

۵ - هیدروکسی تریپتوفان

دکتر عباس حاجی آخوندی^۱، دکتر سعید گودرزی^۲

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

■ 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 داروهای پرمصرف بازار دارویی آمریکای شمالی است. این آمینو اسید در بدن تولید می‌شود و به‌طور طبیعی در غذاهایی نظیر گوشت، ماهی، تخم مرغ و لوبیا موجود است. دانه‌های باقلا مانند این گیاه تجاری که در کشورهای آفریقایی ساحل عاج، توگو و غنا برداشت می‌شود، از آن‌جا 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.

□ 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 پس از عبور از سد مغزی - 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 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،

میگرن و فیبرومیالژی ثابت شده است. از آن جایی که 5HTP یک پیش ماده فعال در تولید سروتونین می باشد مصرف آن همراه با مهارکننده های باز جذب انتخابی سروتونین (SSRI's) نامناسب است.

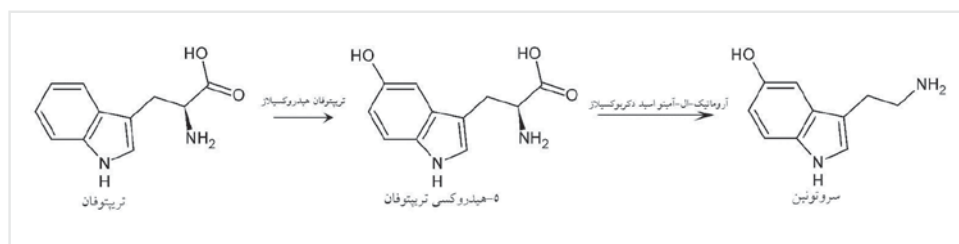
واژگان کلیدی: ۵- هیدروکسی تریپتوفان، گریفونیا، افسردگی، کاهش وزن، طبیعی، مکمل

■ مقدمه

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

در صنعت ۵- هیدروکسی تریپتوفان را از دانه های گیاه *Griffonia simplicifolia* (DC.) Baill از خانواده نخود (Fabaceae) به دست می آورند. دانه های خشک شده گیاه که شبیه باقلا خشک شده ولی گرد است در کشورهای آفریقایی ساحل عاج، توگو و غنا رویش دارد و از آن جا به تمام نقاط دنیا صادر می شود. در کشورهای مقصد، از این دانه ها با روش های مختلف و مدرن عصاره گیری

صورت گرفته و خلوص ماده مؤثره آن ۵- هیدروکسی تریپتوفان تا حدود ۹۸ درصد بالا برده شده و برای ساخت فرآورده نهایی دارویی از قبیل قرص، کپسول و ... مورد استفاده قرار می گیرد (۱). از آن جایی که سروتونین یا 5HT (۵- هیدروکسی تریپتامین) قادر عبور از سطح خونی مغزی نیست، نمی تواند به مغز وارد شود و بنابراین، باید در خود مغز ساخته شود. تریپتوفان اسید آمینه ای ضروری است که در بسیاری از مواد غذایی از جمله تخم مرغ وجود دارد، همان طور که در شکل (۱) مشاهده می شود در بدن پس از هیدروکسیله شدن تبدیل به ۵- هیدروکسی تریپتوفان می شود (۱،۲). جذب روده ای ۵- هیدروکسی تریپتوفان نسبتاً خوب و حدود ۷۰ درصد می باشد. زیرا جذب روده ای آن نیاز به حضور مولکول های ناقل در معده و روده نداشته و به صورت رقابتی تحت تأثیر مولکول های اسید آمینه دیگر قرار نمی گیرد (۳، ۴). به دلیل این که در این مرحله تریپتوفان هیدروکسیله شده، از تبدیل ۵- هیدروکسی تریپتوفان به نیاسین یا اسیدهای آمینه دیگر جلوگیری می شود، همان طور که برای تریپتوفان خوراکی این امر پیش بینی شده است.



شکل ۱- نحوه تبدیل تریپتوفان به سروتونین

متداول ترین عوارض جانبی که با مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان به وجود می آید شامل، سوزش قلب، ناراحتی معده، بی‌اشتهایی، 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 سردرد، 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 به ویژه 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 به‌طور مؤثر سطح سروتونین را بالا می‌برد یا قدرت عمل آن را بیشتر می‌کند ممکن است به‌طور 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'S نامناسب است. هر گونه دسته دارویی دیگر که به‌صورت 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 (۱۲، ۱۱، ۷).

