طب‌نظامی
پاییز ۱۳۸۳، شماره ۶ (۳)
صفحات: ۱۷۵-۱۶۷

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018

اثر ابیدوکسایم در مهار یا بازگرداندن تغییرات ناشی از پاراکسون بر تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب عضله دوسر گردن جوجه

ناصر خدایی[۱]*.M.Sc، غلامرضا پورحیدری[۲]**.Ph.D، علیرضا شهریاری[۳]*.M.Sc، منیژه رمضانی[۴].B.Sc، علی نوروززاده[۵]*.M.Sc و علی خوش‌باطن[۶]*.Ph.D

*آدرس مکاتبه: * دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج» - دانشکده پزشکی - گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی - تهران - ایران*

*** دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج» - دانشکده پزشکی - گروه فارماکولوژی و سم شناسی و مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی - تهران - ایران*

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۸۳/۵/۱۹ تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۳/۷/۵ تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۸۳/۸/۱۳

خلاصه

مقدمه: عوامل اعصاب دسته‌ای از ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشند که به‌دلیل خواص فیزیکوشیمیایی و سمیت‌شان برای استفاده نظامی طراحی شده‌اند. علاوه برمسمومیت‌های جنگی و تروریستی ناشی از عوامل اعصاب، آلودگی حاصل از ترکیبات ارگانوفسفره یک مشکل جدی بهداشتی می‌باشد، به‌طوری که سالیانه بیش از ۳ میلیون مسمومیت و ۲۰۰ هزار مرگ در جهان گزارش می‌شود. علایم نیکوتینی ناشی از اثر افزایشی تحریکی ترکیبات ارگانوفسفات‌ها و کاربامات‌ها در عضلات مخطط، به شکل فاسیکولاسیون و بلوک انتقال تحریک عصبی در محل اتصال عصب ـ عضله می‌باشد که در نهایت می‌تواند به فلج عضلات، به‌خصوص فلج عضلات تنفسی و مرگ منجر شود. تنها داروی شناخته شده موجود برای این علایم و در واقع برای جلوگیری از فلج عضلات مخطط (به‌خصوص تنفسی)، استفاده از احیاکننده‌های کولین‌استرازی می‌باشد. لذا، بررسی و مطالعه اثرات آنتی‌کولین‌استرازهای ارگانوفسفره بر عملکرد عضلات مخطط و نیز اثرات آنتی‌دوتی اکسایم‌ها در برگرداندن این اثرات ضروری به‌نظر می‌رسد تا در کنار مطالعات آنزیماتیک بتواند اطلاعات بیشتری را در اختیار قرار دهد.

مواد و روش کار: در مطالعه حاضر، اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون بر روی عملکرد عضله مخطط و همچنین مهار یا برگرداندن این اثرات به‌وسیله ابیدوکسایم بررسی شد. به این منظور با استفاده از تحریک الکتریکی با فرکانس ۰/۱ هرتز و مدت زمان ۰/۲ میلی‌ثانیه و با ولتاژی بالاتر از ولتاژ مورد نیاز برای حداکثر پاسخ، تکانه‌های عضلانی منفرد در عضله دو سرگردن جوجه ایجاد گردید و به صورت ایزوتونیک به‌وسیله دستگاه فیزیوگراف (نارکو) و نرم‌افزار

۱- کارشناس ارشد دانشگاه علوم پزشکی ارتش
۲- استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج»
۳- کارشناس ارشد دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج»
۴- کارشناس دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج»
۵- مربی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج»
۶- استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج»

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018

طراحی شده ثبت گردید.

نـتایج: نتایج نشان می‌دهد که ابیدوکسایم تنها در غلظت ۳۰۰ میکرومول (در هر سه شکل تجویز شده) تقریباً به‌طور کـامل موجـب مهـار یـا باز گرداندن اثر پاراکسون می‌شود. در حالی که در غلظت‌های ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ میکرومول تنها حدود ۳۰ تا ۸۰ درصد از این اثرات را مهار یا برمی‌گرداند.

بحث: در مجمـوع آزمایشات نشان می‌دهدکه مطالعه اثرات ارگانوفسفره‌ها و آنتی‌دوت‌های آنها (اکسایم‌ها) با استفاده از روش بـه‌کـار گرفـته شـده به خوبی قابل انجام است و ابیدوکسایم صرف نظر از زمان تجویز آن توانایی نسبتاً قابل توجهـی در بازگـرداندن یـا مهـار اثـرات پاراکسـون از خود بروز داد. البته انجام آزمایشات مقایسه‌ای بین اکسایم‌های مختلف توانایی آنتی‌دوتی آنها را بهتر نشان خواهد.

