

خبرها و نظرات های پزشکی

MEDICAL NEWS and VIEWS

تهیه و تدوین: ^۱ دکتر عبدالرسول سبحانی

کاهش کلسترول سرم و خودکشی

مقدمه

آزمایشات مقدماتی در مورد پیشگیری بیماریها نشان داده که کاهش غلظت کلسترول سرم در افراد میانسال که از طریق رژیم غذایی، دارو یا هر دو حاصل شده علاوه بر کاهش وقوع بیماری کرونر قلب موجب افزایش مرگ ناشی از خودکشی و با اتفاقات غیر طبیعی در آنها می شود. اطلاعات کافی در مورد ارتباط دو عامل فوق در دست نمی باشد.

با بررسی و استفاده از مقالات انتشار یافته می توان یک مکانیزم فیزیولوژیک را برای یافته فوق بدست آورد. یکی از فعالیت های سروتونین در سیستم اعصاب مرکزی مهار ایمپالسهای رفتاری پرخاشگرانه است. با افزایش کلسترول غشای سیناپتوزوم مغزی در موش تعدا گیرنده های سروتونین بطور قابل توجهی افزایش می یابد. با کم شدن کلسترول غشای تعدا گیرنده های سروتونین هم کاهش می یابد. از آنجا که تغییر در میزان کلسترول غشای کلسترول محیط اطراف بستگی دارد، در نتیجه کاهش غلظت کلسترول سرم ممکن است سروتونین مغزی را

کاهش داده و از این طریق تاثیر مهاری سروتونین بر روی فعالیت های تهاجمی (Aggressive) کاهش پیدا کند.

فرضیه: در غشاهای بیولوژیک کلسترول در لایه های فسفولیپید پراکنده است بطوریکه اتصال آن ضعیف است و سراحتمی با کلسترول سرم آزادانه مبادله می شود. بنابراین کاهش غلظت کلسترول سرم ممکن است منجر به کم شدن غلظت کلسترول غشای سلولهای مغزی، پایین آمدن قدرت چسبندگی لیپیدی و کاهش در معرض قرار گرفتن گیرنده های پروتئینی سروتونین در سطح غشای سلولها. کاهش جذب سروتونین از خون و ورود کمتر آن به سلولهای مغزی باشد. با توجه به نقش سروتونین مغزی در کنترل ایمپالسها در نتیجه سیر و قایع یاد شده فوق که با کاهش کلسترول خونی بوجود می آید

ممکن است در افراد مستعد شروع کننده خودکشی و یا اعمال غیر طبیعی باشد.

هر چند که طی بررسی دراز مدت روی مردان میانسال رابطه ای بین کلسترول سرم و خودکشی یا مرگهای غیر طبیعی مشاهده نشده است ولی اینگونه مشاهدات فقط در مطالعات انجام شده بر روی افراد با کلسترول پایین دیده شده است. از آنجا که وقوع خودکشی در جوانان بیشتر از بقیه دوران است بنابراین افرادی که پایین بودن کلسترول طبیعی خون نقش مهمی در خودکشی آنها دارد اغلب در اوائل جوانی از بین می روند و در نتیجه بالغین باقی مانده یک جمعیت انتخاب شده طبیعی را بوجود می آورند. در این دوران کاهش کلسترول ممکن است چنان اثری بر سروتونین مغز ایجاد کند که افراد مستعد و یا رغ را به طرف خودکشی و یا اعمال غیر طبیعی رفتاری سوق دهد. بنابراین از نظر اپیدمیولوژی ارتباط بین غلظت های کلسترول و رفتار فقط به صورت غیر مستقیم قابل ارائه است. نکته مهم دیگری که باید اشاره کرد این است که بین افراد از نظر تمایل به خودکشی اختلافات چشمگیری وجود دارد و شروع حرکات غیر طبیعی و یا خودکشی ناشی از کاهش کلسترول خون ممکن است با مقدار کاهش کلسترول رابطه مستقیم نداشته باشد.

