View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Sabzevar University of Medical Sciences Electronic Publications

اثر بلوک گانگلیونی بر فشارخون و ضربان قلب ناشی از تزریق پروتئین جدید افزاینده فشارخون(NPP) در موش‌های صحرایی نفرکتومی شده

دکتر اکبرپژهان [۱]، دکتر دنیل اسموند [۲]

[۱] استادیار فیزیولوژی دانشکده علوم پزشکی سبزوار

[۲] استاد گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تورنتو، کانادا

نشانی نویسنده مسؤول: سبزوار، جنب پلیس راه، دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دکتر اکبر پژهان.

E-mail: pejhan_a@yahoo.com

وصول:۸۵/۲/۱۴، اصلاح:۸۵/۴/۱۰، پذیرش:۸۵/۶/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: NPP (پروتئین جدید افزاینده فشار خون) یک آنزیم پلاسمایی انسانی و از نظر ساختمانی وابسته به β -FXIIa است که به طور شدیدی فشار خون سیستولیک(SBP) ، فشارخون دیاستولیک(DBP) و ضربان قلب(HR) را در موش های صحرایی افزایش می‌دهد. این پاسخ‌ها در موش‌های نفرکتومی شده(2NX) شدیداً تقویت می‌شود. همزمان با آن، افزایش در رهایی کاتکولامین‌ها از غدد آدرنال نیز دیده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی مکانیسم عمل NPP و اطمینان از این مطلب است که آیا بلوک گانگلیونی توسط pentolinium می‌تواند روی پاسخ‌های NPP در موش‌های 2NX اثر داشته باشد؟

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر با وزن ۳۵۰-۳۰۰ گرم و نژاد Wistar استفاده شد. در گروه نفرکتومی شده، ۲۴ ساعت پس از 2NX حیوان توسط Inactin بیهوش شده و برای ایجاد بلوک گانگیونی داروی Pentolinium (S.C ۱۹/۲ mg/kg) تزریق شد (گروه+P). اندازه‌گیری SBP، DBP و HR در پاسخ به تزریق وریدی $5^{\mu L}$ NPP، $20^{\mu L}$ NPP و 300 ng/kg β-FxII انجام شد. نتایج حاصل از این گروه(+P) با گروه‌هایی که -P بودند مقایسه شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان می‌دهد که NPP و β-FXIIa خالص می‌تواند SBP، DBP و HR را هم در موش‌های کنترل و هم در موش‌های نفرکتومی شده افزایش دهد. میزان این پاسخ ها در موش‌های گروه +P نفرکتومی شده به طور معنی داری بیشتر از پاسخ های گروه -P نفرکتومی شده است. به هر حال در گروه +P نفرکتومی شده، میزان افزایش SBP، DBP بیشتر از HR است.

نتیجه‌گیری: NPP و β-FXII می‌تواند در موش‌ها، پاسخ‌های قلبی عروقی فوق را ایجاد نماید. برای بروز این پاسخ‌ها نیازی به بلوک گانگلیونی نیست ولی در موش‌های +P که داروی بلوک گانگلیونی را دریافت کرده‌اند، این پاسخ‌ها تقویت شده‌اند و این تقویت پاسخ در موش‌های نفرکتومی شده معنی دار است. این موضوع علاوه بر تأیید رابطه ساختمانی و عملی NPP با β-FXII، همچنین بیانگر تداخل بین مسیرهای کولینرژیک و پپتیدرژیک برای بروز اثرات قلبی عروقی NPP است. *(مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۳/ شماره۲/ صص ۶۳-۵۵).*

واژه‌های کلیدی: *NPP؛ فاکتورانعقادی XII؛ بلوک گانگلیونی؛ نفرکتومی.*

مقدمه

پروتئین جدید افزاینده فشارخون (New Pressor Protein یاNPP) یک پروتئین آنزیمی خارج کلیوی است که از پلاسمای نرمال انسان یا موش صحرایی که توسط تریپسین فعال شده باشد، به دست می‌آید. مطالعات بیوشیمیایی NPP انسانی نشان می‌دهد که این پروتئین آنزیمی در مقابل حرارت ناپایدار بوده و وزن مولکولی آن حدود ۳۰ کیلودالتون و نقطه ایزوالکتریک آن بین ٤/٧ تا ٤/٩ می‌باشد. توالی N ترمینال آن (۱۹ اسید آمینه) هومولوگی قوی با زنجیره سنگین قطعه بتا فاکتور انعقادی XII فعال شده انسانی (β-FXIIa) دارد (۲، ۱). اساس ساختمانی و عملی این پروتئین نشان می‌دهد که هیچ‌گونه تشابهی با ترکیبات شناخته شده افزاینده فشارخون مثل رنین- آنژیوتانسین یا اندوتلین ندارد. تزریق مقادیر ناچیز NPP ناخالص انسانی یا NPP موش صحرایی (معادل ۵ تا ۲۰ میکرولیتر به موش صحرایی ۳۰۰ گرمی) باعث ایجاد پاسخ‌های دوفازی در فشارخون می‌شود که در ابتدا یک پاسخ کاهش فشار خون کوتاه مدت (فاز دپرسور) و به دنبال آن یک پاسخ افزایش فشارخون (فاز پرسور) ۱۰ تا ۱۵ دقیقه‌ای مشاهده می‌گردد و همراه با آن تعداد ضربانات قلب نیز افزایش می‌یابد (۴ و۱،۳). در موش‌های صحرایی که قبلاً توسط مهارگر سیستم رنین _ آنژیوتانسین یعنی کاپتوپریل درمان شده باشند، تزریق مقادیر پایین NPP انسانی فشارخون سیستولیک (SBP)، فشارخون دیاستولیک (DBP) و تعداد ضربانات قلب (HR) را بیشتر افزایش می‌دهد. همچنین حجم ضربه‌ای افزایش یافته و بدون تغییر مقاومت کل محیطی، برون ده قلب به طورمعنی‌داری افزایش می‌یابد و این نتایج بیانگر آن است که مکانیسم عمل NPP از طریق ایجاد اثرات کرونوتروپیک و اینوتروپیک مثبت روی قلب است (۵).

