

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

دانشگاه تهران

دانشکده بهداشت

پایان نامه :

برای دریافت درجه فوق لیسانس علوم بهداشتی

(M.S.P.H.)

در رشته علوم بهداشتی در تغذیه

موضوع :

اشرداروی ضد افسردگی بوپروپیون بر اشتها (دریافت غذا)

براهنمائی :

جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست

نگارش :

طاهره حسینی نیا

سال تحصیلی ۶۵-۱۳۶۴

۹۹۸۱

تقدیم به :

پاکان و نیکان روزگار که در زندگی خود رنج آموختن
به دیگران را متحمل میشوند .

تقدیم به :

روان پاک پدرم ، انسان پاک و حقیقی که در تعالی من
بسیار کوشید .

تقدیم به :

دستهای مهربان مادرم که پیوسته از سرچشمه بی پایان
محبت و ایثارش بهره مند بوده ام .

با تشکر و سپاس بی نهایت از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر محمد رضازین دست
که در تهیه پایان نامه پیوسته از راهنماییها و مساعدتهای بی دریغ و دانشمندانه
ایشان برخوردار بوده ام .

با تشکر و سپاس فراوان از استاد گرانمایه جناب آقای دکتر فریدون سیاسی که
در تهیه این پایان نامه و در طی دوره تحصیل از راهنماییهای دانشمندانه
و بیدریغ ایشان برخوردار بوده ام .

با تشکر و سپاس فراوان از راهنمایی های ارزنده استاد محترم سرکار خانم دکتر
فرشته معتمدی .

تشکر و قدر دانی

از :

- زحمات بیدریغ کلیه اساتید بزرگواری که در دوران تحصیل در دانشکده بهداشت از محضر علمی ایشان بهره مند گردیده ام بویژه اساتید محترم گروه تغذیه .
- اساتید و کارکنان محترم گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ، بویژه سرکار خانم مینوز ندیه (این بررسی در بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران انجام گرفته است)
- مساعدت آقایان عباس غلامی و توکل رضایی همکاران گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی که در ایجاد شرایط مساعد از نظر تکنیکی جهت نگاهداری حیوانات مورد تحقیق ، صادقانه با اینجانب همکاری نمودند .
- مساعدت آقایان طهماسبی و جعفریان کتابداران دانشکده بهداشت و سایر همکارانشان در تهیه رفراکسها و زیراکس آنها .
- مساعدت و راهنمایی های آقایان هارس رحیمی فروشانی و دکتر کورش هلاکوئی و دکتر طرف امیرخانی دانشجویان گروه آمار و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت در مسائل آماری .
- کمک و راهنمایی آقایان دکتر فریدون نصیری مدیریت کارخانه خوراک دام پارس که اطلاعات مربوط به کیفیت تغذیه ای ، غذای استاندارد موش صحرائی را در اختیار اینجانب قرار دادند .
- همکاری خواهرم خانم پروین حسینی نیا در ویراستاری مطالب پایان نامه .

<u>صفحه</u>	<u>فصل اول : مقدمه</u>
۱	تنظیم میزان ورود غذا :
۰	تعریف گرسنگی
۰	تعریف اشتها
۰	تعریف سیری
۲	فیزیولوژی اشتها و تنظیم میزان ورود غذا
۴	سایر مراکز عصبی که در دریافت غذا نقش دارند
۶	تنظیم غیر طبیعی دریافت غذا به عنوان یک عامل پاتولوژیک ^{فیزی} چاقی
۷	عوامل تنظیم کننده میزان ورود غذا
۲۰	فارماکولوژی اشتها
۳۰	اهمیت و اهداف بررسی
	<u>فصل دوم : بررسی مقالات طمعی</u>
۳۲	افسردگی و داروهای پادافسردگی
۳۴	بررسی مقالات طمعی درباره اثر داروهای پادافسردگی
	از جمله بوپروپیون بر دریافت غذا
۳۸	بررسی مقالات طمعی درباره بوپروپیون
	<u>فصل سوم : وسائل ، مصالح و روشها</u>
۴۵	وسائل

فصل چهارم : یافته ها ، بحث و نتیجه گیری

بنام خداوند جان و خرد

فصل اول

تنظیم میزان ورود غذا :

تعریف گرسنگی (Hunger) : واژه گرسنگی بمعنی میل شدید به غذاست .

