

## بررسی تغییرات الکتروکاردیوگرام متعاقب تزریق عضلانی مدروکسی پروژسترون استات در سگ ماده

مهرداد نشاط قراملکی<sup>۱\*</sup>، میر هادی خیاط نوری<sup>۲</sup>، بهرنگ اسلامی<sup>۳</sup>، سیامک مشهدی رفیعی<sup>۴</sup>

۱. استادیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۲. استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۳. دانش آموخته دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۴. استادیار گروه تخصصی جراحی و بیماری‌های درونی دام‌های کوچک، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول مکاتبات: [Dr.neshat@iaut.ac.ir](mailto:Dr.neshat@iaut.ac.ir)

(دریافت مقاله: ۸۹/۲/۱۱ پذیرش نهایی: ۸۹/۷/۱۰)

### چکیده

پروژستین‌ها به طور کلی برای جلوگیری از بارداری به روش هورمونی در انسان و حیوانات کاربرد فراوان دارند. فرآورده‌های پروژسترون و مدروکسی پروژسترون استات در درمان سندرم ناراحتی قبل از قاعدگی و همچنین بعد از قاعدگی در انسان برای کاهش اثرات مخرب استروژن‌تراپی نیز به کار می‌روند. تجویز پروژسترون در سگ‌ها معمولاً برای کنترل و به تأخیر انداختن فعلی صورت می‌گیرد. استفاده از این دارو در هنگام آنستروس مانع افزایش ترشح گنادوتروپین بیش از حد پایه شده و از برگشت چرخه فعلی جلوگیری می‌کند. تجویز پروژسترون در سگ‌های ماده بی‌خطر نیست و می‌تواند در مواردی باعث ایجاد مشکلاتی همچون هایپرپلازی کیستیک آندومتروپیومترگردد. در مطالعه پیش رو تأثیر تزریق مدروکسی پروژسترون استات بر تغییرات الکتروکاردیوگرام قلب سگ ماده بررسی شده است. برای انجام این تحقیق ابتدا پس از یکسان‌سازی محیطی و تغذیه‌ای و بررسی‌های لازم سگ‌های ماده به دو گروه ۶ تایی تقسیم شدند. داروی مدروکسی پروژسترون استات به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای گروه اول و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای گروه دوم در نظر گرفته شد. از تمامی سگ‌های گروه اول و دوم در زمان صفر الکتروکتردیوگرام اخذ گردید و بلافاصله داروی مدروکسی پروژسترون استات به صورت عضلانی به حیوانات تزریق شد. زمان تزریق دارو ثبت شده و یک ECG دیگر در زمان‌های نیم ساعت و دو ساعت پس از تزریق دارو از هر حیوان در هر دو گروه اخذ گردید. پس از ارزیابی اطلاعات به دست آمده مشاهده شد که تجویز مدروکسی پروژسترون استات در دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن سبب افزایش ضربان قلب و در نتیجه کاهش فاصله PR، کاهش فاصله RR به میزان معنی‌داری در محدوده نرمال گردیده است و همچنین تجویز این دارو در دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش ضربان قلب در نتیجه افزایش فاصله PR، افزایش فاصله QT و فاصله RR به میزان معنی‌دار در حد نرمال شد. گمان می‌رود این مشاهدات ناشی از اثرات وابسته به دوز مدروکسی پروژسترون استات و خاصیت وازودیلاتوری آن بر عروق باشد که قلب را مجبور به نشان دادن واکنش‌های جبرانی همانند افزایش تعداد ضربان کرده است.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۹، دوره ۴، شماره ۳، پیاپی ۱۵، صفحات: ۸۹۱-۸۹۸

کلید واژه‌ها: مدروکسی پروژسترون استات، سگ، الکتروکاردیوگرام

## مقدمه

هورمون‌های جنسی ماده، مولکول‌های کوچکی هستند که به راحتی به داخل بسیاری از سلول‌ها انتشار می‌یابند در داخل سلول دارای جایگاه‌های گیرنده‌ای خاصی در سیتوپلاسم می‌باشند (۲). مجموعه هورمون-گیرنده از سیتوپلاسم به داخل هسته حرکت می‌کند و باعث ساخت اسید ریبونوکلئویک پیامبر می‌شود که پاسخ به هورمون را هدایت می‌کند. استروژن‌ها، ساخت پروتئین‌های انقباضی را تحریک می‌کند و کلسیم در حضور استروژن‌ها با اتصال کمتری به ذخایر غشا اتصال می‌یابد درحالی که در حضور پروژسترون، افزایش در شدت اتصال کلسیم در ذخایر غشایی به چشم می‌خورد. به طور کلی هورمون‌های جنسی در هدایت فعالیت الکتریکی عضلات صاف (رحم و عروق کرونری) نقش مهمی بر عهده دارند (۴).