همزمان با بروز این اثرات قوی قلبی - عروقی مشاهده می‌شود که مقدار کاتکولامین‌های پلاسما شدیداً افزایش می‌یابد و دیده شده است که منشأ این کاتکولامین‌ها بخش مرکزی غده آدرنال است (۶, ۵). وجود این مقدار بالای کاتکولامین‌ها در پلاسما پیشنهاد می‌کند که آنها در مکانیسم عمل NPP واثرات مشاهده مشاهده دخیل هستند. شواهد موجود پیشنهاد می‌کنند که NPP باعث تولید و یا فراخوانی پپتیدهایی می‌شود که این پپتیدها در رهایش کاتکولامین‌ها از بخش مرکزی آدرنال سهیم هستند (٦). چنین همکاری عملی که توسط NPP شروع می‌شود، بیانگرحضور یک محور ارتباطی جدید بین FXII انعقادی با سیستم سمپاتوآدرنال ومکانیسم‌های تنظیم کننده فعالیت‌های قلبی - عروقی است (۷) .

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که در بیماران همودیالیزی با فشار خون بالا مقدارNPP اندوژن افزایش می یابد (۸) و از طرف دیگر، می‌دانیم که داروهای بلوکر گانگلیونی از دیر باز برای درمان بیماران دارای فشار خون بالا مصرف می‌شده‌اند (۱۱-۹) و همچنین دیده شده است که کاربرد این داروها در موش‌هایی که دارای ایسکمی مغزی هستند، باعث تأخیر در مرگ آنها می‌شود (۱۲).

هدف از مطالعه حاضر یافتن پاسخ به این سؤال بود که آیا کاربرد داروهای بلوکر گانگلیونی می‌تواند جلوی اثرات افزایش فشار خون و ضربان قلب ناشی از NPP را در موش‌های نفرکتومی شده که به عنوان یک مدل آزمایشگاهی برای بیماران همودیالیزی هستند، بگیرد؟ لذا اثرات بلوک گانگلیونی روی پاسخ‌های SBP و DBP وHR ناشی از تزریق مقادیر مختلف NPP و β-FXII در موش‌های صحرایی کنترل (sham-2NX) و موش‌های صحرایی نفرکتومی شده (2NX) بررسی گردید.

مواد و روش ها

پلاسمای انسانی و روش تهیه NPP از آن:

پلاسمای انسانی نرمال از بانک خون شهر تورنتوی کانادا تهیه شد. این پلاسماها از خون‌های دارای ماده ضدانعقادی CP2D (سیترات-فسفات-دکستروز) تهیه

شده بودند. پس از تهیه این بسته‌های پلاسما یا در آب سرد قرار داده شده و بلافاصله استفاده می‌شد یا در لوله-های پلاستیکی دربسته در دمای $-20^{o}c$ فریز می‌شدند تا دفعات بعد از آنها استفاده شود.

فعال کردن کنترل شده پلاسمای انسانی با تریپسین بدین ترتیب است که تریپسین (تیپ III ،گاوی،T-8253 از شرکت Sigma-Aldrich) به صورت محلول استوک در ۰/۰۰۲ مول/لیتر اسیدکلریدریک تهیه شده و به نسبت ۱۰-۳٪ حجم/حجم به پلاسما اضافه و مخلوط شد تا به غلظت نهایی تریپسین mg/ml ۱ رسید. پس از اینکوبه کردن این پلاسما در دمای $23^{o}c$ به مدت ۱۰ دقیقه، فریزکردن سریع آن در یخ خشک باعث ختم واکنش شد. قبل ازفریز کردن، می‌توان این نمونه را در لوله‌های پلاستیکی به حجم ۱۰۰µ l تقسیم کرده و سپس آن را دردمای۴۰- فریز نمود. در هر روز آزمایش، یکی از این لوله‌های پلاستیکی تازه حاوی پلاسمای فعال شده (NPP) درداخل یخ قرار داده شد تا برای تزریق وریدی به موش-های صحرایی (۵و۲۰ میکرو لیتر معادل ۱/٤ و ۵/۵ mg/kg به ازای هر موش ۳۰۰ گرمی) آماده شود. (۲,۳).

داروهای استفاده شده: (Pentolinium , Poulenc , Montreal , Que) به عنوان داروی بلوک‌کننده گانگلیونی در پلی وینیل پیرولیدون حل شده و با دوز mg/kg ۱۹/۲ تزریق شد (۵). (Ingram and Bell , Toronto , ont) Atropin Sulphateدر حین عمل جراحی کانول گذاری با دوز mg/kg s.c ٤/ ۲تزریق شد. داروی β-FXII بسیار خالص از آزمایشگاه تحقیقات آنزیم تهیه و در سالین حل و در بسته‌های کوچک در فریزر نگه‌داری شده و قبل از تزریق به دمای اتاق رسیده و با دوز ng/kg ۳۰۰ به صورت داخل وریدی تزریق شد. در طول انجام آزمایش کلیه داروها در ظرف حاوی یخ معمولی نگهداری می-شدند.