واژه‌های کلیدی: پاراکسون، ابیدوکسایم، عضله مخطط

مقدمه

عوامل اعصاب دسته‌ای از ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشند که به‌دلیل خـواص فیزیکوشـیمیایی و سمیت‌شان برای استفاده نظامی طراحی شـده‌انـد. از ایـن ترکیـبات شـیمیایی در مـوارد متعددی در حملات تروریسـتی و جنگی (به‌خصوص در جنگ عراق علیه ایران) استفاده شده است [۱، ۲]. به‌طور کلی ترکیبات ارگانوفسفره بیشترین کاربرد را بـه‌عـنوان حشـره‌کـش و آفـت‌زدا در کشـاورزی دارنـد. عـلاوه برمسـمومیت‌هـای جنگـی و تروریسـتی ناشـی از عوامـل اعصاب، آلودگـی حاصل از ترکیبات ارگانوفسفره یک مشکل بهداشتی جدی مـی‌باشـد، به‌طوری که سالیانه بیش از ۳ میلیون مسمومیت و ۲۰۰ هـزار مـرگ در جهـان گـزارش مـی‌شـود. مسـمومیت، بیشـتر در کشـاورزان، کارگـران کارخانـه سـازنده این مواد و بچه‌های کوچک شـایع اسـت [۳، ۴، ۵، ۶]. بیش از ۲۰۰ نوع ارگانوفسفات و ۲۵ نوع کاربامات مهارکننده آنزیم استیل‌کولین‌استراز تا به‌حال ساخته شده و تعـداد آنهـا در حال افزایش می‌باشد. در میان ترکیبات ارگانوفسفره، ارگانوفسفره‌های حشره‌کش تنوع زیادی دارند و در خواص گوناگونی مـثل محلـول بـودن در چربـی، نیمه عمر، تبدیل شدن به متابولیت فعـال، بـاند شدن به آنتی‌دوت و ایجاد نوروپاتی تأخیری با همدیگر متفاوتـند. معـیار تقسـیم‌بـندی ایـن ترکیبات بیشتر بر پایه علایم و شـدت مسـمومیت می‌باشد[۴، ۷]. با توجه به گستردگی کاربردهای رایـج ترکیـبات ارگانوفسـفره و از طرفـی احتمال به‌کارگیری مجدد عوامـل اعصـاب در حمـلات تروریستی، آلودگی و مسمومیت با این ترکیـبات هـم‌چـنان خطـری بالقوه برای امنیت و سلامت انسان‌ها مـی‌باشـد. بسـیاری از یافـته‌های موجود در رابطه با اثرات ترکیبات ارگانوفسـفره، از تحقـیقات بـر مسـمومیت‌هـای غیر جنگی ناشی از سـموم آفت‌کش و یا به‌دنبال کار بر روی همین سموم در مدل‌های حیوانـی به‌دست آمده است. از جمله ترکیبات ارگانوفسفره پرمصرف در مطالعـات حیوانـی و آزمایشـگاهی پاراکسون می‌باشد. پاراکسون یک متابولیت فعال پاراتیون است که بیشتر به‌وسیله سیتوکرم P_{450} میکروزوم کبدی از تبدیل $p=s \rightarrow p=o$ حاصل می‌شود [۸].

بـه‌طـور کلی هدف مولکولی ارگانوفسفات‌ها و همچنین کاربامات‌ها (کـه بـه ترکیـبات آنتـی‌کولیـن‌اسـترازی معـروف هسـتند)، آنـزیم اسـتیل‌کولیـن‌استراز می‌باشد که پس از ترکیب با آن و مهار فعالیت آنـزیم، باعـث افـزایش اسـتیل‌کولیـن در نـورون و سـیناپس‌هـای کولینرژیک می‌شود. افزایش ACh باعث تحریک شدید رسپتورهای موسکارینی و نیکوتینی استیل‌کولین در CNS و محیط شده و ایجاد علایـم و نشـانه‌هـای مسـمومیت مـی‌کـند. پاراکسـون مانند دیگر ترکیـبات ارگانوفسفره، آنزیم‌استیل‌کولین‌استراز را به‌صورت غیرقابل برگشـت مهـار مـی‌کـند و ایجـاد علایـم موسـکارینی و نیکوتینـی مـی‌نمـاید. همچنیـن در مطالعات حیوانی پاراکسون موجب میوپاتی پیشـرونده شـده اسـت. میوپاتـی در عضـلات مخطط قرمز رنگ و تونـیک مـثل دیافـراگم کـه انقباض آهسته دارند به واسطه فعالیت بیشـتری که نسبت به بقیه عضلات دارند شدیدتر می‌باشد. بیشترین اثـر آنتی‌کولین‌استرازی پاراکسون در عضلات مخطط در عرض ۳۰ دقـیقه بعـد از تماس ایجاد می‌شود ولی میوپاتی در طول ۲۴ ساعت

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018

بعد شکل می‌گیرد [۹، ۱۰]. میوپاتی بیشتر در اثر دوز حاد پاراکسون ایجاد می‌شود هر چند که در تماس مزمن پاراکسون با عضله نیز دیده شده است [۱۱]. اثر پاراکسون به دو روش خنثی می‌شود، یکی مسیر غیر کاتالیتیک که توسط کربوکسی‌استرازها و کولین‌استرازها انجام می‌گیرد و دیگری مسیر کاتالیتیک که توسط استراز نوع A یعنی پاراکسوناز انجام می‌گیرد [۱۲].

علایم نیکوتینی در عضلات مخطط به شکل فاسیکولاسیون و بلوک انتقال تحریک عصبی در محل اتصال عصب – عضله می‌باشد که در نهایت می‌تواند به فلج عضلات، به‌خصوص فلج عضلات تنفسی و مرگ منجر شود [۶، ۸، ۱۳، ۱۴، ۱۵]. این علایم مانند علایم موسکارینی، آنتی‌دوت اختصاصی مثل آتروپین ندارند و تنها دارو درمانی شناخته شده موجود برای این علایم در واقع برای جلوگیری از فلج عضلات مخطط (به‌خصوص تنفسی)، استفاده از احیاکننده‌های کولین‌استرازی می‌باشد. البته احیاکننده‌های آنزیمی، تنها در صورتی می‌توانند مؤثر واقع شوند که پیوند آنزیم و سم وارد شکل کاملاً پایدار خود و یا اصطلاحاً دچار پیری (aging) نشده باشد [۴، ۵، ۷، ۸].