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 به‌وسیله 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، دوپامین، نوراپی نفرین و بتا آندورفین نیز صورت می‌گیرد (۳، ۵، ۶، ۷).

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 درمان‌کننده و یا داروساز این مشکل براحتی قابل پیشگیری است (۷).

فرآورده‌های مختلف حاوی ۵ - هیدروکسی تریپتوفان به تنهایی 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 ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه است (۷).

در اواخر ۱۹۸۹ و در طول سال ۱۹۹۰ سندروم Eosinophilia - Myalgia (EMS) در ایالات متحده شناسایی همه گیر شد به صورتی 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 - تریپتوفان (و نه ۵ - هیدروکسی تریپتوفان) 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. ببردسال^۱ می نویسد که آلودگی ایجاد شده توسط ال - تریپتوفان به وسیله شرکت ژاپنی Showa Denko KK به روش هایی بر می گردد 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 علائم درد عضلانی ناتوان کننده مرتبط با Eosinophilia به کار رفته است (۸، ۱۳).

در ادامه، به ارتباط بین سندروم EMS و مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان سنتتیک یا طبیعی موجود در دانه های گیاه *G. simplicifolia* پرداخته می شود. در ادامه مشخص شد که ایمنی ۵ - هیدروکسی تریپتوفان به عنوان یک مکمل غذایی محبوب توسط مصرف کنندگان، صنعت، محیط های دانشگاهی و دولت تأیید شده است. افراد و نهادهای ذکر شده در سال ۲۰۰۴ از طریق تحلیل و آنالیزهای وسیع بر محصول های چند شرکت تولید کننده ۵ - هیدروکسی تریپتوفان اظهار کرده اند که هیچ مورد قطعی از سمیت در طول ۲۰ سال استفاده از داروی ۵ - هیدروکسی تریپتوفان مشابه با سمیت های تریپتوفان گزارش

نشده است. ، هیچ سمیتی در مورد این دارو مشابه با سمیت های ایجاد شده به وسیله ال - تریپتوفان صنعتی را نشان نداده اند (۱۴).

با توجه به شواهدی که در ارتباط ۵ - هیدروکسی تریپتوفان و EMS وجود دارد، ترنر^۲ و همکارانش در آگوست ۱۹۹۸ مجدداً تأکید کردند که طبق گزارش اداره غذا و دارو ایالات متحده که تنها ۴ مورد EMS در سراسر دنیا گزارش شده است که احتمال می رود با ۵ - هیدروکسی تریپتوفان 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 قطع نمی توان هیچ یک از ۴ مورد EMS گزارش شده توسط اداره غذا و دارو را با مصرف 5-HTP در ارتباط دانست (۱۴).

در سال ۱۹۹۹ محققى به نام کلارسکوف^۳ از طریق آنالیز هشت نمونه تجاری ۵ - هیدروکسی تریپتوفان که اتهام ایجاد EMS در مورد آنها وجود داشت، به وجود یک پیک ناشناخته (پیک X) در طیف HPLC - UV پی برد و بیان نمود که احتمالاً این پیک مرتبط با ایجاد EMS می باشد (۱۳). آن ها دریافتند که پیک X مربوط به خانواده مواد آلاینده ای 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 طیف های کروماتوگرافی ۵ - هیدروکسی تریپتوفان اعتبار آلودگی مربوط با توجه به غلظت های بسیار کم آن غیرمحمتمل دانسته و گمان های نامناسب و نابه جا در مورد ۵ - هیدروکسی تریپتوفان و آلودگی آن را رد کردند (۱۴).