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه (تجربی-مداخله‌ای) ۱۲ قلاده سگ بومی ماده با سن یکسان به‌طور تصادفی انتخاب شده و به مدت یک هفته در محیط آرام به دور از استرس و جمعیت آدپتاسیون با محیط مورد مطالعه نگاه‌داری شدند. در مدت این یک هفته تمامی شرایط محیطی از جمله یکسان‌سازی تغذیه و رعایت دمای محیط و درمان ضدانگل مدنظر قرار گرفته شد تا از اثرات مخدوش‌گری عوامل فوق‌الذکر در مطالعه جلوگیری شود به دلیل حساسیت موضوع در انتخاب سگ‌ها و اجازه ورود به مطالعه معیارهایی درنظر گرفته شد که در ذیل اعلام می‌گردد. قبل از انتخاب سگ یک تعیین وضعیت سنی مابین ۲ تا ۳ سال و همچنین وزن مابین ۲۰ تا ۳۰ کیلوگرم با وضعیت ظاهری مطلوب (عدم وجود موریزی، عدم وجود لاغری بیش از حد) معیارهایی بودند که برای انتخاب اولیه سگ مدنظر قرار گرفتند. در مرحله دوم ارزیابی عملکرد قلب با استفاده از ثبت یک الکتروکاردیوگرام اولیه جهت تعیین سلامت هدایت الکتریکی قلب و ارزیابی جهت رد آلودگی سگ‌های مورد مطالعه با انگل دیروفیلاریا ایمیتیس صورت گرفت. در صورت تأیید آلودگی و اختلالات الکتروکاردیوگرام سگ از مطالعه حذف می‌گردید. در مرحله بعد ارزیابی‌های بیوشیمیایی مربوط به عملکرد کلیه، کبد

هورمون‌های جنسی ماده، مولکول‌های کوچکی هستند که به راحتی به داخل بسیاری از سلول‌ها انتشار می‌یابند در داخل سلول دارای جایگاه‌های گیرنده‌ای خاصی در سیتوپلاسم می‌باشند (۲). مجموعه هورمون-گیرنده از سیتوپلاسم به داخل هسته حرکت می‌کند و باعث ساخت اسید ریبونوکلئویک پیامبر می‌شود که پاسخ به هورمون را هدایت می‌کند. استروژن‌ها، ساخت پروتئین‌های انقباضی را تحریک می‌کند و کلسیم در حضور استروژن‌ها با اتصال کمتری به ذخایر غشا اتصال می‌یابد درحالی که در حضور پروژسترون، افزایش در شدت اتصال کلسیم در ذخایر غشایی به چشم می‌خورد. به طور کلی هورمون‌های جنسی در هدایت فعالیت الکتریکی عضلات صاف (رحم و عروق کرونری) نقش مهمی بر عهده دارند (۴). از طرفی مشخص شده است که پروژسترون با تبدیل شدن به آلوپرگنانولون فعالیت نوروها را هم تحت تأثیر قرار می‌دهد. آلوپرگنانولون یک نورواستروئید می‌باشد که به عنوان یک آلوآستروئید مثبت با تأثیر بر گیرنده‌های گابا<sub>A</sub>، در نهایت می‌تواند باعث تسهیل جریان یون کلر شود (۸). مطالعات بالینی و تجربی نشان دهنده اثرات مختلف هورمون‌های جنسی بر رپولاریزاسیون قلبی بوده تا حدی که جنسیت عامل مهمی در عملکرد قلبی محسوب می‌شود (۷). هورمون‌های تولیدمثلی نقش مهمی در رفتارهای آریتمی‌های قلبی از خود نشان می‌دهند و در جنس‌های مختلف باعث بروز تفاوت‌های الکتروفیزیولوژیک قلبی می‌شوند (۱۷). استروئیدها دارای اثرات مستقیم و غیر مستقیم بر عملکرد قلبی می‌باشند و در انسان این وضعیت علی‌الخصوص در جنس مونث شایع‌تر از جنس مذکر می‌باشد (۱۱ و ۱۷). با توجه به کاربردهای بالینی پروژسترون در جلوگیری از فعلی موقت (۸)، کنترل بسیاری از حالت‌های رفتاری علی‌الخصوص به عنوان کنترل‌کننده هیجان و اضطراب در حیوانات و زنان (۸)، کنترل‌کننده رفتارهای تولیدمثلی همانند رفتارهای مادرانه و خشونت رفتاری و به عنوان یک ترکیب