اکسایم‌ها با دفسفریله کردن آنزیم مهار شده باعث فعال شدن مجدد آنزیم می‌شوند. اکسایم‌های مختلفی در مسمومیت با انواع عوامل ارگانوفسفره تجویز می‌شوند. ابیدوکسایم و پرالیدوکسایم از جمله مهم‌ترین اکسایم‌های مورد استفاده می‌باشند [۱۶، ۱۷]. انتخاب اکسایم مناسب و دیگر آنتی‌دوت‌های همراه آن یکی از استراتژی‌های درمانی در مسمومیت‌های حاصل از انواع مختلف ترکیبات ارگانوفسفره می‌باشد. استفاده از ابیدوکسایم یا توکسوگونین در اروپا و کشورهای جهان سوم به‌عنوان یکی از اکسایم‌های استاندارد در درمان مسمومیت حاصل از ارگانوفسفره‌ها به همراه آتروپین مرسوم می‌باشد. ابیدوکسایم نسبت به پرالیدوکسایم جذب کمتری از دستگاه گوارش دارد و پس از جذب نیز حجم توزیع کمتری دارد. بیشتر از سد خونی – مغز می‌گذرد و تنها ۳–۲ درصد دوز تجویز شده آن در ادرار یافت می‌شود. تفاوت بارز ابیدوکسایم و پرالیدوکسایم در روش دفع آنهاست. کلیرانس کلیوی پرالیدوکسایم تقریباً برابر با پارا– آمینوهیپوریک اسید است. یعنی، به‌طور فعال توسط توبول‌های کلیوی به داخل ادرار ترشح می‌شود و ابیدوکسایم دارای کلیرانسی برابر کراتینین می‌باشد. یعنی، فقط فیلتر می‌شود. دفع ابیدوکسایم بیشتر به‌صورت ساختمان اولیه آن بوده و مقدار کمی به‌صورت متابولیت دفع می‌شود [۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱].

در مجموع یکی از معضلات جدی در درمان مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها، عدم وجود آنتی‌دوت اختصاصی برای برطرف کردن اثرات نیکوتینی ناشی از استیل‌کولین انباشته شده می‌باشد [۱۶]. در مطالعه حاضر تلاش بر این بود تا با یک مدل بافتی (In vitro) مناسب به مطالعه سم‌شناسی اثر ترکیبات ارگانوفسفره بر روی انتقال عصبی – عضلانی و عملکرد عضله مخطط و همچنین به بررسی خواص آنتی‌دوتی بعضی اکسایم‌های در دسترس در بازگرداندن و یا مهار اثر ارگانوفسفره بپردازیم. به این منظور پاراکسون به‌عنوان یک ترکیب ارگانوفسفره آفت‌کش در دسترس و در عین حال پر مصرف انتخاب شد و اثراتش بر روی انقباض‌های منفرد ناشی از تحریک الکتریکی مورد بررسی قرار گرفت و به‌دنبال آن توانایی ابیدوکسایم در مهار یا برگرداندن تغییرات ناشی از پاراکسون مورد آزمایش قرار گرفت.

مواد و روش کار

برای بررسی الکتروفیزیولوژی انتقال عصبی – عضلانی از عضله دو سرگردن جوجه استفاده شد. جوجه‌های مورد استفاده در این مطالعه حدود ۱۲–۴ روز سن و ۴۷–۳۷ گرم وزن داشتند که تحت شرایط فیزیولوژیک تغذیه و نگهداری شدند. ابتدا به‌وسیله یک دوز کشنده از اتر و سپس قطع وریدهای اصلی، جوجه را کشته و بلافاصله عضله مورد نظر به همراه عصب مرتبط با آن جدا و در داخل حمام بافتی با حجم ۵۰ میلی لیتر محتوی محلول کربس (بر حسب میلی مول NaCl, 118.4; KH_2PO_4, 1.2; glucose, 11.1; ($NaHCO_3$, 25; $CaCl_2$, 2.5; $MgSO_4$, 1.4 and KCl, 4.7 قرار داده شد. بافت جدا شده در محلول، با مخلوط ۹۵ درصد O_2 و ۵ درصد CO_2 به‌طور مداوم هوا دهی‌گردید. دمای محیط حمام بافتی ^oC ۳۲ و PH در ۷/۲ تا ۷/۳ تنظیم شد.

عصب عضله با پالس‌های مربعی سوپراماکزیمال (ولتاژی بالاتر از ولتاژ مورد نیاز برای حداکثر پاسخ) و با فرکانس ۰/۱ هرتز و مدت زمان پالس۰/۲ میلی ثانیه برای ایجاد تکانه‌های انقباضی منفرد

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018

تحریک گردید. پاسخ‌های انقباضی به‌صورت ایزوتونیک از طریق یک ترانسدیوسر و فیزیوگراف (نارکو) و در ادامه با یک نرم افزار طراحی شده ثبت و ذخیره گردید. پس از قرار گرفتن بافت در شرایط آزمایش برای رسیدن به شرایط یکنواخت و یکسان شدن ارتفاع تکانه‌ها و در واقع پایدار شدن وضعیت عضله ۳۰-۱۵ دقیقه ثبت از تکانه‌های انقباضی انجام شد. سپس ارتفاع تکانه‌ها در دقیقه آخر به عنوان کنترل برای ادامه آزمایش در نظر گرفته شد [۲۲].

براساس آزمایشات قبلی [۲۳] پاراکسون در ۰/۱ میکرومولار بهترین پاسخ عضلانی را برای بررسی اثرات آنتی‌دوتی اکسایم‌ها از خود نشان داد که در ادامه آزمایشات از این غلظت استفاده شد. ابیدوکسایم (Obidoxime) با غلظت‌های مختلف (۱۰، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار)، به‌صورت ۵ دقیقه قبل (Pre-treatment)، همزمان (Simultaneously) و ۲۰ دقیقه بعد از پاراکسون (Post-treatment) و به تنهایی مورد آزمایش قرار گرفت و تکانه‌های عضلانی به‌عنوان پاسخ در مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید.

