

دانشگاه ملی ایران

دانشکده پزشکی

پسایان نامه برای دریافت درجه دکترای پزشکی

موضوع :

((شیمی درمانی کوریوکارسینوم و مول هیدراتیفرم))

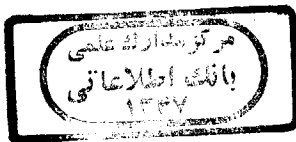
استاد راهنما :

جناب آقای دکتر پرویز معیلی

نگارش :

ناصرالدین شریعتی

سال تحصیلی ۱۳۵۱-۱۳۵۲



۱۳۳۲۲۲

سوگند نامه پزشکی (اعلامیه ژنو/ ۱۹۴۷)

هم اکنون که حرفه پزشکی را برای خود اختیار میکنم با خود عهد می بندم که زندگیم را یکسر وقف خدمت به بشریت نمایم.

احترام و تشکرات قلبی خود را بعنوان دین اخلاقی و ممنوی به پیشگاه اساتید محترم تقدیم میدارم ، و سوگند یاد میکنم که وظیفه خود را با وجدان و شرافت انجام دهم .

اولین وظیفه من اهمیت و بزرگ شمای سلامتی بیماران خواهد بود . اسرار بیمارانم را همیشه محفوظ خواهم داشت ، شرافت و حیثیت پزشکی را ازجان و دل حفظ خواهم کرد .

همکاران من برادران من خواهند بود ، دین ، ملیت ، نژاد عقاید سیاسی و موقعیت اجتماعی هیچگونه تاثیری در وظایف پزشکی من نسبت به بیمارانم نخواهد داشت .

من در هر حال به زندگی بشر کمال احترام را مبذول خواهم داشت و هیچگاه معلومات پزشکی ام را برخلاف قوانین بشری و اصول انسانی بکار نخواهم برد . آزادانه و بشرافت خود سوگند یاد میکنم ، آنچه را که قول داده ام انجام دهم .

۱۴۳۲

تقدیم بس—ه :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر پرویز معیالی

تقدیم بسے :

پدرو مار ریزہ ————— زم

تقدیم بمسئولین :

بمقام ران وخواهر عزیزم

فهرست مندرجات

صفحه	موضوع
۱	۱- مقدمه
۴	۲- اسید فولیک و ترکیبات ضد فولات
۸	۳- اهداد اسید فولیک
۹	۴- متوترکسات
۲۸	۵- ۶ مرکا پتوبورین
۳۲	۶- اکتینوسوماپسین D
۳۵	۷- الکلوییدهای Vinca
۳۹	۸- خردل ازت
۴۱	۹- سیکلوفسفامید
۴۲	۱۰- D.O.N
۴۲	۱۱- 6-Azuaridine
۴۳	۱۲- پاراهیدروکسی فنون
۴۴	۱۳- میترا ماپسین
۴۴	۱۴- Daunomycin

صفحه	موضوع
۴۵	۱۵- کورتیکواستروئیدها
۴۶	۱۶- سئوالاتی که در موقع شیمیوتراپی ممکن است مطرح شوند
۴۹	۱۷- دوزهای متداول برخی داروها در بیماریهای تروفوبلاستیک
۵۱	۱۸- جنبه های عطی درمان دارویی
۵۵	۱۹- داروهای کمکی جهت شیمیوتراپی
۵۸	۲۰- مدت درمان
۵۹	۲۱- مواظبتهای لازم جهت بیماران طی درمان
۶۵	۲۲- نتایج درمانی
۶۷	۲۳- قدرت اثر رژیم های مختلف دارویی
۷۴	۲۴- بررسی های لازم در مورد بیماران درمان شده
۷۷	۲۵- گزارش چند مورد از بیماری انگورک
۸۲	۲۶- منابع

مقدمه :

بدون شك درد نیای کنونی درجا ایستادن مترادف با عقب ماندگی است و استفاده از مواهب طبیعت از آن کسانی است که با نیروی اراده و کوشش همواره گامی جلوتر می‌دارند .

اگر این اصل را با زندگی ملل پیشرفته جهان مقایسه کنیم مفهوم عالی آن به‌ترتلی خواهد کرد . ملل زنده بدون وقفه با سعی و مجاهدت در راه تعالی گام بر می‌دارند .

گرچه در این پیشرفت بسوی افتخار و سعادت همه افراد بشر شریک و سهم هستند ولی سهم دانشمندان بزرگی که زندگی وهم خود را مصروف بخدمت بشریت برای یک زندگی نوین و تاءمین تندرستی و رفاه بشر نمودند اندر نمیتوان نادیده انگاشت .