II، III، AVF و Long II صورت پذیرفت و معیارهای مربوط به ضربان قلب، فاصله PR، فاصله QT، دامنه موج P، زمان موج P، زمان موج QRS، ارتفاع موج R قطعه ST و موارد مربوط به آریتمی‌های احتمالی مورد ارزیابی قرار گرفت. البته این ارزیابی‌ها در زمان‌های صفر (قبل از تجویز دارو)، ۰/۵ ساعت و ۲ ساعت بعد از تجویز دارو مورد بررسی قرار گرفت.

### نحوه اخذ الکتروکاردیوگرام

ابتدا سگ به صورت درازکش به پهلو راست خوابانیده شد. مقید کننده، گردن سگ و قسمت پسین آن را با دست راست و چپ مقید نمود. الکترودها با الکل به طور کامل تمیز شده و سیم برق از حیوان دور نگهداشته شد. سپس دستگاه الکتروکاردیوگرافی و دستگاه‌های دیگر با سیمی به زمین متصل شدند. الکترودهای پای راست و چپ به پوست رأس مفصل زانو و الکترودهای دست راست و چپ به پوست رأس مفصل آرنج متصل شدند. سپس با فعال نمودن دستگاه الکتروکاردیوگرام در اشتقاق II و Long II از حیوان اخذ شد.

### روش آماری

بعد از اخذ الکتروکاردیوگرام داده‌ها به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  بیان شده و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها در زمان‌های مختلف از روش آماری آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر، برای مقایسه دوزهای مختلف از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و به دنبال آن از تست‌های مقایسه‌ی چندگانه توکی و برای مقایسه دودویی میانگین‌ها از آزمون آماری تی زوجی و برای مقایسه میانگین‌ها در دوزهای مختلف از آزمون تی وابسته در سطح معنی‌داری  $p < 0/05$  استفاده شد.

### یافته‌ها

#### ۱- نتایج حاصل از تزریق مدروکسی پروژسترون استات

##### با دوز ۱۰ mg/kg روی تغییرات الکتروکاردیوگرام

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات ضربان قلب متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، مشاهده گردید که ضربان قلب

و قلب صورت می‌گرفت تا در صورت وجود تغییرات غیرطبیعی از مطالعه حذف گردد. متعاقب این مرحله یک معیار اساسی دیگر که برای ورود سگ‌ها به مطالعه مدنظر قرار گرفت. این بود که در حضور جنس نر پذیرش جنس ماده (از نظر جفت‌گیری) مورد ارزیابی قرار می‌گرفت در صورت عدم پذیرش جنس نر توسط جنس ماده و همچنین عدم وجود ترشحات از فرج و همچنین کوچک بودن فرج (عدم تورم و خون‌آلود بودن) سگ مورد تأیید قرار گرفته و وارد مرحله دیگر ارزیابی می‌گردید. در این مرحله جهت ارزیابی نهایی و بالینی اینکه سگ در مرحله آنستروس می‌باشد، پاپ اسمیر جهت ارزیابی سیتولوژی واژن آماده شده و با استفاده از یک سوآپ استریل از واژن نمونه‌برداری شده و بعد از تهیه استامپ روی لام با استفاده از رنگ گیمسا به مدت ۲۰ دقیقه رنگ‌آمیزی صورت گرفته و در صورت وجود سلول‌های پارابازال سگ وارد مرحله تجویز دارو می‌گردید، در صورت مشاهده سیتولوژی با پایه سلول‌های شاخی و احتمالاً سلول‌های Intermediate سگ از مطالعه حذف می‌گردید. همچنین ارزیابی سطح پروژسترون خون در سگ‌های مورد مطالعه صورت گرفت تا سطح پروژسترون زیر ۱ نانوگرم در هر میلی‌لیتر خون هم که مؤید آنستروس هست مورد توجه قرار گیرد. در ادامه سگ‌ها به صورت تصادفی به ۲ گروه ۶ تایی تقسیم‌بندی شده و با توجه به اثرات وابسته به دوز دارو به یک گروه فرآورده‌ی تزریقی مدروکسی پروژسترون استات (MPA) (ساخت شرکت ایران هورمون سوسپانسیون تزریقی هر آمپول ۱ میلی‌لیتری حاوی ۱۵۰ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات) با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و در گروه ۶ تایی دیگر (گروه دوم)، MPA با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق داخل عضلانی عمیق صورت گرفت. با توجه به اینکه این دارو دارای حلالیت در چربی بالایی بوده و دارای نیمه‌عمر پلاسمایی ۵ دقیقه می‌باشد، اقدام به اخذ و ثبت الکتروکاردیوگرام در اشتقاق I،