روش جراحی برای انجام نفرکتومی دوطرفه(2NX) یا کنترل(sham-2NX): مخلوطی ازهالوتان ۳/۵ درصد همراه با یک بخش اکسیژن و۱۰ بخش نیتروزاکسید با یک جریان گازی ۳ لیتردردقیقه به کار برده شد تا موش‌ها را بیهوش کند. سپس موش‌ها را روی صفحه تشریح قرارداده و یک ماسک روی بینی حیوان قرار داده شد و مخلوطی از هالوتان ۲ درصد همراه با یک بخش اکسیژن و۱۰ بخش نیتروزاکسید را با جریان گازی ۱/۵ لیتردر دقیقه دریافت نمود و بیهوشی پیوسته‌ای ایجاد گردید. تحت شرایط بیهوشی، موهای قسمت وسط پشت حیوان را تراشیده شد و این ناحیه به کمک اتانول ۷۰ درصد و محلول بتادین ضد عفونی گردید. سپس پوست در بالای نخاع و در امتداد خط میانی برش زده شده و به کنار کشیده شد. سپس یک برش لاترال در لایه عضلانی در سطح هر کلیه ایجاد شد. حفره شکمی بازشده وکلیه‌ها در داخل آن آشکار شدند. به کمک یک نخ ابریشمی نمره ۰-۱، عروق کلیوی بسته و کپسول روی کلیه کنار زده شد تا غده آدرنال آسیب نبیند. کلیه‌ها حذف شدند و برش‌های عضلانی با یک نخ ابریشم نمره ۰-۳ بخیه زده شدند. برش خط میانی پوست نیز به کمک گیره‌های فلزی ۹ میلی‌متری بسته شد. سپس حیوان به قفس منتقل شد تا مرحله ریکاوری را طی نماید و در طول این مدت، آب و غذای کافی در دسترس او قرار - گرفت. ٢٤ساعت پس از عمل جراحی نفرکتومی، حیوان برای آزمایش و ثبت آماده شد. درموش‌های کنترل (sham-2NX) که به عنوان گروه کنترل جراحی بودند، کلیه اعمال جراحی فوق انجام شد؛ کلیه‌ها به کمک پنس فقط جابجا شده ولی حذف نشد.

آماده سازی موش‌ها برای ثبت مستقیم فشارخون سیستولیک (SBP)، فشارخون دیاستولیک (DBP) و تعداد ضربانات قلب (HR): همه حیوانات مطابق با اصول و روش کار ارائه شده توسط انجمن کانادا نگهداری شده و طراحی و انجام کلیه آزمایش‌ها توسط کمیته مراقبت ازحیوانات در دانشکده پزشکی دانشگاه تورنتوکانادا موافقت شده بود. موش‌های صحرایی نر نژاد

Wistar با وزن ۳۰۰ تا۳۵۰ گرم مطابق با روش پیکنز و همکاران (۹) و با کمی تغییر در روش کار برای ثبت آماده شدند. موش‌ها در قفس‌های استاندارد فلزی نگهداری شده و دسترسی کافی به آب و غذا داشتند.

در ابتدا به کمک داروی(Inactin ۱۰۰ mg/kg i.p) موش‌ها را بیهوش نموده و سپس داروی سولفات آتروپین(۲/٤ mg/kg s.c) به حیوان تزریق شد تا جلوی هرگونه کاهش فعالیت قلب را که در اثر بیهوشی بوجود می‌آید، گرفته و ضمناً ترشحات برونشی را در حین عمل جراحی کاهش دهد. از طریق ایجاد برش درخط میانی گردن، درست زیر ایستموس تیروئید، تراکئوستومی انجام شد تا از انسداد مجرای تنفسی جلوگیری شود. سپس تنه-های اعصاب واگ که روی هر دو شریان کاروتید قرار دارند، در همان سطح قطع شد تا مانع بروز رفلکس برادیکاردی گردد. برای ثبت مستقیمSBP و DBP و HR یک لوله پلی اتیلن PE-50 در یکی ازشریان‌های کاروتید مشترک کانول گذاری شد. سپس به کمک دستگاه مبدل فشارDC stathman که به سیستم جمع‌کننده اطلاعات بنام Maclab/8 متصل بوده و آن هم به یک کامپیوتر دارای برنامه نرم‌افزاری Maclab chart version 3.5.6 مجهز بود، فاکتورهای فوق اندازه‌گیری شد. کانول شریان کاروتید توسط سالین هپارینه (سالین فیزیولوژیک حاوی ۲۰U /ml هپارین) پر شده و گهگاه هم حدود ۰/۱ میلی لیتر از این مایع به داخل کانول تزریق گردید تا مانع ایجاد لخته خون درکانول گردد. از یک فشارسنج جیوه‌ای نیز استفاده شد تا در هر روز آزمایش، سیستم ثبت را کالیبره کند.