با وجود پیشرفتهائی که در زمینه درمان سرطان پیدا شده هنوز بیش از هر چیز تشخیص زودرس حائز اهمیت است . گرچه شیمیوتراپی امروزه به منزله حربه ای قاطع برای درمان سرطانها محسوب نمیگردد ولی نحوه کار و پیشرفتهای شگرف در زمینه داروشناسی و تحقیقات سالیان اخیر بر چنان پایه ای واقع شده که امیدوار باشیم که زمانی پیروزی نهائی در درمان سرطان را در آغوش

شیمیوترایی یا ایمنی سازی بیماران جستجو کنیم . و تا آنموقع با روشهای کنونی و با احترام به ارزشهای انسانی سعی در بیشتر کردن عمر این بیماران و تقلیل آلام آنها بنمائیم .

پیشرفت در زمینه شیمیوترایی سرطانیها از جنبه های مختلفی مورد بررسی

قرار گرفته ولی گانوان اصلی در چنین درمانی مبتنی بر تقسیم سلولی یعنی میتوز بود است . در ذیل عوامل گوناگونی که در درمان کوریوکارسینوم مورد استعمال دارند را مورد بررسی قرار خواهیم داد .

I - استروئیدها : دارای اثرات ضد سلولی و ممانعت کننده بر روی بعضی

نسوج هستند اثرات آنها با داروهای سیتوتوکسیک متفاوت است ، بدین نحو که در برخی از موارد این مواد دارای اثرات تکثیر کننده بر روی بافتها هستند این اثرگاه در مورد بافتهائی که قبلا بر روی آنها اثرات متوقف کننده داشته اند نیز دیده میشود . مثلا اندروژن ها ممکن است از رشد سرطان پستان جلوگیری کنند ولی اثرات تحریک کننده هم دارند همینطور هورمونهای گلوکورتیکوئید میتوز را در بافتهای لنفوئید متوقف و در بافتهای میلوئید تحریک میکنند .

II - ممانعت کننده های میتوز بنظر میرسد که عمل خویش را از طریق ممانعت

بامیتوزسلولی اعمال میکنند و دخالی بر اعمال D.N.A ندارند. بهترین

مثال در این مورد کالوتید های گیاهی مشتمل بر Colchicine و

Vincristine و Vincalkebblastines Podophylotoxin

میباشند.

III - عوامل Alkylating که در این دسته بزرگترین و وسیعترین

داروهای سیتوتوکسیک قرار دارند اثر این گروهها ناشی از دخول رادیکال الکیل

این ترکیبات بجای اتم هیدروژن سایر ملکولهاست و معمولا "عوامل

Alkylating بیولوژیک با مدار داخل سلولی ارتباطی بصورت کووالانس

برقرار میکنند. معمولا "دو و گاهی اوقات سه گروه ترکیبی در ملکولهای فعال

مواد Alkylating مشاهده میشود. این ترکیبات دارای اثرات

شبهه به رادیاسیون هستند. چهار ترکیب مختلف از این ترکیبات بطور

کلینیکی مورد استفاده قرار گرفته اند:

الف - ترکیبات Nitrogen Mustard

ب - Ethylenimine

ج - استروهای سولفونیک

د - Diepoxides

دازول
این عوامل احتمالا " بطورفا مشخصی با گروههای کربوکسیل و مرکاپتو و امینو و ایمینو
پروتئین ها ترکیب میشوند . عمل اصلی آنها ممکن است از اتصال متقاطعی
بازنجیره D.N.A بخصوص در قسمتی که نیمه های اسید آمینه گوانین مجاور
هم هستند ناشی شود .

IV — مواد انقی متابولیتی موادی هستند که در راههای متابولیسمی

تقسیم سلولی اخلاص ایجاد میکنند . برخی از آنها سنتز D.N.A و بقیه
عمل D.N.A پیامبر را مختل میکنند .

اسید فولیک و ترکیبات ضد فولات :

کشف پتیریدین در رنگ دانه های بال پروانه در اواخر قرن گذشته
بوسیله Gowland Hopkins اولین قدم در کشف مواد فوق بود . بعداً
در ۱۹۳۰ Lucywills پاسخ درمانی کم خونی ماکروسیترا به فاکتور
خونساز موجود در کبد خام مشاهده نمود . اندکی بعد از این Woods در
۱۹۴۰ P.A.B.A. را در اثرات باکتریواستاتیک سولفامید ها مشخص
کرد . از این سال بعد مواد سرطان زا بیشتر مورد مطالعه قرار گرفتند .
در ۱۹۴۶ ساختمان شیمیائی اسید گلوتامیک (پترویل گلوتامیک اسید PGA)
بوسیله Angier و همکاران مشخص گردید .