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

تعدادی از محققان تحقیق‌های را بر افراد سالم و بیمارانی که از بی‌خوابی اولیه و مزمن رنج می‌برند، انجام داده‌اند. در این تحقیق‌ها به‌منظور دست‌کاری آهنگ سروتونرژیک، میزان تریپتوفان سیستم اعصاب مرکزی را از طریق مصرف یک نوشیدنی از اسیدآمینها پایین آورده شده و سطح تریپتوفان پلاسما را چند ساعت قبل از دوره آزمون ۸۰ تا ۸۵ درصد کاهش می‌دهد (۱۷، ۱۸). کاهش سطح سروتونین سیستم اعصاب مرکزی ناشی از کاهش تریپتوفان منجر به بیدار شدن‌های مکرر به‌ویژه در مرحله ۲ خواب (که قسمت بیشتر خواب در انسان را تشکیل می‌دهد) می‌شود. به‌نظر می‌رسد که چنین بیداری‌هایی به آهنگ وابسته به استیل کولین (آهنگ کولینرژیک) که در مقابل آهنگ سروتونرژیک قرار دارد وابسته است (۱۷، ۱۸). به‌طور مکرر نشان داده شده که تحریک کولینرژیک باعث تحریک قسمت‌هایی از عملکرد مغز می‌شود که شروع خواب REM و مدت زمان آن را میانجی‌گری می‌کند و به این دلیل که خواب REM خواب متناقض نیز نامیده می‌شود. به این معنی که خواب و عامل تحریک آن می‌توانند همیشه با هم همراه باشند. در نتیجه، یک افزایش

خوشبختانه ۵ - هیدروکسی تریپتوفان بر خلاف تریپتوفان از راه تخمیر میکروبی و سنتز تولید نمی‌شود بلکه به‌صورت طبیعی از دانه‌های گیاه *G. simplicifolia* به‌دست می‌آید. بنابراین، انتظار نمی‌رود آلودگی‌های ناشی از تخمیر و فیلتراسیون در ال - تریپتوفان‌های صنعتی در این مکمل طبیعی وجود داشته باشد. اثرهای درمانی گزارش شده از ۵ - هیدروکسی تریپتوفان به تفصیل در زیر آمده است:

■ بهبود خواب

بی‌خوابی موقت به معنای اختلال در خواب و از دست دادن حالت خواب طبیعی می‌باشد که باعث به وجود آمدن چرخه‌های معیوب خواب - بیداری می‌شود. بی‌خوابی موقت منجر به ایجاد مشکل‌هایی در زمینه فعالیت روز بعد و کمبودهای عصبی رفتاری به‌ویژه کمبود هوشیاری می‌شود. این اختلال ممکن است به‌عنوان رویدادهای موقت تکرار شونده در طول یک سال دیده شود و دلیل آن می‌تواند موارد نامعین ارتباطی یا دیگر شرایط استرس‌زای عاطفی یا اضطرابی باشد. یک فرضیه وجود دارد که بی‌خوابی موقت ممکن است خود از بی‌خوابی مزمن نشأت گرفته باشد که بیشتر ذاتی بوده یا ناشی از اختلال اساسی در فیزیولوژی عصبی خواب می‌باشد (۱۶، ۱۵). بخشی از بی‌خوابی موقت اکثراً مشکل‌هایی در زمینه خواب مداوم است. این نوع از مشکل‌های خواب می‌تواند به آهنگ سروتونرژیک سیستم اعصاب مرکزی مربوط باشد که برای منظم کردن خواب NREM و خواب REM لازم و ضروری می‌باشد (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 کینورین (از متابولیت‌های تریپتوفان)

✧ جلوگیری رقابتی از انتقال تریپتوفان موجود در گردش خون به سیستم اعصاب مرکزی پس از افزایش سرمی کینورین

■ 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 به‌عنوان تأثیر یا حالت‌های تأثیرگذار و عباراتی 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 به‌وسیله حالت‌هایی مانند ناراحتی (افسردگی)، لذت، شادمانی، عصبانیت و اضطراب توصیف شود. خلق و خو از نظر تنوع 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 به طوری که حالت خلق و خوی 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 به‌طور طبیعی رخ می‌دهد می‌تواند به کاهش تریپتوفان به‌عنوان یک تابع 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 به‌عنوان عامل اولیه برای افزایش هورمون CRF، افزایش کورتیزول پلازما و تشدید علائم 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 مستعدکننده در بروز بی‌خوابی مزمن و افسردگی همراه با آن باشد (۱۷، ۴).

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 به‌طور 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 تریپتوفان و فلووکسامین را در کاهش قابل مقایسه افسردگی، اضطراب، علایم جسمانی و بی‌خوابی بررسی کرده‌اند.