در پی چندین ساعت نخوردن غذا انقباضات شدید ریتمیک همراه با یک احساس فشاردگی در معده بوجود میآید که گاهی به درد گرسنگی

(Hunger pangs) منجر میشود . بعضی از فیزیولوژیستها گرسنگی را بصورت

انقباضات توتیک معده تعریف میکنند ، اما دریافته اند که حتی بعد از خارج

کردن کامل معده احساس روانی گرسنگی باقی می ماند و احساس نیاز شدید به

غذا شخص را وادار میکند تا برای غذا جستجو کند (۱) .

تعریف اشتها (Appetite) : " واژه اشتها غالباً بصورت مترادف با

واژه گرسنگی بکار برده میشود به استثنای اینکه منظور از واژه اشتها گرایش به

انواع ویژه ای از غذا می باشد نه به تمام غذا ها بطور عموم . بنابراین اشتها

به شخص کمک میکند تا نوع غذایی را که میخورد انتخاب کند " (۱) .

تعریف سیری (Satiety) : سیری بمعنی ارضای کامل میل به جستجوی

غذا است که معمولاً پس از صرف یک غذای پرکننده معده بوجود میآید بهره -

هنگامیکه ذخائر غذایی بدن مانند بافت چربی و مخازن گلیکوژنی از ذخیره غذایی فنی باشند (۱) .

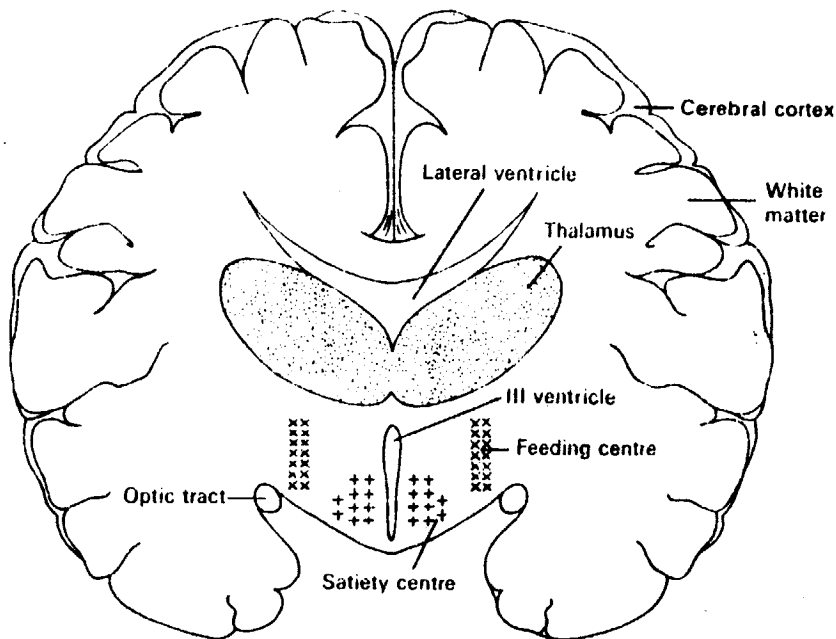
فیزیولوژی اشتها و تنظیم میزان ورود غذا

مراکز خورانش (تغذیه) و سیری در هیپوتالاموس : تنظیم هیپوتالاموس اشتها به غذا بطور عمده به واکنش متقابل بین دو ناحیه هیپوتالاموس یعنی مرکز خورانش جانبی در هسته تختخواهی دسته مغز میانی قدیمی در محل اتصال آن با راههای پالیدیومی - هیپوتالاموسی و یک مرکز سیری میانی در هسته شکمی میانی هیپوتالاموس بستگی دارد (۲) .

تحریک مرکز خورانش یعنی هیپوتالاموس جانبی موجب میشود که حیوان با اشتهای زیادی غذا بخورد (۱) و انهدام آن در حیواناتی که از سایر جهات سالم هستند موجب بی اشتهایی بسیار شدید میگردد . تحریک هسته های - شکمی میانی موجب قطع عمل خوردن و سیری کامل میشود در حالیکه ضایعات این ناحیه منجر به پرخوری میشود و در صورتیکه غذای فراوان در اختیار حیوان باشد منجر به چاقی ناشی از هیپوتالاموس (چاقی هیپوتالاموسی) میگردد .

(۲) .

تخریب مرکز خورانش در موشهایی که دچار ضایعات مرکز سیری هستند
 سبب بی اشتها می‌شود که بیانگر اینست که کار (کنش) مرکز سیری مهار مرکز
 خورانش است. بنظر میرسد که مرکز خورانش در حال فعالیت مداوم است و
 فعالیت آن بطور موقت پس از خوردن غذا و در اثر فعال شدن مرکز سیری مهار-
 میگردد (۲) ، بنا بر این مرکز خورانش از طریق تحریک مستقیم تعادل حیوان
 برای جستجوی غذا و مرکز سیری از طریق مهار مرکز خورانش عمل میکنند .