نیمی از ماده خشک مغز را لیپید تشکیل می دهد. اکسون، لایه میلین و غشای سیناپتوزوم همگی دارای نسبت های متفاوتی از لیپید هستند. Clarke و Mcloughlin معتقدند که: با توجه به یکسری دلایل می توان فرض کرد که هر عاملی بتواند تعادل

متابولیزم لیپید مغزی را تغییر دهد می تواند اثر شدیدی بر فعالیت مغزی ایجاد کند. همچنین Horrobin معتقد است که آثار رفتاری ناشی از کاهش غلظت کلسترول آنقدر شدید نیست که فرد را به مرگ ناشی از رفتار غیر طبیعی یا خودکشی بکشاند ولی با وجود این کاهش غلظت های کلسترول در مقیاس زیاد ممکن است یک جمعیت را به طرف الگوی رفتاری غیر طبیعی که منجر به مرگ نمی شود بکشاند بطوریکه فرد را به حالات تهاجمی شدید در محل کار و در رفتاری با همسر و بچه ها و بطور کلی حالات ناخوشایند سوق دهد. او اشاره می کند که در تحقیقات منتشر شده در مورد کاهش غلظت کلسترول هیچکدام از افراد همه علائم فوق را دارا نمی باشند و پیشنهاد می کند که تحقیقات کلینیکی بیشتر و ارزیابی های دقیق تری از حالت روانی بیمارانی که به مرگ دچار نشده اند باید در آینده انجام گیرد.

کشف مطالب بیشتر درباره گیرنده های سروتونین موجود در غشاهای سلول مغزی که حاوی کلسترول زیاد همراه با افزایش چسبندگی هستند مورد نیاز است تا بعضی دلایل رفتار های غیر طبیعی مانند قتل نفس همراه با شخصیت های ضد اجتماعی یا اختلالات انفجاری متناوب که اغلب تحت مصرف الکل هم تشدید می شود بیشتر از گذشته مشخص شود. دیده شده که مصرف اتانول بصورت حاد در موش موجب افزایش سیالیت غشاهای سیناپتوزومی و در نتیجه کاهش تعداد گیرنده های سروتونین در سطح غشاهای می شود.

Engeberg H, Low serum cholesterol and suicide, the lancet.

339:727-729, 1992.

آیا کلرامفنیکل دیگر کاربردی در مننژیت کودکان ندارد؟

یکی از عوامل مهم در بیشتر مننژیت های کودکان پنیوموکوک است. امروزه سویه های مقاوم به پنی سیلین از این باکتری بدست آمده است و به حدی است که علیرغم تست حساسیت ضد میکروبی به پنی سیلین امروزه کلرامفنیکل رابطه بر متداول در نسخه ها برای این گونه بیماران تجویز می کنند. همینطور نظریاتی معطوف بر اینکه عفونت ها ناشی از استرپتوکوک پنی منونی مقاوم به پنی سیلین دارای پیش آگهی ضعیفی هستند ارائه شده است. یک بررسی روی ۶۸ کودک مبتلا به مننژیت پنیوموکوکی که بیشتر از ۲۴ ساعت بعد از بستری شدن در بخش اطفال آفریقای جنوبی زنده مانده اند انجام گرفته است. از ۲۵ کودک مبتلا به عفونت های مقاوم به پنی سیلین فقط ۵ نفر آنها پاسخ رضایت بخش به درمان با مخلوط پنی سیلین و کلرامفنیکل نشان دادند ولی از ۴۳ کودک مبتلا به عفونت های حساس به پنی سیلین ۲۹ نفر ($P < 0.001$) این پاسخ را نشان دادند. در تست های تعیین حساسیت خارج از بدن (In Vitro) دیده شده که بیشتر