در ۰/۵ ساعت و دو ساعت بعد از تجویز دارو به صورت معنی‌دار کاهش پیدا کرده است ( $p=0/025$ ) ولی چنین تغییری در ۲ ساعت بعد از تجویز دارو مشاهده نگردید ( $p=0/076$ ) (جدول ۱).

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات فاصله PR متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مشاهده گردید که بعد از ۰/۵ و ۲ ساعت بعد از تجویز دارو فاصله PR به میزان معنی‌داری ( $p=0/01$ ) و ( $p=0/001$ ) افزایش پیدا کرده است (جدول ۱).

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات QT متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، مشاهده گردید که QT در فاصله زمانی صفر تا ۰/۵ و فاصله زمانی صفر تا ۲ دارای افزایش معنی‌داری ( $p=0/018$ ) و ( $p=0/009$ ) است (جدول ۱).

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات RR متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مشاهده گردید که RR در فاصله زمانی صفر تا ۰/۵ ساعت به صورت معنی‌داری ( $p=0/045$ ) دارای افزایش است ولی افزایش RR در زمان دو ساعت بعد از تزریق دارو معنی‌دار ( $p=0/348$ ) نمی‌باشد (جدول ۱).

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات QRS، PD و PA قبل از تجویز با بعد از تجویز در نیم و ۲ ساعت بعد از تجویز تفاوت معنی‌دار ( $p=0/175$ ) و ( $p=1/000$ ) مشاهده نگردید. اما RA در زمان نیم ساعت بعد از تجویز دارو تفاوت غیرمعنی‌دار ( $p=1/000$ ) و در زمان ۲ ساعت بعد از تجویز دارو کاهش معنی‌داری ( $p=0/032$ ) نشان می‌دهد (جدول ۱).

۲- نتایج حاصل از تزریق MPA با دوز ۲۰ mg/kg روی تغییرات الکتروکاردیوگرام

در آنالیز آماری صورت گرفته در مورد تغییرات ضربان قلب، فاصله PR، QT، RR و RA متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات فاصله PR متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مشاهده گردید که بعد از ۰/۵ و ۲ ساعت بعد از تجویز دارو فاصله PR به میزان معنی‌داری ( $p=0/01$ ) و ( $p=0/001$ ) افزایش پیدا کرده است (جدول ۱).

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات QT متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، مشاهده گردید که QT در فاصله زمانی صفر تا ۰/۵ و فاصله زمانی صفر تا ۲ دارای افزایش معنی‌داری ( $p=0/018$ ) و ( $p=0/009$ ) است (جدول ۱).

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات RR متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مشاهده گردید که RR در فاصله زمانی صفر تا ۰/۵ ساعت به صورت معنی‌داری ( $p=0/045$ ) دارای افزایش است ولی افزایش RR در زمان دو ساعت بعد از تزریق دارو معنی‌دار ( $p=0/348$ ) نمی‌باشد (جدول ۱).

در آنالیز آماری صورت گرفته برای بررسی تغییرات QRS، PD و PA قبل از تجویز با بعد از تجویز در نیم و ۲ ساعت بعد از تجویز تفاوت معنی‌دار ( $p=0/175$ ) و ( $p=1/000$ ) مشاهده نگردید. اما RA در زمان نیم ساعت بعد از تجویز دارو تفاوت غیرمعنی‌دار ( $p=1/000$ ) و در زمان ۲ ساعت بعد از تجویز دارو کاهش معنی‌داری ( $p=0/032$ ) نشان می‌دهد (جدول ۱).

۳- نتایج حاصل از مقایسه دوزهای ۱۰ mg/kg و ۲۰ mg/kg مدروکسی پروژسترون استات روی تغییرات الکتروکاردیوگرام

در آنالیز آماری صورت گرفته در مورد تغییرات ضربان قلب متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات در دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، بیانگر وجود تغییرات معنی‌دار در

به ازای هر کیلوگرم بعد از تجویز دارو می‌باشد ( $p=0/166$ ) و ( $p=1/000$ ) (جدول ۱).