داده‌ها که عبارت بودند از درصد ارتفاع تکانه‌ها نسبت به کنترل با روش آنالیز واریانس دو طرفه که در آن نوع مداخله مانند غلظت‌های مختلف داروها به‌عنوان متغیر بین آزمایش (between subjects variable) و زمان ۵ ، ۱۰، ۱۵ تا ۶۰ دقیقه به‌عنوان متغیر درون آزمایش (within subjects variable) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. زمانی که آنالیز واریانس دو طرفه تداخل معنی دار بین زمان و نوع را نشان داد، برای هر زمان مشخص یک آنالیز واریانس یک طرفه و در موارد لزوم یک تست بعدی (post hoc) که آزمون (Student Newman keuls) بود انجام شد. تمامی آزمون‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (۱۱/۵) انجام و همواره مقدار p کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان تفاوت معنی‌دار تلقی گردید. تعداد نمونه‌ها در هر مورد ۶ بافت بوده و کلیه داده‌ها به‌صورت میانگین و خطای استاندارد ارایه شده است.

نتایج

ابیدوکسایم کلراید با ۴ غلظت ۳۰۰، ۱۰۰، ۳۰ و ۱۰ میکرومول به تنهایی و همچنین همراه با پاراکسون با غلظت ۰/۱ میکرومول در سه حالت pre- treatment ، synchronous (همزمان)، post- treatment به‌کار برده شد و تغییرات حاصل از اندازه تکانه‌های عضلانی ایجاد شده توسط تحریک الکتریکی ثبت و با هم مقایسه گردیدند.

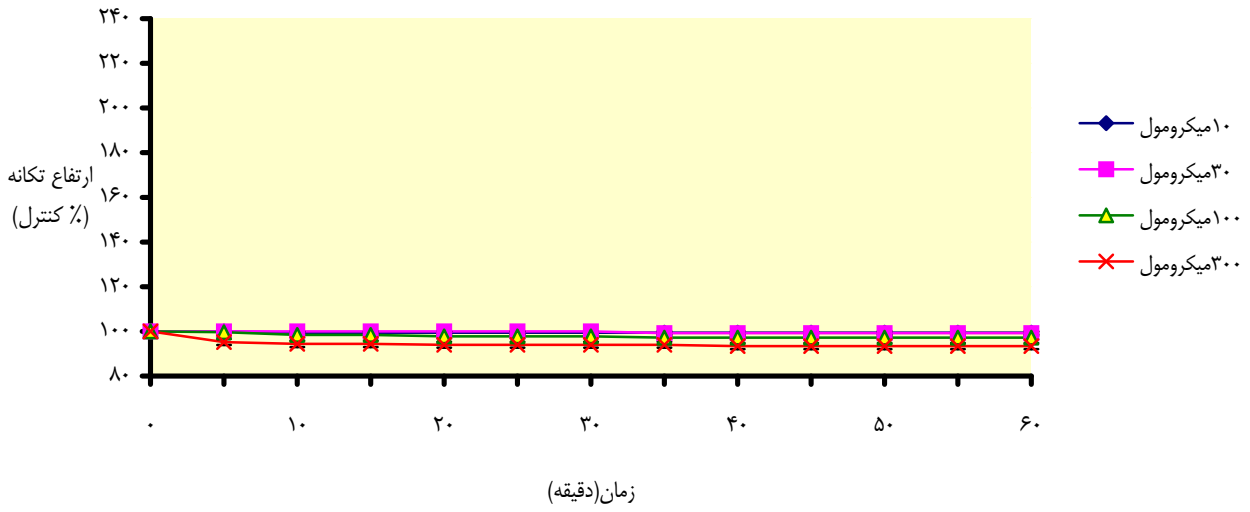
اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم بر پاسخ عضله به تحریک الکتریکی عصب

غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم هر کدام به تنهایی و در هر غلظت حداقل ۶ مورد به محیط بافت اضافه شده و یک ساعت کامل مورد آزمایش قرار گرفتند تا اثرات احتمالی آنها بر روی تکانه‌های عضلانی حاصله بررسی شود. غلظت‌های ۱۰ و ۳۰ میکرومول ابیدوکسایم به تنهایی تأثیری بر اندازه تکانه‌ها نسبت به کنترل در طول یک ساعت ثبت نداشتند. ولی غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومول کاهش خفیفی بر روی اندازه تکانه‌ها نسبت به کنترل داشتند. مقدار کاهش در غلظت ۱۰۰ میکرومول در حدود ۳ درصد و در مورد غلظت ۳۰۰ میکرومول اندکی بیشتر و در حدود ۷ درصد بود. هر دو کاهش معمولاً در دقایق ۵ و ۱۰ ایجاد شده و تا انتهای آزمایش ثابت می‌ماندند (شکل ۱).