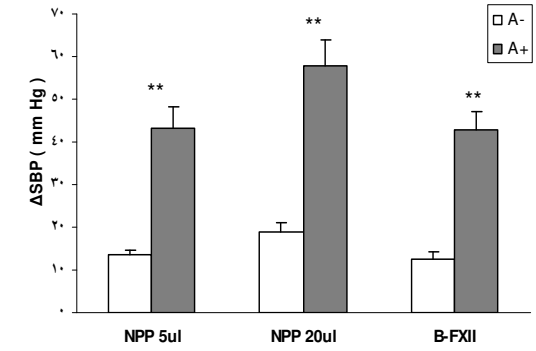
همه تزریقات وریدی توسط یک سرنگ 27-gauge انجام شد که یک کانول پلی اتیلن PE-20 به آن متصل بود. این کانول به راحتی در داخل ورید فمورال فرو رفته و هیچ مشکلی از نظر بازگشت وریدی در محل تزریق ایجاد نشد. بعد از تزریق دارو، حدود ۰/۱ میلی-لیترسالین فیزیولوژیک به داخل کانول تزریق شد تا تمام دارو را به داخل ورید منتقل نماید. داروی بلوک‌کننده گانگلیونی (pentolinium tartarat salt) در ماده پلی وینیل پیرولیدون حل می‌شد تا در طول آزمایش به تدریج از این محلول رها شده و اثر آن طولانی مدت باشد. این دارو با دوز ۱۹/۲ mg/kg در پایان عمل جراحی و قبل از شروع ثبت به موش‌ها تزریق شد. فقط موش‌هایی که در هنگام جراحی دارای حداقل خونریزی و آسیب بافتی بودند برای آزمایش و ثبت، انتخاب شدند.

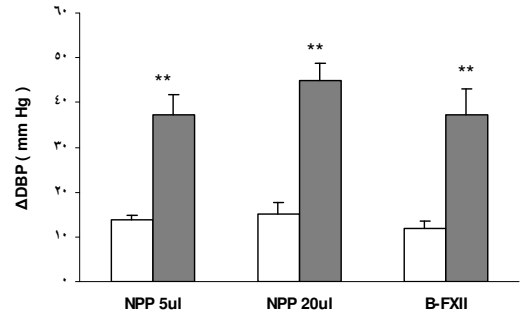
روش اجرای آزمایش‌ها: موش‌های مورد مطالعه به دوگروه موش‌های کنترل (sham-2NX) وموش‌های نفرکتومی شده (2NX) تقسیم شدند. هرکدام از این گروه-ها دارای دو زیر گروه دریافت کننده بلوکر گانگلیونی (پنتولینیوم) +P و فاقد دریافت بلوکر گانگلیونی (پنتولینیوم) -P بودند. در هر زیرگروه، ۸ تا ۱۲موش مورد آزمایش قرارگرفته و هر موش فقط یک دوز از µ 1 NPP 20، µ 1 NPP 5 و β-FxII را به روش وریدی دریافت می‌کرد و همزمان اندازه‌گیری SBP، DBP وHR انجام می‌شد.

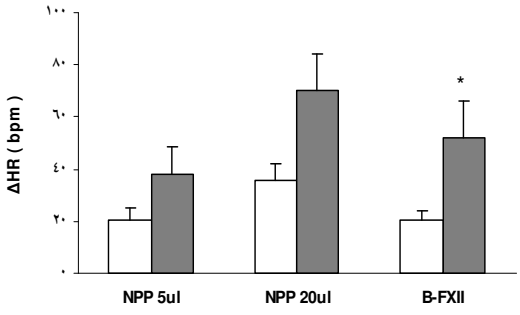
روش‌های آماری: داده های به دست آمده از آزمایش‌ها به کمک برنامه آماری SPSS تجزیه و تحلیل شدند. نتایج به صورت خطای معیار اندازه گیری ± میانگین بیان شده-اند. برای مقایسه آماری آنالیز واریانس و آزمون کروسکال والیس و نیز آزمون من ویتنی برای مقایسه بین دو گروه استفاده شد.

یافته‌ها

اثر بلوک گانگلیونی بر پاسخ‌های SBP، DBP وHR در موش‌های کنترل(Sham-2NX): بر اساس این مطالعه قبل از کاربرد داروی بلوکر گانگلیونی، تزریق مقادیر مختلف NPP و β -FXIIa به موش‌های صحرایی گروه کنترل باعث افزایش پاسخ‌هایSBP، DBP وHR شد (گرچه میزان افزایش پاسخ برایHR در گروه‌های مختلف دارویی تقریباً یکسان است). پس از کاربرد زیر جلدی بلوکر گانگلیونی (پنتولینیوم ۱۹/۲mg /kg) در ابتدا دیده