این مطالعه به مدت شش هفته با استفاده از مصرف سه بار در روز کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی ۵-هیدروکسی تریپتوفان و سه بار در روز قرص ۵۰ میلی‌گرمی فلووکسامین (LUVOX) انجام شد. بر اساس مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون، دو روش درمان اثربخشی قابل مقایسه‌ای را ارائه کردند، هر چند که بهبود علایم در گروه مصرف‌کننده ۵-هیدروکسی تریپتوفان بهتر بود. درصدهای بهبود علایم افسردگی در جدول (۱) نشان داده شده است (۲۸، ۲۹، ۳۰).

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

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

اثربخشی قابل توجه ۵-هیدروکسی تریپتوفان خوراکی در موارد بیماران افسرده بستری و مقاوم به درمان نیز نشان داده شده است. دکتر وان هیل^۵ از هلند 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 تریپتوفان با تأمین سطح بهینه سروتونین در سیستم اعصاب مرکزی می‌تواند در حفظ سلامتی خلق و خو و احساسات این افراد بسیار کمک‌کننده باشد (۲۱، ۲۲، ۲۳).

■ افسردگی

سروتونین مغز حد واسطه اصلی تنظیم‌کننده حالت خلق و خو 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 مهم‌ترین آن‌ها استفاده از دسته داروهای SSRI's است. در مقاله‌های متعددی کارآیی ۵-هیدروکسی تریپتوفان در افزایش سطح سروتونین افراد مبتلا به افسردگی خفیف تا ملایم و مقایسه آن با داروهای دسته SSRI's نشان داده شده است (۲۶ - ۲۲).

در مطالعه‌های گذشته اثبات شده که مصرف خوراکی ۵-هیدروکسی تریپتوفان در انسان منجر به افزایش قابل توجه سطح ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید (HIAA - 5 متابولیت اولیه سروتونین

جدول ۱ - مقایسه تأثیر ۵- هیدروکسی تریپتوفان و فلووکسامین در درمان افسردگی		
Fluvoxamine	۵- هیدروکسی تریپتوفان	
۶۱/۸ درصد	۶۷/۵ درصد	بهبود خلق و خوی افسرده
۴۸/۳ درصد	۵۸/۲ درصد	بهبود اضطراب
۳۷/۸ درصد	۴۷/۶ درصد	بهبود علائم 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 دوسو کور دو گروهی، تأثیر کمبود تریپتوفان متقاطع را روی ۱۸ مرد سالم با سن کمتر از ۳۰ سال و مقایسه آن با دارونما بررسی کردند. کمبود تریپتوفان پلازما 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 بردن از افسردگی به دست آوردند. دکتر وان هیل با آگاهی 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 دوسو کور که در سال ۱۹۸۴ توسط دکتر وان پراگ^۶ تأثیر تریپتوفان و ۵- هیدروکسی تریپتوفان خوراکی بر ۴۵ بیمار دارای افسردگی شدید مجدداً اثبات گردید. در این تحقیق گروهی از بیماران ۵ گرم تریپتوفان و گروه دیگر ۲۰۰ میلی‌گرم ۵- هیدروکسی

حاد از جمله میگرن و سردرد تنشی نیز تجویز شود. در مطالعه گسترده‌ای روی ۱۲۴ بیمار نقش ۵ - هیدروکسی تریپتوفان در پیشگیری از میگرن در مقایسه با داروی متیسرژید (از مشتقات ارگوتی) بررسی شد. مصرف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان با مقدار مصرف روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم به مدت ۶ ماه، در ۷۵ درصد بیماران به‌طور مؤثری دفعات بروز حملات میگرن را کاهش داد و از این لحاظ با متی‌سرژید برابری می‌کرد. در مطالعه‌های دیگر نشان داده شده است ۵ - هیدروکسی تریپتوفان تعداد حملات میگرن را در بیماران میگرنی به‌طور محسوسی می‌کاهد ولی این کاهش در مقایسه با اثر پروپرانولول کمتر است (۳۳، ۳۴، ۱).