نمونه های جدا شده که مقاوم به پنی سیلین بودند به کلرامفنیکل هم مقاوم بودند ولی با توجه به معیار های موجود آنها را احساس به کلرامفنیکل قلمداد می کنند. محققین بر اساس این یافته ها پیشنهاد می کنند که نمونه های پنیوموکوک جدا شده که غلظت حداقل کشته شدن آنها در مقابل کلرامفنیکل ۴ میکروگرم در میلی لیتر یا بیشتر می باشد تحت عنوان مقاوم ضعیف قلمداد شوند هر چند که اندازه های محور دیسک (Disc zone sizes) و حداقل غلظت مهارتی مربوطه در حدی باشد که آنها را کاملاً حساس بدانند. از آنجا که در کار های بالینی تخمین تعیین فعالیت باکتری سیدال نیاز به زمان طولانی نیاز دارد در نتیجه در اینگونه موارد جایگاه کلرامفنیکل بعنوان انتخاب های اول مورد شک و تردید قرار می گیرد. سفالوسپورین های نسل سوم مانند سفوتاکسیم یا سفتریاکسون، ای می پنم و وانکومایسین احتمالاً جانشین های خوبی از نظر باکتریولوژی در این مورد هستند. نهایتاً اینکه در زمینه کار های بالینی سفالوسپورینها بهتر از بقیه هستند چون مواردی از شکست درمان با وانکومایسین در بالغین دیده شده است و همچنین خطراتی

بصورت تشنج با ای می پنم مشاهده شده است.

Chloramphenicol: no longer indicated for childhood meningitis ?

WHO drug information. 6(2): 45,1992

الوپورینول: تجویز جدید در درمان لیشمانیوز پوستی

دارو‌هایی که امروزه بطور متداول در درمان فرم‌های مختلف لیشمانیوز مصرف می‌شوند و نتایج رضایت بخشی به همراه داشته‌اند عبارتند از:

ترکیبات آنتی موآن پنج ظرفیتی، پنتامیدین و آمفو تریسین-B. این داروها گران هستند و باید بصورت تزریقی بکار روند و به دلیل مسمومیتی که حتی در دوزهای درمانی بوجود می‌آورند موثر بودن مصرف آنها مورد تردید است. اختلاف بین متابولیزم پورین در اینگونه عوامل پاتوژن داخل سلولی و میزبان انسانی بدست آمده شرایط موثر و عملی را در درمان فراهم آورده است.

فرم‌های غیر فعال این انگل از آنجائیکه قادر به سنتز حلقه‌های پورینی نیستند به میزان خود وابسته می‌باشند و اینها نهایتاً موجب تحریک تشکیل نکلئوتیدهای آدنوزینی می‌شوند که بخشی از ترکیب RNA می‌باشند. آلپورینول و بقیه آنالوگ‌های پورین با مهار مسیر متابولیکی فوق‌از رشد لیشمانیا در بدن و یا محیط آزمایشگاه جلوگیری بعمل می‌آورد.

در کشت سلولی، آلپورینول یک اثر سینرژسم با استیو گلوکونات سدیم که یک ترکیب آنتی موآن پنج ظرفیتی است بوجود آورده است. در مطالعات کنترل

نشده در آفریقا و هند مصرف این دارو‌ها با هم اثر خوبی در درمان لیشمانیوز احشایی ایجاد کرده است. اخیراً در پاناما طی یک تحقیق کنترل شده به اثبات رسیده که ریوزید آلپورینول به تنهایی اثر مفیدی به اندازه آنتی مونیات مگلو مین (Meglumine antimoniate)