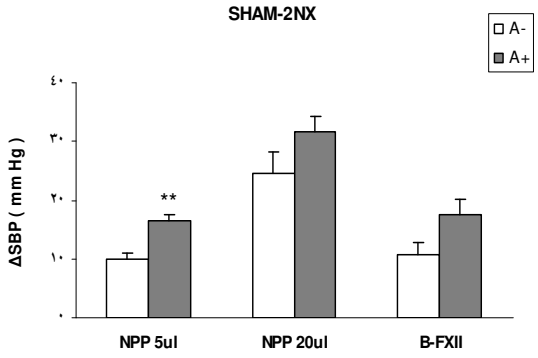


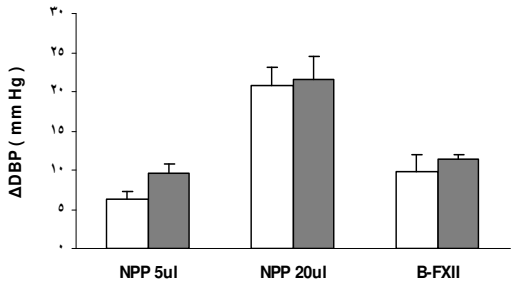


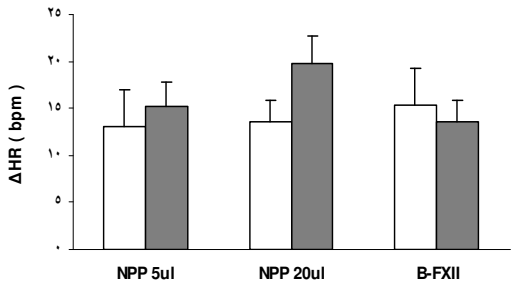


تصویر۱: اثرNPP انسانی (۵ و۲۰میکرولیتر پلاسمای فعال شده، معادل ۱/٤ و۰/۵ mg /kg داخل وریدی) یا تزریق β-FxII (۳۰۰ نانوگرم برکیلوگرم، داخل وریدی) روی فشارخون سیستولیک (SBP، میلی مترجیوه) و فشارخون دیاستولیک (DBP، میلی متر جیوه) و روی تعداد ضربانات قلب (HR، ضربه در دقیقه) در موش‌های کنترل (sham-2NX). ستون‌های خالی (P-) (نمایانگر پاسخ قبل از پنتولینیوم و ستون‌های توپر (P+)نمایانگر پاسخ پس از کاربرد پنتولینیوم (۱۹/۲میلی‌گرم بر کیلوگرم، زیر جلدی و٤۰ دقیقه قبل از داروی اصلی) است. P<۰/۰۱ معنی دار است (Mean ±SEM ,n=۸-۱۲).

شد که SBP پایه از ۱۲٦/٤ بـه ۷۳/۸۵ میلـی‌متـر جیـوه و DBP پایه از ۸۱/٦٤ به ۳۹/۸۲ میلی‌متر جیوه و HR پایـه نیز از ۳۵۷ به ۲۵٦ ضربه در دقیقه اُفت کرد که نشان‌دهنده







تصویر ۲: اثرنفرکتومی دوطرفه (2NX) و اثرکاربردپنتولینیوم پس ازنفرکتومی دوطرفه برپاسخ‌های فشارخون سیستولیک (SBP ،میلی مترجیوه) و فشارخون دیاستولیک (DBP ،میلی مترجیوه) وتعدادضربانات قلب(HR ،ضربه در دقیقه) ناشی ازتزریق NPP (۵ و۲۰میکرولیترپلاسمای فعال شده، معادل ۱/٤ و ۰/۵ mg /kg داخل وریدی) یا تزریق β-FxII (۳۰۰ نانوگرم برکیلوگرم، داخل وریدی). P<۰/۰۵ * و P<۰/۰۱ ** نمایانگرتفاوت معنی دار بین موش‌های پیش درمان شده با پنتولینیوم (+A) و موش‌های درمان نشده (-A) است (Mean ±SEM, n=۸-۱۲).

کارآیی مؤثر دارو در بلوک سیستم سمپاتیکی است (شکل ۱). پس از پیش درمانی با پنتولینیوم دیده شد که در پاسخ به تزریق مقادیر مختلف NPP و β -FXIIa این پاسخ‌ها تـا

حدودی افزایش یافت ولی این افزایش پاسخ فقط در مورد SBP ناشی از NPP 5 µ l معنی دار بود. در بقیه گروه‌ها افزایش پاسخ دیده شد ولی معنی‌دار نبود.

اثر بلوک گانگلیونی بر پاسخ‌های SBP، DBP و HR در موش‌های نفر کتومی شده دو طرفه (2NX): قبل از کاربرد داروی بلوکر گانگلیونی، تزریق مقادیر مختلف NPPو β -FXIIa به موش‌های صحرایی نفرکتومی شده باعث افزایش پاسخ‌های SBP، DBP و HR شد که مشابه با پاسخ‌های گروه کنترل ولی شدیدتر است (شکل ۲). پس از پیش درمانی زیر جلدی با پنتولینیوم ۱۹/۲mg /kg دیده شد که SBP پایه در این موش‌ها از ۱۰۵/٦ به ۹٤/۷ میلی‌متر جیوه و DBP پایه از ٤٦/۸ به ٤۲/۹ میلی‌متر جیوه و HR پایه نیز از ۲٦۷ به ۲۵۰ ضربه در دقیقه کاهش یافت که این امر نشان‌دهنده کارآیی مؤثر داروی بلوکر است. پس از تزریق پنتولینیوم دیده شد که در پاسخ به تزریق مقادیر مختلف NPP و β -FXIIa پاسخ های SBP، DBPو HR شدیداً تقویت شده و تا حدود بیش از ۳۰۰ درصد افزایش یافت (P<۰/۰۱) ولی پاسخ HR فقط در مورد β -FXIIa افزایش معنی داری (P<۰/۰۵) را نشان داد.

بحث

در این مطالعه دیده می‌شود که کاربرد داروی بلوکر گانگلیونی باعث تقویت پاسخ های NPP و β-FxII می‌شود و این تقویت پاسخ در موش‌های نفرکتومی شده (2NX) بیشتر از موش‌های کنترل (sham-2NX) است.