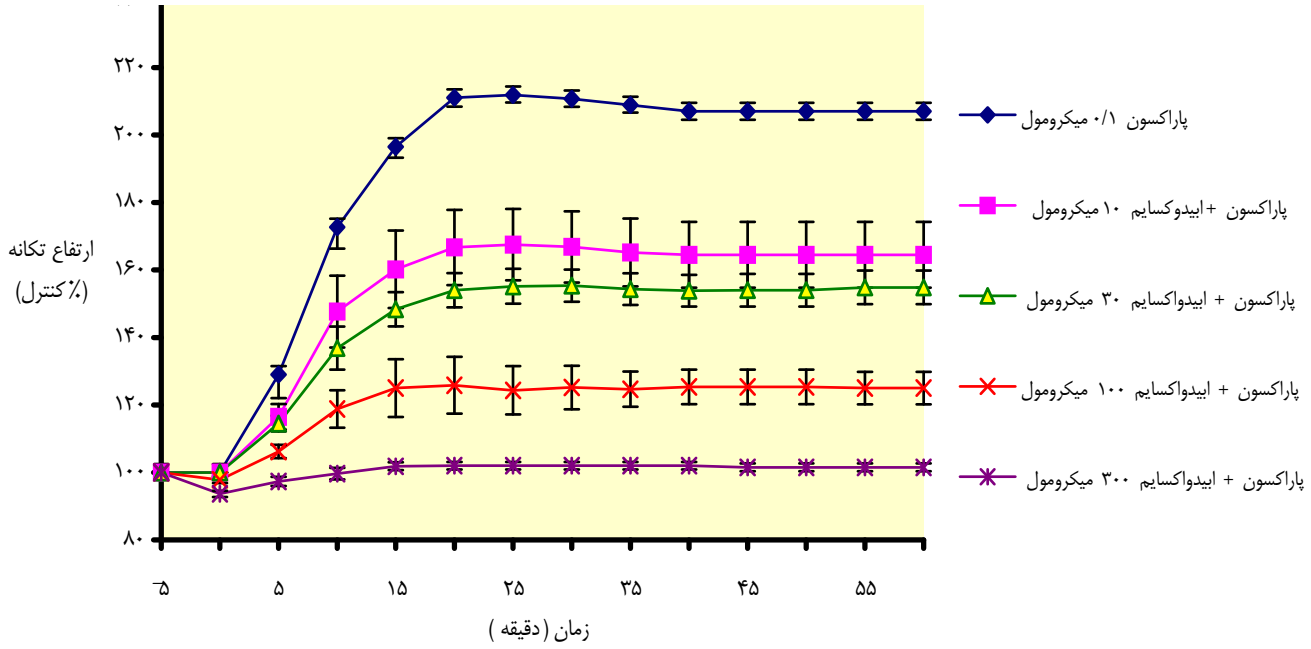
اثر Pre-treatment غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون

غلظت‌های ۱۰، ۳۰، ۱۰۰، ۳۰۰ میکرومول ابیدوکسایم هر کدام به تنهایی ۵ دقیقه قبل از پاراکسون (۰/۱ میکرومول) به محیط بافت اضافه شدند و اندازه تکانه‌ها هر ۵ دقیقه تا ۶۰ دقیقه ثبت گردید. در حضور کلراید ابیدوکسایم با غلظت ۱۰ میکرومول، پاراکسون با غلظت ۰/۱ میکرومول توانست ارتفاع تکانه‌ها را تا انتهای آزمایش حداکثر ۶۴ درصد نسبت به کنترل افزایش دهد. در معرض ابیدوکسایم ۳۰ میکرومول حداکثر افزایش تکانه‌ها نسبت به کنترل تا انتهای آزمایش در حدود ۵۵ درصد بود. پاراکسون در حضور کلراید ابیدوکسایم با غلظت ۱۰۰ میکرومول اندازه تکانه‌ها را توانست ۲۵ درصد نسبت به اندازه کنترل افزایش دهد. ولی اثر افزایشی پاراکسون در زمانی‌که ابیدوکسایم کلراید با غلظت ۳۰۰ میکرومول به‌کار گرفته شد به صفر رسید (شکل ۲).

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018



شکل ۱: اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم بر ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب
نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.



شکل ۲: اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم در مهار اثر افزایشی پاراکسون (۰/۱ میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که ۵ دقیقه قبل از به‌کارگیری پاراکسون به محیط اضافه می‌گردد. نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018

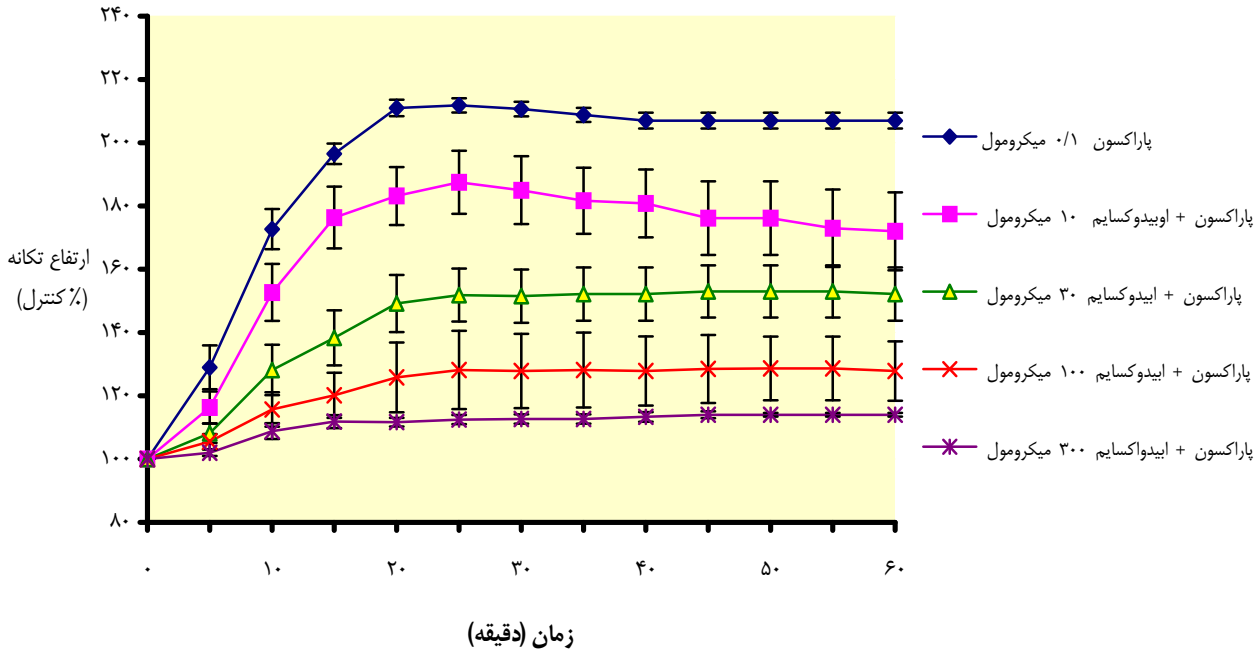
اثر Simultaneously غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون

در سری آزمایشاتی که ابیدوکسایم به‌صورت همزمان با پاراکسون تجویز گردید، ابیدوکسایم در تمام غلظت‌های ۱۰، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ موجب مهار حداکثر پاسخ به پاراکسون شد و در مجموع به‌صورت وابسته به دوز حدود ۱۵ تا ۱۰۰ درصد موجب مهار اثر پاراکسون گردید.

غلظت ۳۰۰ میکرومولار ابیدوکسایم به‌طور کامل مانع از بروز اثر پاراکسون نگردید و حدود ۹ درصد از اثر پاراکسون باقی ماند. در غلظت‌های۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ میزان مهار به ترتیب حدوداً ۳۵ درصد، ۵۵ درصد و ۷۰ درصد می‌باشد (شکل ۳).

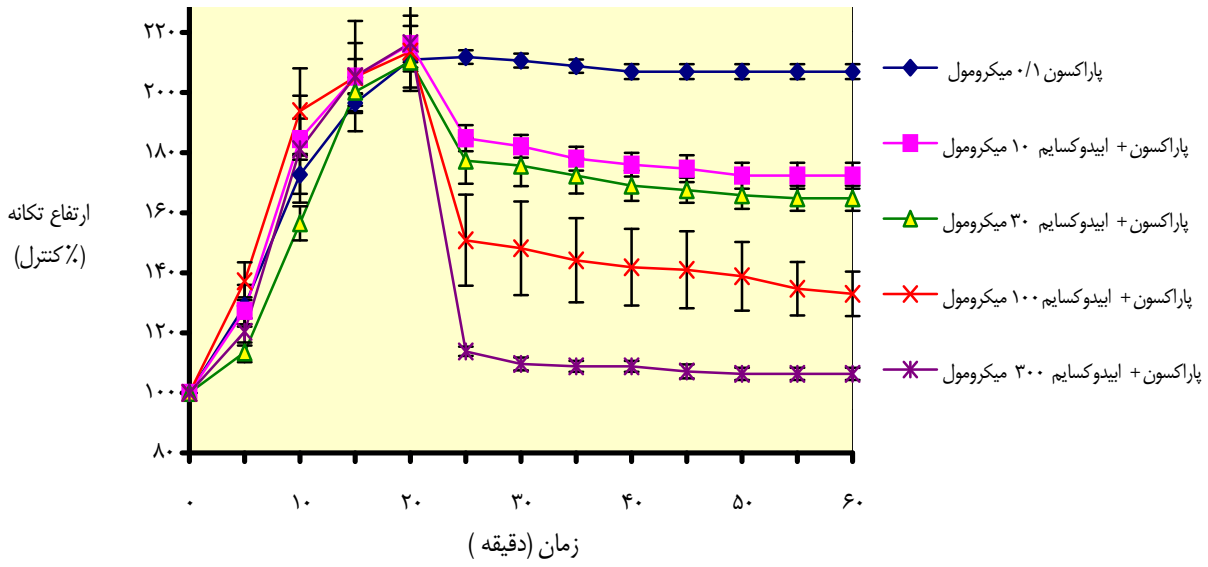
اثر Post-treatment غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون

در این سری آزمایشات، ابیدوکسایم در غلظت های ۱۰، ۳۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار توانست افزایش پاسخ به پاراکسون را به‌صورت وابسته به غلظت کاهش دهد، به‌طوری‌که در غلظت ۳۰۰ میکرومولار تقریباً به‌طور کامل این اثر را برگرداند و در غلظت‌های ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ به ترتیب حدود ۳۰، ۳۵ و ۶۵ درصد از این اثر را مهار نمود (شکل۴). همان‌طور که از شکل ۳ برمی‌آید، عمده اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم که ۲۰ دقیقه پس از پاراکسون به محیط اضافه گردید، در ظرف ۵ دقیقه (یعنی تا دقیقه ۲۵ آزمایش) مشاهده شد و پس از آن اثرات فقط اندکی بیشتر شده و یا تقریباً بدون تغییر باقی ماند.