در درمان لیشمانیای پوستی داشته است. در مطالعات مشابهی که هنوز در کلمبیا در حال انجام است پیشنهاد شده است که با افزودن آلپورینول به رژیم درمانی استاندارد از آنتی مونیات مگلو مین میزان بهبودی این بیماری به دو برابر افزایش می‌یابد (افزایش از ۳۶ درصد به ۷۴ درصد از گروه‌هایی که ۳۳ و ۳۵ بیمار در آنها قرار داشتند). موضوع غیر قابل انتظار اینست که یک مطالعه مشابه فوق که روی بازو انجام گرفته مشاهده شده که مصرف آلپورینول به تنهایی به مقدار ۳۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز برای ۱۵ روز به اندازه درمان ترکیبی فوق موثر بوده است. مطالعات بیشتری در آینده در مورد این یافته مورد نیاز است. این موضوع بعنوان یک پیشرفت مهم در درمان باید مورد تأیید قرار گیرد. بزودی درمان خوراکی و موثر ضد لیشمانیوز ناشی از *L.b.Panamensis* که هزینه‌ای حدود ۱/۵۰ دلار دارد فراهم خواهد شد و مطالعات آینده نگر باید انجام گردد تا راه موثری برای درمان بقیه غفوت‌های لیشمانیائی حاصل شود.

تلخیص شده از مقاله:

Allopurinol: a new perspective in the treatment of cutaneous leishmaniasis,

WHO drug information 6(2):45-46, 1992.

اعتیاد داروئی ناشی از درمان جانشینی با استروژن

تشخیص اعتیاد در مصرف بعضی از دارو ها خیلی مشکل است. در دوده گذشته در مان جانشینی با هورمون ها مورد استفاده زیاد قرار گرفته است ولی تا کنون کاربرد های دقیق درمانی و نسبت خطر وارده به فواید آنها مورد ارزیابی قرار نگرفته است. استروژن ها بر فعالیت روان موثر هستند بطوریکه در بهبودی خلق تاثیر دارد و آثار قوی روانسی ایجاد می کنند. در گزارشات آمده است که استروژن در غلظت های بالاتر از فیزیولوژیک ممکن است منجر به تحمل و علائم قطع مصرف در خانمها گردد. اعتیاد به موادی که در بدن بطور طبیعی وجود دارد در گذشته ارائه شده است و پیشنهاد ما این است که در مان جانشینی با هورمون ها منجر به اعتیاد می شود.

استروژن یک داروی شدید الاثر است و باید به خطرات ناشی از آن قبل از مصرف توجه دقیق داشت. در مان جانشینی هورمونی با این دارو بصورت تزریقی (روش کاشتن) علیرغم اینکه سلامتی را در فرد افزایش می دهد ولی از نظر وابستگی و اعتیاد باید مورد دقت

زیاد قرار گیرد. این دارو در مان شرایط طبیعی که حاصل دوران کهنولت است بکار می رود و همچنین در کتب غیر طبی بعنوان داروی جوان کننده توصیه می شود. آن افرادی که از درمان جانشینی هورمونی استفاده می کنند باید از نظر اعتیاد تحت بررسی با معیار های Diagnostic and statistical manual of mental disorders , DSM-III- R قرار گیرند.

اطبا باید از احتمال اعتیاد این دارو آگاه باشند و به نمونه های مهم گزارش شده دقت داشته باشند. اگر بیمار در صورت قطع دارو با مشکلی روبرو می شود باید این عمل را تحت مشاوره و نظارت پزشکی انجام دهد. حتی بعد از توقف در مان جانشینی هورمونی ممکن است به مصرف پروژسترون ها نیاز پیدا شود چون تحریک اندومتر یوم ناشی از استروژن ممکن است تا دو سال بعد از آخرین تزریق بر روش کاشتن ادامه پیدا کند. البته وقوع اعتیاد به در مان جانشینی هورمونی را نمی توان به عنوان تنها دلیل و هشدار برای قطع در مان در نظر گرفت. در صورتی که تجویز با دقت صورت گرفته و قطع آن تحت کنترل باشد حتی دارو هایی که به شدت اعتیاد آور هستند را می توان سالم قلمداد کرد.

تلخیص شده از مقاله:

Bewley S, Bewley TH, Drug dependence with oestrogen replacement therapy, the lancet. 339:290-291, 1992 .