فشارخون بالا یکی از مشکلات جدی بیماران همودیالیزی است و مطالعات قبلی نشان داده است که در این بیماران مقدار تشکیل NPP در پلاسما بالا است (۸). مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که داروهای بلوکر گانگلیونی از دیر باز برای درمان بیماران دارای فشار خون بالا مصرف می‌شده است (۱۲-۱۰) و همچنین دیده شده است که کاربرد این داروها در موش‌هایی که دارای ایسکمی مغزی هستند باعث افزایش شانس بقاء و ایجاد تأخیر در مرگ آنها می‌شود (۱۳). هدف از مطالعه حاضر این بود که در یک مدل آزمایشگاهی نفرکتومی شده دو طرفه (2NX) اثر داروی بلوکر گانگلیونی (پنتولینیوم) روی پاسخ‌های قلبی - عروقی NPP و β-FxII بررسی شود تا مکانیسم عمل NPP دقیق‌تر مشخص گردد.

بلوک گانگلیونی به عنوان بلوک فارماکولوژیک سیستم عصبی اتونومیک تلقی می‌شود و در مطالعات تجربی با به کار بردن داروهای بلوکر گانگلیونی مثل پنتولینیوم می‌توان گیرنده‌های پس عقده‌ای استیل کولینی و بنابراین ارسال پیام از نرون پیش عقده‌ای به نرون پس عقده‌ای را مهار کرد. پنتولینیوم که در این مطالعه به کار رفته است، یک مهار کننده رقابتی گیرنده‌های نیکوتینی است. این دارو بسیار قوی بوده و ۱۰-۲ برابر قدرت اثر بیشتر و ٤-۲ برابر اثر طولانی‌تری نسبت به هگزامتونیوم دارد و ضمناً افینیتی آن برای گیرنده‌های نیکوتینی بیشتر است (۱٤).

در موش‌های گروه کنترل (Sham-2NX) کاربرد داروی بلوکر گانگلیونی تا حدودی باعث افزایش پاسخ-های SBP، DBPو HR مربوط به مقادیر مختلف NPPو β -FXIIa می‌گردد (شکل ۱). ولی این افزایش در اکثر موارد معنی‌دار نیست. پس از پیش درمانی با داروی بلوکر گانگلیونی، فاز دپرسور کوتاه‌تر و ضعیف‌تر شده ولی در عوض، فاز پرسور بزرگتر می‌شود. بنابراین، به نظر می‌رسد که بلوک گانگلیونی پنتولینیوم از طریق کاهش فاز دپرسور و همچنین از طریق افزایش فاز پرسور باعث تقویت پاسخNPP و β -FXIIa می‌شود. در موش‌های نفرکتومی، پیش درمانی با داروی بلوکر گانگلیونی باعث تقویت شدید و معنی‌دار پاسخ‌هایSBP، DBP ،وHR ناشی از تزریق مقادیر مختلفNPP و β -FXIIa می‌گردد (شکل ۲). چنین تقویت مشابهی پس از پیش درمانی با داروهای بلوکر گانگلیونی روی پاسخ افزایش فشار خون نسبت به تزریقi.c.v نور آدرنالین یا تزریق نورآدرنالین به

ناحیه خاکستری دور قنات سیلویوس و ناحیه کورتکس سینگولای یا تزریق i.c.v آنژیوتانسینII در موش‌های صحرایی هوشیار گزارش شده است (۱۸-۱۵). این گزارش‌ها حاکی است زمانی که دخالت سیستم سمپاتیکی در ایجاد این پاسخ‌ها کنار گذاشته شود، سهم فاکتورهای هومورال بیشتر می‌شود و سیستم نروهومورال هیپوتالاموسی هیپوفیزی از طریق افزایش رها سازی وازوپرسین در تقویت پاسخ، دخیل است. از آن‌جا که NPPدرموش‌های دارای بلوک گانگلیونی بیشتر اثرات پرسور نشان می‌دهد و از طرفی پیشنهاد شده است که کاتکولامین‌های آدرنال به عنوان افکتورهای اولیه اثرات NPP هستند، به نظر می‌رسد که مقدار کاتکولامین‌های پلاسما همزمان با قله موج پرسور در موش های دارای بلوک گانگلیونی بالاتر باشد. در موش‌های گروه کنترل، بلوک گانگلیونی به تنهایی نتوانست مقدار کاتکولامین‌های پلاسما (آدرنالین و نورآدرنالین) را در پاسخ بهNPP تقویت نماید ولی درموش‌های کنترل که علاوه بر داروی بلوکرگانگلیونی، داروی کاپتوپریل (که باعث محافظت پپتیدها در مقابل تخریب آنزیمی می‌شود) را نیز دریافت کرده بودند، مقدار کاتکولامین‌های پلاسما در پاسخ به تزریق NPP شدیداً افزایش یافت. بنابراین، به نظر می‌رسد که بلوک گانگلیونی در این موش‌ها باعث افزایش القاء رهایش کاتکولامین‌ها توسط NPP می‌شود. به علاوه، مقادیر بالای رهایش آدرنالین پس از برگشت فشار به حد طبیعی بیانگر این است که مشابه کاپتوپریل، بلوک گانکلیونی نیز می‌تواند باعث طولانی‌شدن مدت زمان رهایش آدرنالین شود. به طور کلی مطالعات آزمایشگاه ما نشان می‌دهد که بلوک گانگلیونی قادر است مقدار رهایش کاتکولامین‌ها در پاسخ به تزریق NPP را افزایش دهد و این افزایش کاتکولامین‌های پلاسما در بروز افزایش اثرات SBP، DBPوHR سهیم است(۱۹).

