‌ای ۲۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و اضافه وزن ۷۵۰ میلی‌گرم از ۵ - هیدروکسی تریپتوファン و یا دارونما را به صورت روزانه به مدت دو هفته متوالی مصرف کرده و در این دوره هیچ محدودیت غذایی در مورد این افراد اعمال نشد. در نهایت، وزن بدن و غلظت اسیدهای آمینه پلاسمای و هم‌چنین گلوکز و هموگلوبین گلوکزدار شده در این افراد مورد ارزیابی قرار گرفت. ۹ بیمار از گروهی که ۵ - هیدروکسی تریپتوファン و ۱۱ نفر از افرادی که دارونما مصرف کردند این مطالعه را به پایان رسانندند. محققان دریافتند که مقدار تریپتوファン مغز در بیماران دیابتی در مقایسه با گروه سالم کاهش می‌باشد. بنابراین، در بیمارانی که ۵ - هیدروکسی تریپتوファン مصرف کرده‌اند مقدار مصرف انرژی به وسیله کاهش مقدار کربوهیدرات و چربی مصرفی به طور چشمگیری کاهش یافته و از این رو، وزن آن‌ها کم می‌شود. کاگیانو و همکارانش به این نتیجه رسیدند که داده‌های آن‌ها نقش سیستم سروتونرژیک را در کاهش مقدار انرژی مصرفی

■ فیبرومیالژی

فیبرومیالژی بیماری با علل ناشناخته است و در فرد بیمار تغییراتی در سطوح میانجی‌های عصبی در مغز و اعصاب حادث می‌شوند که مهم‌ترین علامت آن درد دو طرفه نواحی مختلف بدن مانند شانه‌ها، ران‌ها و ... است. مشخص شده بیماران دارای فیبرومیالژی معمولاً سطح سروتونین پایین و به دنبال آن آستانه تحمل درد پایینتری دارند (۴۳، ۴۵). در مطالعه‌ای ۹۰ روزه روی ۵۰ بیمار مبتلا به فیبرومیالژی توسط پوتینی^۹ و همکارانشان بهبودی قابل توجهی (۵۰ درصد) مشاهده کردند (۴۶).

■ بیماری پارکینسون

افراد مبتلا به بیماری پارکینسون دارند که به همراه Carbidopa - Levodopa از ۵ - Car- هیدروکسی تریپتوファン نیز استفاده می‌کنند، Car- bidopa تأثیر کاهشی قابل توجهی در سرعت متابولیسم ۵ - هیدروکسی تریپتوファン داشته و در نتیجه سطح خونی ۵ - هیدروکسی تریپتوファン پلاسمای در این افراد افزایش چشمگیری پیدا می‌کند. این امر مشابه مهار جانبی متابولیسم ال - دوپا در دوپامین با استفاده از کاربی دوپا می‌باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ روی افراد سالم، نشان داده شد که افزایش کاربی دوپا باعث افزایش ۱۴

- ۲- بهبود حالت خلق و خو و احساسات
۳- بهبود کنترل اشتها در افرادی که اضافه وزن داشته و چاق می‌باشند.

برابری سطح ۵- هیدروکسی تریپتوفان پلاسمای شده است (۱۲، ۱۰، ۹).

■ نتیجه‌گیری

هدف از مصرف ۵- هیدروکسی تریپتوفان و منبع Griffonia simplicifolia گیاه Griffonia simplicifolia در سیستم اعصاب جهت غلبه بر کمبود سروتونین در مرکزی می‌باشد. ۵- هیدروکسی تریپتوفان به عنوان یک پیش‌ساز برای سروتونین به صورت اساسی در سه زمینه مصرف می‌شود:

- ۱- بهبود تداوم خواب در طول شب در افرادی که از اختلال خواب رنج می‌برند.

- زیرنویس
1. Birdsall
 2. Turner
 3. Klarskov
 4. Das
 5. L.J.van Hiele
 6. H.M. van Praag
 7. Benkelfat
 8. Cagiano
 9. Puttini

منابع

1. Lance JW. 5-Hydroxytryptamine and its role in migraine. Eur Neurol 1991; 31: 279-281.
2. Den Boer JA. Westenberg HG. Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. Psychiatry Res 1990 Mar; 31: 267-278.
3. Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. Altern Med Rev 1998 Aug; 3: 271-280.
4. Monograph, 5-Hydroxytryptophan. Altern Med Rev 1998; 3: 224-226.
5. Chadwick D. Jenner P. Harris R. Reynolds EH. Marsden CD. Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. Lancet 1975; 2: 434-435.
6. Guilleminault C. Tharp BR. Cousin D. HVA and 5HIAA CSF measurements and 5HTP trials in some patients with involuntary movements. J Neurol Sci 1973; 18: 435-441.
7. Turner EH. Loftis JM. Blackwell AD. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. Pharmacol Ther 2006; 109: 325-338.
8. Byerley WF. Judd LL. Reimherr FW. Grosser BI. 5-Hydroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects. J Clin Psychopharmacol 1987; 7: 127-137.
9. Magnussen I. Jensen TS. Rand JH. Van Woert MH. Plasma accumulation of metabolism of orally administered single dose L-5-hydroxytryptophan in man. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1981; 49: 184-189.
10. Gijsman HJ. van Gerven JM. De Kam ML. Schoemaker RC. Pieters MS. Weemaes M. De Rijk R. Van der Post J. Cohen AF. Placebo-controlled comparison of three dose-regimens of 5-hydroxytryptophan challenge test in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol 2002; 22: 183-189.

در نگارش این مقاله از ۴۶ منبع استفاده شده است، در صورت تمایل برای دریافت فهرست کامل منابع می‌توانید با دفتر نشریه تماس حاصل نمایید.