شکل ۳: اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم در مهار اثر افزایشی پاراکسون (۰/۱ میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که به‌طور همزمان با پاراکسون به محیط اضافه می‌گردد. نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018



شکل ۴: اثر غلظت‌های مختلف ابیدوکسایم در برگرداندن اثر افزایشی پاراکسون (۰/۱ میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که ۲۰ دقیقه بعد از به‌کارگیری پاراکسون به محیط اضافه می‌گردد. نقاط نشانگر میانگین ۶ آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

بحث

با توجه به عدم شناخت کافی از اثرات سموم ارگانوفسفره و زوایای پنهان مکانیسم‌های عمل آنها و همچنین نیاز به استراتژی‌های درمانی (خصوصاً در پزشکی نظامی) در انتخاب آنتی‌دوت‌های رایج و مورد استفاده، افزایش دانسته‌ها نسبت به عوارض حاد و تأخیری این گروه از سموم و یافتن پروتکل‌های علمی و آزمایشگاهی جهت مطالعه اثرات این عوامل به منظور سنجش شدت سمیت برای آنها بسیار ضروری می‌نماید و این شناخت می‌تواند در جهت رسیدن به پروتکل‌های درمانی مؤثرتر راه‌گشا باشد. تظاهرات نیکوتینی سندرم کولینرژیک با گرفتاری عضلات مخطط خودنمایی می‌نماید که به شکل فاسیکولاسیون و ضعف عضلات اسکلتی و تنفسی دیده می‌شود [۶، ۸، ۱۳، ۱۴، ۱۵]؛ چه بسا این ضعف می‌تواند به فلج عضلات خصوصاً در مورد عضلات تنفسی تبدیل شده و مشکلات حاد و حتی مرگ ایجاد نماید. با توجه به اهمیت بررسی نقص انتقال عصبی – عضلانی در عضلات مخطط، مطالعات زیادی در این خصوص انجام گردیده است، اما عمده مطالعات به شکل آنزیماتیک می‌باشد [۱، ۱۷، ۲۵، ۲۶]. اخیراً هم به تشخیص‌های عملکردی کلینیکال توجهی شده است. واضح است که برای مقابله با آثار مسمومیت ارگانوفسفره علاوه بر آزمایشات آنزیماتیک به شناخت دقیقی از عملکرد عضله و پاسخ آن به سموم نیاز می‌باشد. این شناخت در کنار بررسی‌های آنزیماتیک، ما را در رسیدن به روش‌های درمانی مناسب‌تر و دست یافتن به آنتی‌دوت‌های مؤثرتر کمک خواهد نمود.

بر این اساس، Set up معرفی شده در روش کار را که قبلاً در مورد ارزیابی پاسخ‌های عملکردی عضله به سموم ارگانوفسفره به‌کار بردیم [۲۴]، این بار برای بررسی توانایی یکی از آنتی‌دوت‌های سموم استفاده نمودیم. از بافت عضله دو سر گردن جوجه با توجه به ویژگی‌های آن در سم‌شناسی سموم بیولوژیک مختلف (موثر بر انتقال عصبی – عضلانی) بسیار استفاده شده است [۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰]. نتایج به‌دست آمده از این تحقیق نیز نشان داد که پاسخ‌های عضلانی به‌دنبال اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون و برگرداندن این اثرات به‌وسیله خواص آنتی‌دوتی‌ابیدوکسایم تکرار پذیر، معنی‌دار و قابل اعتماد است. به این ترتیب بررسی انتقال عصبی – عضلانی در این بافت می‌تواند مدل بسیار خوبی برای بررسی و ارزیابی آثار نیکوتینی سموم ارگانوفسفره و آنتی‌دوت‌های آنها باشد.

ابیدوکسایم هنگامی که در غلظت‌های مختلف به تنهایی به‌کار برده

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018

شد، هیچ‌گونه تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر عملکرد عضله (ارتفاع تکان‌ها) از خود به جای نگذاشت. نتایج به‌دست آمده از اثرات ابیدوکسایم نشان می‌دهد که در غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومولار در هر سه روش Pre-treatment، Simultaneously و Post-treatment اثرات ناشی از پاراکسون (۰/۱ میکرومولار) تقریباً به‌طور کامل مهار یا بازگردانده شده است. ولی در غلظت‌های پایین‌تر این اثرات آنتی‌دوتی کمتر بود که این موضوع نشانگر وابستگی اثرات مهاری اکسایم مورد نظر به غلظت مداخله آن می‌باشد. با نگاه کلی به اثرات ابیدوکسایم به نظر می‌رسد ابیدوکسایم احتمالاً با غلظت ۱۰۰۰ برابر یا بیشتر قادر خواهد بود، اثرات آنتی‌دوتی بسیار قابل قبولی را در برطرف کردن آثار نیکوتینی پاراکسون ۰/۱ میکرومولار ایجاد نماید. با مقایسه نتایج اثر مهاری ابیدوکسایم در روش تجویز قبل و هم‌زمان، به نظر می‌رسد این اثر علاوه بر این که وابسته به دوز می‌باشد، وابسته به زمان نیز است. یعنی، هر چه سریعتر ابیدوکسایم اجازه مداخله یابد آثار پاراکسون را بهتر مهار می‌نماید و با توجه به این‌که حداکثر پاسخ به پاراکسون در ۲۰ دقیقه پس از به‌کارگیری آن می‌باشد و از طرفی حداقل زمان مهار توسط ابیدوکسایم در کمترین غلظتش ۱۰ دقیقه است (شکل ۴) برای جلوگیری از حداکثر اثر پاراکسون، بایستی ابیدوکسایم قبل یا بلافاصله پس از پاراکسون به محیط اضافه شود. البته این موضوع در مورد غلظت‌های پایین‌تر از ۱۰۰۰ برابر پاراکسون قابل مشاهده است.

در مجموع آزمایشات نشان می‌دهدکه مطالعه اثرات ابیدوکسایم در مهار یا بازگرداندن تغییرات ناشی از پاراکسون با استفاده از روش به‌کار گرفته شده به خوبی قابل انجام است و ابیدوکسایم صرف نظر از زمان تجویز آن توانایی خوبی در بازگرداندن یا مهار اثرات پاراکسون از خود بروز داد. البته انجام آزمایشات مقایسه‌ای بین اکسایم‌های مختلف توانایی آنتی‌دوتی آنها را بهتر نشان خواهد داد.