حال پاسخ به دو سئوال مهم ضروری به نظر می رسد:

۱- علیرغم مهار سیستم سمپاتیک (مسیرکولینرژیک) توسط داروی بلوکر گانگلیونی چگونه مقدار کاتکولامین‌های پلاسما افزایش می یابد؟

۲- چرا پاسخ‌های NPP در موش‌های نفرکتومی شده قوی‌تر از موش‌های کنترل است؟

فیبرهای پس عقده‌ای سمپاتیکی علاوه بر استیل کولین حاوی پتپیدها و آنزیم‌های نیتریک اکسید سنتاز(NOS) هستند که این پتپیدها در نرون‌های پیش عقده‌ای شامل انکفالین‌ها، پلی پپتید فعال‌کننده آدنیلات سیکلاز هیپوفیزی (PACAP) بوده و به عنوان مولکول-های پیامبر پیش عقده‌ای محسوب می‌گردند. اعصاب حسی غده آدرنال نیز اساساً حاوی پتپید وابسته به ژن کلسیتونین (CGRP) و به مقدار کمتری حاوی مادهP (SP) می‌باشند. در سیستم عصبی داخلی غده آدرنال نیز نرون‌های حاوی نروپپتیدY (NPY)، پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق (VIP) و آنزیم NOS وجود دارند. همه این پپتیدها قادر هستند به عنوان نروترانسمیتر عمل نموده و باعث رهایی کاتکولامین‌ها از غده آدرنال شوند (۲۰،۲۱).

همچنین گیرنده‌های متعددی روی سلول‌های کرومافین غده آدرنال وجود دارند که باعث میانجی‌گری رهایی کاتکولامین‌ها می‌شوند. این گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی، گیرنده‌های VIP، گیرنده های اپیوئیدی، گیرنده‌های SP، گیرنده‌های برادی کینین و گیرنده‌های PACAP می‌باشند. این بحث پیشنهاد می‌کند که رهایش کاتکولامین‌ها از غده آدرنال منحصراً وابسته به مسیر کولینرژیک نیست. حتی اگر فعالیت فیبرهای سمپاتیک پس عقده‌ای عصب اسپلانکنیک بلوک شود، سایر نروتر انسمیترهایی که در همان پایانه هستند نقش مهم و قوی‌تری در رهایش کاتکولامین‌ها پس از تزریق NPP دارند این مسیر را اصطلاحاً مسیر پپتیدرژیک می نامند. این که آیا این مسیرهای جایگزین (مسیرهای پپتیدرژیک) دائمی است یا در امتداد با مسیر کولینرژیک عمل می کند یا این که فقط در شرایط خاص عمل می کند موضوعی است که باید در آینده روشن شود. بهرحال

احتمال تداخل بین مسیرهای کولینرژیک و پپتیدرژیک وجود دارد. افزایش شدید رهایی کاتکولامین‌ها و همچنین افزایش حساسیت گیرنده‌های آدرنرژیک متعاقب کاربرد داروهای بلوکر گانگلیونی (۲۲) بدون شک باعث تقویت پاسخ های قلبی-عروقی NPP و β -FXIIa در موش‌های بلوک شده می‌شود.

در مورد پاسخ سؤال دوم نیز باید گفت همان‌گونه که در مقاله اخیر (۲۳) نیز بحث شده است در موش‌های نفرکتومی به دلیل این‌که آنزیم‌های پپتیداز مثل آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین(ACE) و آنزیم اندوپپتید از خنثی(NEP)حذف شده‌اند، حال به دلیل کاهش تخریب آنزیمی پپتیدهایی مثل SP،VIP ، آنژیوتانسینII، BK، PACAP و انکفالین‌ها، مقدار این پپتیدها و مدت بقاء آنها افزایش می‌یابد. این افزایش موجب تقویت شدید مسیر پپتیدرژیک برای رهایی کاتکولامین‌ها از غده آدرنال می‌گردد. این پدیده همراه با اثر بلوک گانگلیونی باعث تقویت شدید پاسخ‌های قلبی عروقی در موش‌های نفرکتومی نسبت به موش‌های کنترل می‌شود. از نقطه نظر کلینیکی این یافته‌ها بسیار مهم هستند و نشان می‌دهند که در بیماران دیالیزی که دارای فشارخون بالا بوده و مقدار NPP پلاسمایی آنها بالاست (۷) کاربرد داروهای بلوکر گانگلیونی می‌تواند منجر به وخیم‌تر شدن وضعیت فشار خون آنان گردد. بنابراین، تجویز این دسته از داروها در این بیماران باید با احتیاط انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

این طرح باکمک مالی انجمن بیماری‌های قلب و حملات قلبی کانادا و راهنمایی پروفسوردنیل اسموند و با همکاری بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تورنتوکانادا انجام شده است که ازهمکاری صمیمانه آنان تشکر می‌نماییم. همچنین ازهمکاران محترم بخش کامپیوتردانشکده علوم پزشکی سبزوارکه درتایپ مقاله ما را یاری نموده‌اند قدردانی می‌نمائیم.