■ کنترل اشتها

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

هیپوتالاموس در تنظیم کردن غدد درون‌ریز، پاسخ‌های خودکار و رفتاری که مقدار مصرف انرژی را کنترل می‌کند، نقش اساسی داشته (۳۵، ۳۶) و سطح سروتونین موجود در هیپوتالاموس نقش مهمی را در سیری بین وعده‌ای و بعد وعده‌ای 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. به‌طور قابل توجهی ۶ مورد از ۲۰ فرد سالم که سابقه بیماری در خانواده آن‌ها وجود داشت نتیجه بدتر شدن خلق و خو را تجربه کرده بودند. در حالی که هیچ‌یک از ۱۹ فردی که سابقه بیماری در خانواده آن‌ها وجود نداشت این کاهش خلق و خو را تجربه نکرده بودند. این یافته‌ها حاکی از آن است که هنگامی که مقدار تریپتوفان در دسترس سیستم اعصاب مرکزی پایین می‌باشد، استعداد ژنتیکی می‌تواند تعیین‌کننده باشد. اجتماع استعداد ژنتیکی و کمبود مزمن تریپتوفان پلازما می‌تواند یک مدل مهمی باشد که به‌وسیله آن افسردگی خفیف تا متوسط آغاز شود (۲۴).

هم‌زمان با افزایش علاقه و توجه بالینی به ۵ - هیدروکسی تریپتوفان و قابلیت پذیرش آن در دهه‌های ۷۰ و ۸۰ میلادی داروهای SSRI's پدیدار شدند که کارایی، ایمنی و قابلیت تحمل بیشتری را نسبت به ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCA) و مهارکننده‌های منوآمینواکسیداز (MAOI's) داشتند. به‌علاوه سندروم همه‌گیر EMS در سال ۱۹۸۹ - ۱۹۹۰ علاقه‌مندی به ال - تریپتوفان و ۵ - هیدروکسی تریپتوفان را تحت‌الشعاع قرار داد. این دو عامل باعث شد ۵ - هیدروکسی تریپتوفان آن‌طور که انتظار می‌رفت فروغ زیادی نداشته باشد (۲۹، ۲۰).

■ میگرن

علاوه بر افسردگی ۵ - هیدروکسی تریپتوفان می‌تواند برای درمان انواع سردردهای مزمن و

(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 هیپوتالاموس 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 سنتز سروتونین مغز می‌تواند با چنین رفتاری مقابله کند (۳۹).

تحقیق‌های اولیه بالینی با استفاده از مصرف ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم ۵- هیدروکسی تریپتوفان 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^۱ و همکارانش بر ۲۸ زن پرخور چاق با میانگین سنی $43/2 \pm 1/7$ سال و شاخص جرم بدنی (BMI) بین ۳۰ و ۴۰، به مدت ۱۲ هفته انجام گرفت و تأثیر مصرف ۵- هیدروکسی تریپتوفان بر رفتار خوردن و تبعیت از دستورالعمل‌های تغذیه‌ای مورد بررسی قرار گرفت و پرخوری به‌عنوان مصرف بیش از حد لازم کالری با توجه به معیارهایی نظیر جنسیت، سن و فعالیت جسمانی در نظر گرفته شد. این افراد ۳۰ دقیقه قبل از هر وعده غذایی ۳۰۰ میلی‌گرم ۵- هیدروکسی تریپتوفان و یا دارونما مصرف می‌کردند و در طول شش هفته

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 هفته رفتار غذایی و کاهش وزن مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین کاهش وزن بعد از ۶ هفته ۴/۳۹ پوند معادل ۱۹۹۱ گرم با مصرف ۵- هیدروکسی تریپتوفان در مقایسه با ۰/۶۲ پوند معادل ۲۸۱ گرم با مصرف دارونما و بعد از ۱۲ هفته ۱۱/۶۳ پوند معادل ۵۲۷۴ گرم با مصرف ۵- هیدروکسی تریپتوفان در مقایسه با ۱/۸۷ پوند معادل ۸۴۸ گرم با مصرف دارونما بوده است. به‌علاوه، سیری اولیه به‌وسیله ۱۰۰ و ۹۰ درصد از افرادی که به ترتیب در طول ۶ هفته اول و دوم مطالعه، ۵- هیدروکسی تریپتوفان در مقایسه با دارونما را دریافت کرده بودند، گزارش شد و میزان سیری اولیه برای افرادی که ۵- هیدروکسی تریپتوفان در مقایسه با دارونما دریافت کرده‌اند به مراتب بیشتر می‌باشد. عدم وجود کاهش وزن قابل توجه در گروه کنترل در شش هفته 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 با شدت کم و موقت در گروهی که ۵- هیدروکسی تریپتوفان دریافت کردند وجود داشت، اما هیچ فردی به‌دلیل تهوع از مطالعه حذف نشد. هر چند که تهوع مرتبط با ۵- هیدروکسی تریپتوفان در طول شش هفته دوم کمتر شده بود. تحقیق‌ها به خوبی بیان می‌کنند