منابع

1- Moore DH. Long term health effects of low dose exposure to nerve agent. J Physiol(paris) 1998;92:325-328.

2- Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. J Physiology (Paris) 1998;92:375-378.

3- Peter JV, Cherian AM. Organic insecticides, Anaesth Intensive Care 2000;28:11-210.

4- Kwong TC. organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. Therapeutic Drug Monitoring 2002;24:144-149.

5- Tafuri J, Roberts J. organophosphate poisoning. Ann Emerg Med 1987 Feb;16(2):193-202.

6- Moretto A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. Toxicol Let 1998;102-103:509-513.

7- Peter PV, Cherian AM. Organic insecticides in anaesthesia and intensive care. Edge Cliff 2000;28(1):11-22.

8- Taylor P. Anticholinesterase agents. In hardman JE, Limbird LE, eds Goodman & Gilmans The pharmacologic Basis of therapeutic, 9th ed. New york; Mc Graw- Hill; 1996. p. 161-176.

9- Wecker L, Deterban WD. Paraoxon- induced myopathy: Muscle specificity and acetylcholine involvement. Exp Neural 1976;51:281-291.

10- Laskowski MB, Olson WH. Initial ultrastractural abnormalities at the motor end plate produced by a cholinesterase inhibitor. Exp Neural 1977;57:13-33.

11- De Bleecker JL, Meire VI, Pappens S. Qinidine prevents paraoxon induced necrotizing myophaty in rats. Neuretoxicol 1998;19(6):833-8.

12- Tong J, chambers JE. Detoxication of paraoxon by rat liver hemogenate and serum caboxylesterases and A-esterases. J Biochem Mol Toxicol 1999;13(5):261-80.

13- Candole C.A, Douglas WW. The failure of respiration in death by anticholinesterase poisoning. Br J Pharmacol 1953;8:466-475.

14- Rousseu JM, Ruttiman M, Brinquin L. Acute organophosphate poisoning: insecticids and nerve agents. Annal Prane 1558;19:588-598.

15- kaplan M, Gorchynski J. Transient blindnes during pralidoxime administration for organophosphate toxicity. Top Emerg Med 2000;200 (3):64-69.

16- Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acuteorganophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesiumsulphate and pancuronium. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;107:140-148.

17- Luo C, Leader H, Radic Z, Maxwell DM, Taylor P, Doctor BP, Saxena A. Two possible orientations of the HI-6 molecule in the reactivation of organophosphate- inhibited acetylcholinesterase. J Chem Pharmacol 2003;66:387-392.

18- Brown JH, Tayler P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In Goodman and Gilmans the pharmacological Basis of therapeutics, 9 th ed, Chapter 7, Mc Graw- Hill, New york; 1996. p. 161-176.

19- Van Helden HPM, Busker Rw, Melehers BPC, Bruijnzeel PlB. Phermacalogical effect of oximes: how relevant are they?. Arch Toxicol 1996;70:779-786.

20- Kassa J. Comparison of efficacy of two oxime (HI- 6 and obidoxime) in soman poisoning in rats. Toxicol 1995;101:167-174.

21- Besser R, weilemann L, Gutman L. Efficacy of obidoxime in human organophosphate poisoning: determination by neuromuscular transmission studies. Muscle Nerve 1995; 18: 5- 22.

22- Ginsborg BL, Warriner J. The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. Br J Pharmacol 1960;15:410.

23- Poorheidari Gh. Potassium channel blockers: purification, pharmacological characterisation and effects on learning and memory. Strathclyde University. Masters Thesis. Glasgow UK 1996. p. 43-50.

۲۴- پورحیدری غلامرضا، خدایی ناصر، شهریاری علیرضا، صحرایی هدایت، نوروززاده علی، صابری مهدی و همکاران. پاسخ انقباضی عضله مخطط به پاراکسون و پارابیدوکسایم معرفی یک روش غیر انزیمی. مجله طب نظامی ۱۳۸۳؛ سال ششم، شماره ۱: صفحات: ۶-۱.

25- Barril J, Tormo N, Diaz-Alejo N, Vilanova E. Organophosphorus inhibition and heat inactivation kinetics of particulate and soluble forms of peripheral nerve neuropathy target esterase. J Biochem Toxicol 1995;10(4):211-8.

26- Ray R, Boucher LJ, Broomfield CA, Lenz DE. Specific soman-hydrolyzing enzyme activity in a clonal neuronal cell culture. Biochim Biophys Acta 1998;967(3):373-81.

27- Ginsbory BL and warriner J. The use of the chick Biventer cervicis nerve- muscle prepariation. Br J Pharmacol 1960;15:410.

28- Barforaz A and Harvey AL. The use of the chick biventer cervicis preparation to assess the protective activity of six international reference antivenoms on the neuromuscular effects of snake venoms in vitro. Toxicon 1994;32(3):67-272.

29- Harvey AL, Anderson AJ, Rowan EG. Potassium channel-blocking toxin from snake venoms neuromuscular transmission. Methods in Neuroscinces. 1992;8:397-407.

30- Harvey AL, Barforaz A, Thomson E, Faiz A, Preston S, Harris JB. Screening of snake venoms for neurotoxic and myotoxic effects using simple In vitro preparations from rodents and chicks. Toxicon 1994;32:257-265.

Downloaded from militarymedj.ir at 21:33 +0430 on Wednesday September 19th 2018