چنین بنظر میرسد که کوانزیم فولات در تمام قسمت‌های سلولی بطور یکسان وجود داشته باشد اما تفاوت مهم بین مقدار موجود در بعضی باکتریها و سلولهای مهربه داران است. بسیاری از میکروارگانیزمها قادر به جذب پیش قسراولان (Precursor) اسید فولیک نیستند، ولی آنرا از P.A.B.A. و پتریدین میسازند. سولفامیدها با رقابت با P.A.B.A. از این سنتزمانعت بعمل میآورند و چون سلولهای مهربه داران قادر به جذب اسید فولیک هستند اثر مستقیم سولفامیدها بر روی اعمال اسید فولیک بسیار ناچیز و یا اصولاً وجود ندارد.

در متابولیسم انسانی ترکیبات فولات از منابع غذایی و احتمالاً فلور میکروبی روده بدست میآید. ذخیره اسید فولیک در کبد بوده و میزان ذخیره آن حدود ۲۰ میکروگرم به ازاء هر گرم است. مطالعات Herbert در ۱۹۶۳ نشان داد که فولات در انسان را مشخص نمود نامبرده هیچ تفسیری را در سلولهای خونی در حال گردش تا ۱۳۴ روز استفاده از مواد غذایی فاقد فولات مشاهده نمود. بنابراین گرچه نقصان فولات سرم نشان دهنده نسبی نزول زیاد فولات سلولی است ولی اختلال در تولید سلولی تا هنگامیکه فولات به مقدار زیادتری کم نشود مشاهده نمیشود. نقصان فولات همراه با افزایش بسیار زیاد فرم ایمینوگلوتامیک

اسید (Figlu) در ادرار است . این ماده بصورت حد واسط در متابولیسم همیستدین ملاحظه میشود که روش کلینیکی شناخته شده ای برای تمییز نقصان اسید فولیک است بدین ترتیب که ماده فوق متعاقب دادن مقادیر زیاد همیستدین به شخص در ادرار افزایش می یابد . میزان فولات سرم متعاقب آبستنی و پرکاری تیروئید و در افراد الکلیک و در بیماران مبتلا به اشکال متعدد سرطان نیز کم میشود . در تعداد زیادی از بیماران مبتلا به کوریوکارسینوم سطح فولات سرم در حدی پائین بوده است و در عده کمتری این سطح فقط اندکی پائین بوده . تعداد آبستنی مادر میزان فولات سرم این بیماران تأثیری نداشته است . Hughes و Bagshawe در ۱۹۶۸ نشان دادند که میزان فولات سرم این بیماران کم بوده و نتایج تست Figlu در مواردی که بیماری منتشر و شدید است بالاست .

Johns و همکاران در ۱۹۶۱ و Goresky و همکاران در ۱۹۶۳ نشان دادند که متعاقب مصرف داخل وریدی اسید فولیک ابتداء غلظت پلاسمائی بسرعت و سپس در مراحل بعدی خیلی آهسته تر پائین میرود .

کلیرانس کلیوی اسید فولیک با غلظت های بالای ماده ارتباطی ندارد در حالیکه جذب مجدد لوله ای اسید فولیک با دوزهای بالای اسید فولیک افزایش یافته

و با متوروسکات منع میشود و این امر را میتوان با افزایش ترشح اسید فولیک متعاقب
بکاربردن متوروسکات مشاهده کرد .

اسید فولیک خود بخود یک کوانزیم فعال نیست و پس از دخول به سلولهای سری تغییرات متعدد در آن بوجود میآید . اولین مرحله احیاء و تولید تتراهیدروفولیک اسید (FH_4) است که این امر به کمک آنزیم فولیک رد و کتاز صورت میگیرد . در مراحل بعدی در موقعیت های ه و و . ۱ ملکول گروههای فورمیل ($-\text{CHO}$) و متیل ($-\text{OH}_3$) و هیدروکسی متیل ($-\text{CH}_2\text{OH}$) و فرم ایمنو ($-\text{CHNH}_2$) اضافه میشود که حداقل منجر به چهار فرم کوانزیم فعال میشود .

اضداد اسید فولیک :

موارد استعمال بالینی اسید فولیک و اعداد آن بوسیله Farber

و همکاران در ۱۹۴۸ شرح داده شد و همیشه درباره مصرف آنها مسائل مشکلی مطرح بوده که هنوز هم برخی از این مسائل بصورت لاینحل باقی هستند و بنظر میرسد که بطور کلی عمل این مواد اخلال در سنتز اسید های نوکلئیک باشد .