از نظر بالینی در تمامی حیوانات تحت درمان با داروی مدروکسی پروژسترون استات (MPA)، یک نوع بی‌حالی، سستی و رخوت و یک هیپوتانسیون وضعیتی قابل مشاهده بود. تمامی تغییرات آماری به‌دست آمده در این مطالعه در محدوده طبیعی بوده و مقایسه آماری مابین وضعیت‌های طبیعی صورت گرفته است.

هرکیلوگرم، بیانگر وجود تفاوت معنی‌دار بین میانگین‌های دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بعد از تجویز دارو می‌باشد ( $p=0/000$ )، ( $p=0/001$ ) و ( $p=0/005$ ) (جدول ۱).

در آنالیز آماری صورت گرفته در مورد تغییرات فاصله QRS، PD و PA متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، بیانگر وجود تفاوت غیرمعنی‌دار بین میانگین‌های دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم

جدول ۱- اثر تجویز مدروکسی پروژسترون استات (MPA) با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در زمان‌های مختلف در سگ ماده

RA int	PA	PD	QRS int	RR int	QT int	PR int	تعداد ضربان قلب	پارامتر	زمان و دوز دارو
۱/۴±۰/۰۵۱	۰/۱±۰/۰	۰/۰۲±۰/۰	۰/۰۵±۰/۰	۰/۶±۰/۰۳	۰/۲±۰/۰۰۸	۰/۰۹±۰/۰۰۵	۸۶/۶۶±۴/۲۱	زمان صفر	
۱/۴±۰/۰۵۱	۰/۱±۰/۰	۰/۰۲±۰/۰	۰/۰۵±۰/۰	۰/۸۹±۰/۱۱	۰/۲۴±۰/۰۱۸	۰/۱۳±۰/۰۰۹	۷۳/۳۳±۶/۶۶	نیم ساعت بعد از تزریق MPA با دوز ۱۰ mg/kg	
۱/۱۵±۰/۰۸۴	۰/۱±۰/۰	۰/۰۲±۰/۰	۰/۰۴۶±۰/۰۰۲	۰/۶۶±۰/۰۰۴	۰/۲۵±۰/۰۱۶	۰/۱۱±۰/۰۰۵	۷۶/۶۶±۶/۱۴	دو ساعت بعد از تزریق MPA با دوز ۱۰ mg/kg	
p=۱/۰۰۰	p=۱/۰۰۰	p=۱/۰۰۰	p=۱/۰۰۰	p=۰/۰۴۵	p=۰/۰۱۸	p=۰/۰۱	p=۰/۰۲۵	مقدار p در مقایسه با زمان صفر در زمان نیم ساعت بعد از تزریق دارو با دوز ۱۰ mg/kg	
p=۰/۰۳۲	p=۱/۰۰۰	p=۱/۰۰۰	p=۰/۱۷۵	p=۰/۳۴۸	p=۰/۰۰۹	p=۰/۰۰۱	p=۰/۰۷۶	مقدار p در مقایسه با زمان صفر در زمان دو ساعت بعد از تزریق دارو با دوز ۱۰ mg/kg	
۱/۰۳±۰/۰۰۳	۰/۱±۰/۰	۰/۰۲±۰/۰	۰/۰۴۸±۰/۰۰۱	۰/۵۴±۰/۰۱۸	۰/۱۹±۰/۰۰۴	۰/۰۹۶±۰/۰۰۶	۸۵±۵/۰	زمان صفر	
۱/۰±۰/۰	۰/۱±۰/۰	۰/۰۲±۰/۰	۰/۰۵±۰/۰	۰/۴۵±۰/۰۲۸	۰/۱۹±۰/۰۰۶	۰/۰۷۱±۰/۰۰۳	۱۱۸/۳۳±۷/۴۹	نیم ساعت بعد از تزریق MPA با دوز ۲۰ mg/kg	
۱/۱±۰/۰۶۸	۰/۱±۰/۰	۰/۰۲±۰/۰	۰/۰۵±۰/۰	۰/۴۸±۰/۰۲۷	۰/۱۸۶±۰/۰۰۶	۰/۰۷±۰/۰۰۳	۱۱۸/۳۳±۷/۴۹	دو ساعت بعد از تزریق MPA با دوز ۲۰ mg/kg	
p=۰/۳۶۳	p=۱/۰۰۰	p=۱/۰۰۰	p=۰/۳۶۳	p=۰/۰۰۰	p=۰/۶۱۱	p=۰/۰۰۴	p=۰/۰۰۱	مقدار p در مقایسه با زمان صفر در زمان نیم ساعت بعد از تزریق دارو با دوز ۲۰ mg/kg	
p=۰/۴۶۵	p=۱/۰۰۰	p=۱/۰۰۰	p=۰/۳۶۳	p=۰/۰۷۲	p=۰/۳۶۳	p=۰/۰۰۷	p=۰/۰۰۱	مقدار p در مقایسه با زمان صفر در زمان دو ساعت بعد از تزریق دارو با دوز ۲۰ mg/kg	
p=۰/۰۰۵	p=۱/۰۰۰	p=۱/۰۰۰	p=۰/۱۶۶	p=۰/۰۰۱	p=۰/۰۰۰	p=۰/۰۰۰	p=۰/۰۰۰	مقایسه میانگین‌های دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با هم	