References

1. Mavrogiannis L,Kariyawasam KPAP,Osmond DH. Potent Blood pressure raising effect of activated coagulation factor XII. Can J Physiol Pharmacol.1997; 75: 1398-1403.

2. Papageorgiou PC, Pourdjabbar A, Amfilochiadis AA, Diamandis EP, Boomsma F, Osmond DH. Are cardiovascular and Sympathoadrenal effects of human "New Pressor Protein "preparations attributable to human coagulation β -FXIIa? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004: 286; H 837-H 846.

3. Osmond DH, Mavrogiannis L, Cotter BR. Potent 'new pressor protein' related to coagulation factor XII is potentiated by inhibition of angiotensin converting enzyme. J Hypertens.1998: 16: 311-320.

٤- پژهان، اکبر، پاپاجورجیو پیتر، اسموند دنیل . نقش برادی کنین در اعمال " پروتئین جدید افزاینده فشار خون " مربوط به قطعه β فاکتور XII انعقادی پلاسما. کومش، ۱۳۸۳: سال ٦ شماره ۱، صفحات ۲۱ تا ۲۹.

5. Mavrogiannis L, Trambakoulos DM, Boomsma F, Osmond DH. The sympathoadrenal system mediates the blood Pressure and cardiac of human coagulation factor XII-related "new pressor protein". Can J Cardiol. 2002;18(10):1077-1086.

6. Simos D, Boomsma F& Osmond DH. Human coagulation FXII-related "new pressor protein": role of PACAP in its cardiovascular and sympatho-adrenal effects. Can. J. Cardiol. 2002; 18(10): 1093-1103.

۷- پژهان، اکبر، اسموند دنیل. پروتئین جدید افزاینده فشار خون یک محور جدید ارتباطی بین سیستم انعقادی سیستم سمپاتوآدرنال (مقاله مروری). افق دانش، ۱۳۸۳: سال ۱۰ شماره ۲، صفحات ۵۵ تا ٦۱.

8. Pearl RJ, Papageorgiou PC, Goldman M, Amfilochiadis AA, Boomsma F, Rojkjaer R. et al.Possible role of new pressor protein in hypertensive anephric hemodialysis patients. Pediatr Nephrol. 2003; 18: 1025-1031.

9. Pickens PT, Bumpus FM, Loyd AM, Smeby RR,& Page IH. Measurement of renin activity in human plasma. . Circ Res. 1965; 17: 438-448.

10. Jones RM, Hantler CB, Knight PR. Use of pentolinium in postoperative hypertension resistant patients to sodium nitroprusside. Br J Anaesth. 1981; 53: 1151-1153.

11. Basta JW, Niejadlik K, Pallares V. Autonomic hyperreflexia: intraoperative control with pentolinium tartarate. Br J Anaesth. 1977; 49(11): 1087-91.

12. Kuwata N, Kuroda K, Funayama M, Sato N, Kubo N, Ogawa A. Dysautoregulation in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage: A SPECT study. Neurosurg Rev.1995; 18(4): 237-45.

13. Grogaard B, Gerdin B, Arfors KE. Forebrain ischemia in the rat: Relation between duration of ischemia , use of adjunctive ganglionic blockade and long-term recovery. Stroke. 1986; 17(5): 1010-5.

14. Klowden AJ, Ivankovitch AD, Miletich DJ. Ganglion blocking drugs: general considerations and metabolism Int Anesthesiol Clin., 1978; 16(2): 113-150.

15. Correa FMA, Magro IAS, Peres-Polon VL, Antunes-Rodrigues J. Mechanisms of the CNS-mediated pressor response to intracerebroventricular injection of noradrenaline in unanesthetized rats. Neuropharmacology, 1985; 24: 831-37.

16. Pelosi GG, Correa FM. Cardiovascular effects of noradrenaline microinjected into the dorsal periaqueductal gray area of unanesthetized rats. Eur J Neurosci, 2005; 22(12): 3188-94.

17. Fernandes KB, Crippa GE, Tavares RF, Antunes-Rodrigues J, Cprrea FM. Mechanisms involved in the cingulated cortex of unanesthetized rats. Neuropharmacology. 2003; 44(6): 757-63.

18. Severs WB, Summy-Long J, Taylor JS, Connor JD. A central effect of angiotensin: release of pituitary pressor material. J Pharmacol Exp Ther. 1970; 174(1): 27-34.

19. Simos D. Studies on the mechanism of action of " New Pressor Protein" : Bradykinin, Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide and adrenal catecholamines as possible mediators of it, s cardiovascular effects (Dissertation). Department of physiology. University of Toronto. 2001.

20. Allen JM, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR. Neuropeptide Y (NPY) in the adrenal gland. J Auton Nerv Syst. 1983; 9: 559-563.

21. Frodin MJ, Hannibal J, Wulff S, Gammeltoft S, Fahrenkrug J. Neuronal localization of pituitary adenylate cyclase –activating polypeptide 38 in the adrenal medulla and growth inhibitory effect on chromaffin cells. NeuroScience, Neuroscience. 1995; 65: 599-608.

22. Shimamoto K, Kanauchi O, Uchizumi S. Peripheral action of the ganglion blocking agents. Japanese Journal of Pharmacology, Jpn J Pharmacol. 1955; 5: 66-76.

23. Pejhan A, Papageorgiou PC, Osmond DH. Cardiovascular effects of human " New Pressor protein" and coagulation β-FXIIa. Iranian Journal of Medical Sciences (In Press).