شکل (۱) - برشی از مغز که نشانه‌ها مراکز خورانش در زیر هیپوتالاموس می‌باشد (منطقه هیپوتالاموس) ، (رفرنس شماره ۳ ، صفحه ۳۶) .

سایر مراکز عصبی که در دررفت غذا نقش دارند :

هرگاه مغز را بین هیپوتالاموس و مزانسفال قطع کنند حیوان کماکان میتواند اعمال مکانیکی اساسی مربوط به خورانش یعنی ترشح بزاق - لیسیدن لبها و جویدن غذا و بلع را انجام دهد . بنا براین ، اعمال مکانیکی مربوط به خورانش بوسیله مراکز تنه مغزی کنترل میشوند . باین ترتیب عمل هیپوتالاموس در دررفت غذا کنترل مقدار غذای خورده شده و فعال کردن مراکز پائین تر مغزی است .

مراکز بالاتر از هیپوتالاموس نیز نقش مهمی در کنترل دررفت غذا و بویژه در کنترل اشتها بعهده دارند . این مراکز شامل آمیگدال و نواحی قشری سیستم لمبیک هستند که همگی آنها ارتباط نزدیکی با هیپوتالاموس دارند . با ضایعات انهدامی که در آمیگدال (یکی از بخشهای اصلی سیستم عصبی بویایی) بوجود آورده اند ثابت شده است که برخی از نواحی آن عمل خورانش را بشدت افزایش میدهد و بعضی دیگر عمل خورانش را متوقف میکنند . تحریک برخی از نواحی آمیگدال سبب بروز اعمال مکانیکی مربوط به خورانش شده است ، که مهمترین اثر انهدامی و طرفه آمیگدال در مغز بروز " کوری روانی " در انتخاب غذا است .

نواحی قشری سیستم لمبیک از جمله نواحی زیرکاسه چشمی ،

(Inferior orbital regions) شکنج هیپوکامپ (Hippocampal gyrous) و

شکنج سنگولا (Cingulate gyrous) همگی دارای مناطقی هستند که در

صورت تحریک می توانند فعالیت های خورانشی را افزایش یا کاهش دهند . بنظر

میرسد که این نواحی بویژه در تعامل حیوان برای جستجوی غذا در هنگام

گرسنگی نقش دارند . این مراکز احتمالاً به همراه آمیگدال و هیپوتالاموس

بطور توأم در انتخاب غذا از نظر کیفیت نقش دارند (۱) .

فیبرهای نور آدرنژیک صعودی در دسته شکمی عمل مهارکننده اشتها

را دارند و ضایعات محدود دو طرفه در این فیبرها موجب پر خوری میشوند

اما باید دانست که نوع پر خوری ایجاد شده بوسیله این قبیل ضایعات با پر خوری

بوجود آمده در اثر ضایعات شکمی قدامی متفاوت می باشند و ضایعات شکمی

قدامی هیپوتالاموس را از نورایی نفرین تهی نمیکند (۲) .

تنظیم خیر طبیعی در یافت غذا بعنوان يك عامل پاتولوژيك جاقی

هنگامیکه انرژی حاصل در بدن بیش از مقدار مصرفی آن باشد وزن بدن افزایش می‌یابد ، بنابراین جاقی غالباً ناشی از اختلالی در مکانیسم تنظیم کننده خورانش است . این اختلال در نتیجه عوامل روانی که بر روی تنظیم خورانش اثر میکنند یا در نتیجه ضایعات خود هیپوتالاموس یا عوامل ژنتیکی میتواند بوجود آید . ژنسها می‌توانند به دو طریق میزان دریافت غذا را متاثر سازند :

(۱) از طریق اختلال ژنتیکی مرکز خورانش که میزان ذخیره مواد غذایی

را در سطحی بالاتر یا پایین تر از حد طبیعی تنظیم میکند .

(۲) اختلالات روانی که اشتها را تحریک کرده یا موجب میشوند که شخص

بعنوان يك وسیله رهایی غذا بخورد (۱) .

مکانیسم های درونی تنظیم کننده تعادل انرژی نیز در وزن بدن موثر

هستند که عبارتند از :

(۱) جذب غذا از طریق لوله های گوارشی

(۲) دفع از راه کلیه ها

(۳) متابولیسم دریافتها

این مسئله حقیقت دارد که جاتی نه تنها در اثر اختلالات حاد در -
 در یافت غذا و عادات غذایی است . بلکه ناشی از بهم خوردن مکانیسم های
 تنظیم کننده متعدد نیز میباشد (۳) .