### بحث و نتیجه‌گیری

تجویز دارو کاهش یافته و به تبع آن فاصله PR و فاصله QT افزایش نشان می‌داد. در حالی که چنین تغییری در دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بعد از تجویز دارو بر عکس بوده و ضربان قلب افزایش یافته و به تبع آن فاصله PR،

نتایج حاصل از این مطالعه نشان‌دهنده تغییرات وابسته به دوزی حاصل از تزریق عضلانی داروی مدروکسی پروژسترون استات می‌باشد به نحوی که بعد از تجویز دارو با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ضربان قلب بعد از

اطلاعات به دست آمده در آن تحقیقات را نشان می‌دهد. در مطالعه Szmilovicz و همکارانش در سال ۲۰۰۷ مشخص گردید که افزایش سطح پروژسترون خون به شدت می‌تواند باعث کاهش مقاومت و انقباض عروقی و کاهش فشار خون متعاقب انفوزیون داخل وریدی آنژیوتانسین II گردد (۲۰). در مطالعه‌ای که Molinari و همکارانش در سال ۲۰۰۰ با هدف بررسی تأثیر پروژسترون بر میزان جریان خون کرونری قلب خوک انجام دادند، مشاهده شد که با انفوزیون داخل وریدی پروژسترون به میزان  $1 \text{ mg gh}^{-1}$  جریان خون کرونری با ثبت فلومتر الکتروماگنتیک افزایش یافته به نحوی که حتی با افزایش دوز تجویزی پروژسترون به دو و سه میلی‌گرم در ساعت اثرات وازودیلاتوری پروژسترون بر عروق بیشتر بود. این مطالعه نشان داد که پروژسترون دارای اثرات وازودیلاتوری (گشاد کنندگی عروق) بوده و حتی آنها مدعی شدند که پروژسترون می‌تواند از طریق تحریک سلول‌های آندوتلیال عروق سرتاسر بدن به تولید نیتریک اکساید (NO) باعث گشادی عروق و افت فشار خون گردد (۱۵). نتیجه این مطالعه با بررسی صورت گرفته در این پژوهش می‌تواند این گونه ارتباط داشته باشد که گشادی عروق و افت فشارخون حاصل از تجویز پروژسترون، افزایش تعداد ضربان جبرانی قلب را به دنبال خواهد داشت. در مطالعه Miller و Vanhoutte و همکارانش که بر روی عروق سگ در محیط *Invivo* صورت پذیرفت مشخص گردید که ترکیب پروژسترون همراه با استروژن بهتر از خود تنها مصرف استروژن می‌تواند باعث بهبود جریان خون عضو گردد که این یافته هم مؤید اثرات وازودیلاتوری پروژسترون می‌باشد (۱۴). در مطالعه Jiang و همکارانش در سال ۱۹۹۲ مشخص شد که پروژسترون می‌تواند عروق کرونری پیش منقبض شده را در خرگوش شل کند (۱۳). همچنین در مطالعه Lamping و Nuno در سال ۱۹۹۶ این نتیجه به دست آمد که پروژسترون در مصرف درازمدت باعث القای شلی در میکروواسکولار عروق کرونری سگ و سایر گونه‌ها می‌شود (۱۲). در مطالعه دیگر که