به وسیله کاهش قابل توجه کربوهیدرات مصرفی تأیید نموده و پیشنهاد کردند که ۵ - هیدروکسی تریپتوفان می تواند به صورت ایمن، سازگاری با دستورالعمل های رژیم در دیابت نوع ۲ را افزایش دهد (۴۲، ۴۰).

■ فیبرومیالژی

فیبرومیالژی بیماری با علل ناشناخته است و در فرد بیمار تغییراتی در سطوح میانجی های عصبی در مغز و اعصاب حادث می شوند که مهم ترین علامت آن درد دو طرفه نواحی مختلف بدن مانند شانه ها، ران ها و ... است. مشخص شده بیماران دارای فیبرومیالژی معمولاً سطح سروتونین پایین و به دنبال آن آستانه تحمل درد پایتتری دارند (۴۳، ۴۵). در مطالعه ای ۹۰ روزه روی ۵۰ بیمار مبتلا به فیبرومیالژی توسط پوتینی^۱ 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 - هیدروکسی تریپتوفان نیز استفاده می کنند، Carbidopa تأثیر کاهشی قابل توجهی در سرعت متابولیسم ۵ - هیدروکسی تریپتوفان داشته و در نتیجه سطح خونی ۵ - هیدروکسی تریپتوفان پلاسما در این افراد افزایش چشمگیری پیدا می کند. این امر مشابه مهار جانبی متابولیسم ال - دوپا در دوپامین با استفاده از کاربی دوپا می باشد. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۲ روی افراد سالم، نشان داده شد که افزایش کاربی دوپا باعث افزایش ۱۴

که هیچ کاهش وزنی را نمی توان به تهوع نسبت داد. کایانو و همکارانش به این نتیجه رسیدند که رعایت بهینه محدودیت های رژیمی و همچنین استفاده از ۵ - هیدروکسی تریپتوفان می تواند برای مدیریت درمان چاقی در درازمدت استفاده شود (۴۱، ۴۰).

از طرف دیگر، ۵ - هیدروکسی تریپتوفان می تواند 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 مطالعه ای ۲۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و اضافه وزن ۷۵۰ میلی گرم از ۵ - هیدروکسی تریپتوفان 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 پلاسما و همچنین گلوکز و هموگلوبین گلوکزدار شده در این افراد مورد ارزیابی قرار گرفت. ۹ بیمار از گروهی که ۵ - هیدروکسی تریپتوفان و ۱۱ نفر از افرادی که دارونما مصرف کردند این مطالعه را به پایان رساندند. محققان دریافتند که مقدار تریپتوفان مغز در بیماران دیابتی در مقایسه با گروه سالم کاهش می یابد. بنابراین، در بیمارانی که ۵ - هیدروکسی تریپتوفان مصرف کرده اند مقدار مصرف انرژی به وسیله کاهش مقدار کربوهیدرات و چربی مصرفی به طور چشمگیری کاهش یافته و از این رو، وزن آن ها کم می شود. کایانو و همکارانش به این نتیجه رسیدند که داده های آن ها نقش سیستم سروتونرژیک را در کاهش مقدار انرژی مصرفی

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

نتیجه گیری

هدف از مصرف ۵- هیدروکسی تریپتوفان و منبع تجاری آن، دانه‌های گیاه *Griffonia simplicifolia* جهت غلبه بر کمبود سروتونین در سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. ۵- هیدروکسی تریپتوفان به‌عنوان یک پیش‌ساز برای سروتونین به‌صورت اساسی در سه زمینه مصرف می‌شود:

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

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

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. Gijssman 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.