عوامل تنظیم کننده میزان ورود غذا

(۱) تئوری گلوکوستاتیک (glucostatic) گرسنگی و تنظیم تغذیه - ثابت
 شده است که کاهش غلظت قند خون با بروز گرسنگی همراه است . و مشاهده
 دیگر نیز وجود دارند که تا بید کننده تئوری گلوکوستاتیک است (۱) :

الف) فعالیت الکتریکی هسته های شکمی میانی مرکز سیری هیپوتالا -
 موس در اثر افزایش غلظت گلوکز خون ، افزایش می یابد و همزمان با آن فعالیت
 الکتریکی در مرکز خورانش هسته های جانبی هیپوتالا موس کاهش پیدا میکند .
 ب) توسط مطالعات شیمیایی نشان داده شده است که هسته های
 شکمی میانی مرکز سیری بر خلاف سایر نواحی هیپوتالا موس می توانند گلوکز را تغلیظ
 کنند بنا براین بنظر میرسد که گلوکز از طریق افزایش درجه سیری عمل
 میکند (۱) .

(۲) اثر غلظت اسید های آمینه خون - کاهش غلظت اسید های آمینه در خون
 نیز در یافت غذا را تشدید میکند و برعکس . (تئوری آمینواستاتیک) ، اما اثر

آن ضعیفتر از مکانیسم گلوکوستاتیک می باشد (۱) . ثابت شده است که پروتئین رژیم و اسید های آمینه پلاسما بطور کلی در دریافت غذاها نقش دارند . کاهش دریافت غذا به تغییرات میزان آمینو اسید های آزاد در مایعات بدن نسبت داده میشود که سبب بوجود آمدن پیامهایی (Signals) در مغز میشود (۴) .

۳) اثر متابولیتهای چربی بر خورانش (تنظیم دراز مدت) - میزان کس
 خورانش به نسبت عکس مقدار بافت چربی در بدن تغییر میکند به این معنی که هر چه مقدار بافت چربی در بدن زیاد تر شود مقدار خورانش کاهش می یابد (۱) زیرا شواهد نشان میدهند که مقدار ذخایر چربی بدن بوسیله پیامهای عصبی یا هورمونی کشف و به مغز رله میشوند و بدینوسیله دریافت غذا کنترل میشود (۲) . عده ای از فیزیولوژیستها عقیده دارند که تنظیم دراز مدت بطور عمده بوسیله متابولیتهای چربی کنترل میشود ، اما ما هیت این امر هنوز کشف نشده است این مسئله تنظیم لیپوستاتیک (Lipostatic) خورانش نامیده میشود (۱) .

۴) رابطه متقابل درجه حرارت و مقدار دریافت غذا - سرمای محیط
 سبب تحریک اشتها و محیط گرم سبب کاهش اشتها میشود (۲) ، این پیامد

بعلت وجود واکنش متقابل بین سیستم تنظیم درجه حرارت و سیستم تنظیم -
 کننده غذای ورودی در هیپوتالاموس است (۱) . در يك مطالعه انتخاب
 آزاد (Self - selection) در درجه حرارت پائین ، موشهای صحرائی
 سفید برای مدت ۳۳ روز در حرارت محیطی ۲ تا ۲۲ درجه سانتیگراد
 نگهداری شدند ، دریافت پروتئین تغییر نکرده (۵) اما مقدار دریافت
 کربوهیدرات در موشهای صحرائی سفید بطور مطلق افزایش یافت (۶) .

ه) تنظیم گوارشی (تنظیم غیر متابولیک کوتاه مدت)

الف - اتساع لوله گوارش و اثر هورمونهای گوارشی بر متع شدن لوله
 گوارش اشتها را مهار و انقباضات معده خالی (انقباضات گرمگی) اشتها
 را تحریک میکند ، اما قطع اعصاب معده ورودی ها بر مقدار غذای دریافتی
 اثری ندارد . غذا در دستگاه گوارش ممکن است موجب ترشح هورمونهای
 گوارشی یا هورمونهای دیگر شود که دریافت مقدار بیشتر غذا را مهار میکنند
 و نیز نشان داده شده است که کولسیستو کینین CCK و کالسی تونین سبب کاهش
 اشتها میشوند اما نقش فیزیولوژیک آنها به اثبات نرسیده است و بنظر میرسد
 که محل عمل بعضی از این هورمونها در شکم است ، زیرا اثرات آنها با قطع
 اعصاب واگ در زیر دیافرام خنثی میشود (۲) .

ب - تاثیر گیرنده های سری ، عوامل مختلف سری مربوط به خورانش