فاصله QT و همچنین فاصله RR کاهش یافت. به نظر می‌رسد که افزایش ضربان قلب (در محدوده نرمال در مقایسه زمان‌های مختلف) در دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به دلیل یک مکانیسم جبرانی باشد که در پاسخ به افت فشار خون در این بیماران صورت پذیرفته است. بدیهی است که در اثر افت فشارخون به علت افزایش جبرانی ضربان قلب، فعالیت الکتریکی تسریع شده و قلب مدت زمان کوتاه‌تری را در ایتروال‌های مختلف سپری خواهد کرد که چنین پاسخی تأیید کننده کوتاه شدن فاصله PR، فاصله QT و فاصله RR البته باز هم در محدوده نرمال متعاقب تجویز مدروکسی پروژسترون استات می‌باشد. اما اینکه چرا در دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن متعاقب تجویز دارو ضربان قلب در محدوده نرمال کاهش پیدا کرده است، شاید بتوان این پاسخ را مدعی شد که افت فشار خون در این دوز در حدی نبوده است که بتواند القاگر پاسخ‌های جبرانی (افزایش تعداد ضربان قلب) باشد به نحوی که تغییرات مربوط به کاهش ضربان قلب در دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بعد از تجویز MPA تا نیم ساعت بعد از تجویز دارو پایدار بوده و در دو ساعت بعد از تجویز دارو ضربان قلب به حالت اولیه باز می‌گشت در حالی که در دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تغییرات مربوط به ضربان قلب و مواردی همانند کوتاه شدن فاصله PR، QT و RR تا دو ساعت بعد از تجویز MPA پایدار می‌بود. که ممکن است این تغییرات از اثرات وابسته به دوز بودن دارو نشأت گرفته باشد. با توجه به اینکه این دارو به صورت تزریقی استفاده شده و در نیم ساعت و دو ساعت بعد از تجویز دارو ارزیابی الکتروکاردیوگرام صورت پذیرفته به نظر می‌رسد که چنین تغییرات شتاب زده در رفتار الکتریکی قلب نسبت به تجویز مدروکسی پروژسترون استات منشأ گرفته از اثرات مؤثر بر عروق و القاء تغییرات وابسته به سیستم خودکار قلب باشد. مطالعاتی که در حیوانات و انسان صورت پذیرفته، شواهدی از تطابق نتایج مطالعه حاضر با

به علت گشاد شدن عروق ریوی و کرونری و تغذیه کافی قلب با اکسیژن باشد (۱۸). مشاهده چنین پاسخی از مدروکسی پروژسترون استات نیازمند مطالعات وسیع تر توسط تکنیک‌های تشخیصی همانند ارزیابی جریان خون عروق محیطی و کرونری توسط سیستم سونوگرافی داپلر عروقی بوده و همچنین باید رفتار این دارو در تجویزهای دراز مدت (دو هفته و یا بیشتر) هم مورد مطالعه قرار گیرد. چون به نظر می‌رسد که تجویز دراز مدت دارو اثرات متنوعی را از خود نشان دهد. به‌طور کلی نتیجه حاصل از این مطالعه ما را بر آن داشت تا از تأثیر تجویز مدروکسی پروژسترون استات در بیماران مبتلا به هایپرتانسیون ریوی و مخصوصاً بیماران مبتلا به دیروفیلاریا/ایمیتیس که در اثر افزایش فشار خون ریوی مبتلا به دیسترس تنفسی می‌شوند بهره بگیریم که شاید باعث بهبود علائم تنفسی در این بیماران گردد.

توسط Williams و همکارانش صورت پذیرفت مشخص گردید که تجویز مدروکسی پروژسترون استات می‌تواند باعث بهبود جریان خون کرونری در میمون‌های تغذیه شده با غذای پر کلسترول و تحت درمان با استروژن کنژوگه شده اسب شود (۲۲) که نتیجه این سه مطالعه متوالی فوق این تئوری را در ذهن ایجاد می‌کند که شاید دلیل دیگر بر افزایش ضربان قلب در دوز بالا به خاطر افزایش گشاد شدن عروق کرونری خون رسانی کننده به عضله قلب باشد که با تغذیه کافی کاردیومیوسیت‌ها با اکسیژن منجر به افزایش ضربان قلب شود که باز هم مشاهده می‌شود که در دوز پایین حاصل از تجویز مدروکسی پروژسترون استات در مطالعه حاضر چنین تغییری مشاهده نشده و این هم می‌تواند مدعی دیگری بر اثرات وابسته به دوزی دارو باشد. در مطالعه دیگری که در انسان توسط Saaresranta و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در ۱۴ زن یائسه که مشکل تنفسی داشته و مدروکسی پروژسترون استات دریافت کردند انجام پذیرفت، کاهش فاصله PR و کاهش مدت زمان QRS در این زنان مشهود بود که می‌تواند بازهم

## منابع

۱. اینگلند، گ. ۱۳۸۲. باروری و مامایی در سگ، انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد، ترجمه: نیما، ف.، فرهودی مقدم، م. و هورشتی، پ. صفحات: ۲۷۸-۲۷۱.
۲. باراگری، ت.ب. و فاطمی، ا. ۱۳۸۵. فارماکولوژی بالینی دامپزشکی، انتشارات سازمان دامپزشکی، صفحات: ۳۶۹-۳۶۷.
۳. تلی، پی. ال. ۱۳۷۰. الکتروکاردیوگرافی سگ، ترجمه: رضا خانی، ع. انتشارات دانشگاه شیراز صفحات: ۲۲-۱۰.
۴. کاتزونگ، ت. ۱۳۷۷. فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ، ترجمه: مزدهی آ.، انتشارات ارجمند، صفحات: ۹۸-۷۳.
5. Altunkeser B.B., Özdemir, K., İçli, A., Çelik, C., Akyürek, C. and Gök, H. 2002. Effects of Long-Term Hormone Replacement Therapy on QT and Corrected QT Dispersion during Resting and Peak Exercise Electrocardiography in Post-Menopausal Women. Japanese Heart Journal. 4(1):1-7.
6. Bokhari, S. 2003. The effect of estrogen compared to estrogen plus progesterone on the exercise electro cardiogram. Journal of the American College of Cardiology. 40(6):1092-1096.
7. Cheng, J. 2006. Evidences of the gender-related differences in cardiac repolarization and the underlying mechanisms in different animal species and human. Fundam Clin Pharmacol. 20(1):1-8.
8. Doodipala, S. R., Bert W.O.M. and Michael. A.R. 2005. Anxiolytic activity of progesterone in progesterone receptor knockout mice. Neuropharmacology. 48:14-24.
9. Drici, M.D., Burklow, T.R., Haridasse, V., Glazer, R.I. and Woosley, R.L. 1996. Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. Circulation. 94(6):1471-1479.

10. Formby, B. and Wiley, T.S. 1998. Progesterone inhibits growth and induces apoptosis in breast cancer cells: inverse effects on Bcl-2 and p53. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 28(6):360-369.
11. Hara, M., Danilo, P.Jr. and Rosen, M.R.J. 1998. Effects of gonadal steroids on ventricular repolarization and on the response to E4031. *J Pharmacol Exp Ther*. 285(3):1068-72.
12. Lamping, K.G. and Nuno, D.W. 1996. Effects of 17 $\alpha$ estradiol on coronary microvascular responses to endothelin1. *American Journal of Physiology*. 271:1117-1124.
13. Jiang, C.W., Sarrel, P.M., Lindsay, D.C., PooleWilson, P.A. and Collins, P. 1992. Progesterone induces endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery in vitro. *European Journal of Pharmacology*. 211:163-167.
14. Miller, V.M., Vanhoutte, P.M. 1991. Progesterone and modulation of endothelium-dependent responses in canine coronary arteries. *Am. J. Physiol*. 261:1022-1027.
15. Miyagawa, K., Rosch, J., Stanczyk, F. and Hermsmeyer, K. 1997. Medroxyprogesterone acetate interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nature Medicine*. 3:324-327.
16. Molinari, C., Battaglia, A., Grossini, E., Mary, D.A.S.G., Stoker, J.B., Surico, N. and Vacca, G. 2000. The effect of progesterone on coronary blood flow in anaesthetized pigs. *Experimental Physiology*. 86(1): 101-108.
17. Möller, C. and Netzer, R. 2006. Effects of estradiol on cardiac ion channel currents. *Eur J Pharmacol*. 532(1-2):4-9.
18. Saaresranta, T., Uotila, P., Saraste, M., Irjala, K., Hartiala, J. and Polo, O. 2002. Effect of medroxyprogesterone on pulmonary arterial pressure, exhaled nitric oxide, ECG and arterial blood gases. *J Intern Med*. 251(5):421-8.
19. Samaan, S.A. and Crawford, M.H. 1995. Estrogen and Cardiovascular Function After Menopause. *J Am Coll Cardiol*. 26(6):1403-10.
20. Soto, P. 2008. Roles of estrogen and progesterone in myocardial fatty acid utilization and oxidation in healthy postmenopausal women. *National Heart, Lung and Blood Institute*. PP: 329-330.
21. Szmuiłowicz, E. 2007. Blood levels of progesterone may impact blood vessel function Blood levels of progesterone, a major female sex hormone, may play an important role in modifying vascular function in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. pp:7-27.
22. Williams, J.K., Honore, E.K., Washburn, S.A. and Clarkson, T.B. 1994. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J. Am. Coll. Cardiol*. 24:1757-1761.