Archive of SID

ارزیابی توانایی پرالیدوکسایم در مهار یا بازگرداندن اثر افزایشی پاراکسون بر روی پاسخ انقباضی عضله مخطط دو سر گردن جوجه به دنبال تحریک الکتریکی عصب

دکترغلامرضا پورحیدری[1و3]، ناصرخدایی[2]، علیرضا شهریاری[3]

1- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...(عج) 2- گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...(عج) 3- مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)

Title: *Evaluation of antidotal effect of pralidoxime on prevention or reversal of a paraoxon- induced increasing response of chicken biventer cervices to electrical stimulation*

Author(s): *Poorheidari G, (PhD); Khodaei N,(MSc); Shahriary A,(MSc).*

Introduction: *One of the most toxic effects of organophosphate (OP) poisoning has been the paralysis of skeletal muscles that can lead to paralysis of respiratory muscles and death. However, oximes are the only antidotes available to reverse or prevent such toxic effects of OP insecticides and nerve chemical warfare agents.*

Methods: *In the present study, the effect of different concentrations of paraoxon (as an OP) on the function of skeletal muscle and reversal or prevention of these effects by an oxime (pralidoxime, 2-PAM) were studied in chicken biventer cervices nerve-muscle preparation using twitch tension recording technique. For this purpose, twitches of the biventer cervices were evoked by stimulating the motor nerve at 0.1 Hz with pulses of 0.2 msec duration and a voltage of greater than that required to produce maximum response. Twitches and contractures were recorded isotonically using Narco Biosystems.*

Results: *The results showed that paraoxon (0.1 μM) induced a great increase (more than 100%) in the twitch amplitude, while higher concentrations (0.3 and 1 μM) could induce partial or total contractures. In this study, paraoxon at a concentration of 0.1 μM was used to examine the capability of pralidoxime to reverse or prevent its effects. Pralidoxime at doses of 300 and 100 μM almost fully reversed (when it was used as post treatment) or prevented (when it was used as pretreatment or at the same time as toxin) the effect of paraoxon. While oxime at doses of 30 and 10 μM could only reverse or reduce this effect to about 25 and 75% respectively, pralidoxime alone had no significant effect on the function of the muscle.*

Conclusion: *These results suggest that this method is of high value in studying the functional effects of OPs on skeletal muscle tissues and the reversal effects of antidotes, and pralidoxime by itself can fully reverse such effects.*

Keywords: *Paraoxon, pralidoxime, skeletal muscle, chicken.*

Hakim 2006; 9(2):24 - 30.

* نویسنده مسؤول: دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی. تلفن: 88057022 نمابر: 88057023
پست الکترونیک: poorheidari@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

چکیده

مقدمه: *یکی از آثار مهم مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره که به شکل حشره‌کش‌ها و یا عوامل شیمیایی نظامی استفاده می‌شوند، فلج عضلات اسکلتی مانند عضلات تنفسی است که می‌تواند منجر به مرگ شود. از طرف دیگر، اکسایم‌ها تنها آنتی‌دوت‌های کاربردی هستند که می‌توانند مانع از بروز این اثرات سمی بر روی عضلات مخطط شده و یا این اثرات را برگشت دهند. لذا بررسی و مطالعه اثرات آنتی‌کولین‌استرازهای ارگانوفسفره بر عملکرد عضلات مخطط و نیز اثرات آنتی‌دوتی اکسایم‌ها در برگرداندن این اثرات ضروری به نظر می‌رسد تا در کنار مطالعات آنزیماتیک بتواند اطلاعات بیشتری را در اختیار قرار دهد.*

روش کار: *در مطالعه حاضر، اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون بر روی عملکرد عضله مخطط و همچنین مهار یا برگرداندن این اثرات بوسیله پرالیدوکسایم بررسی شد. به این منظور با استفاده از تحریک الکتریکی با فرکانس 0/1 هرتز و مدت زمان 0/2 میلی‌ثانیه و با ولتاژی بالاتر از ولتاژ مورد نیاز برای حداکثر پاسخ، تکانه‌های عضلانی منفرد در عضله دو سرگردن جوجه ایجاد شد و به صورت ایزوتونیک به‌وسیله دستگاه فیزیوگراف (نارکو) و نرم‌افزار طراحی شده ثبت گردید.*

یافته‌ها: *نتایج نشان می‌دهد که پاراکسون 0/1 میکرومولار افزایشی قابل توجه (بیش از 100٪) را در دامنه تکانه‌ها ایجاد می‌کند و غلظت‌های بالاتر پاراکسون (0/3 و 1 میکرومولار) موجب انقباض پایدار عضلانی می‌شوند. در ادامه آزمایش‌ها، غلظت 0/1 میکرومولار پاراکسون برای بررسی توانایی آنتی‌دوتی پرالیدوکسایم انتخاب شد. پرالیدوکسایم در غلظت‌های 100 و 300 میکرومولار تقریباً به طور کامل موجب مهار یا بازگرداندن اثر پاراکسون شد. در حالی که در غلظت‌های 10 و 30 میکرومولار تنها حدود 25 تا 75 درصد از این اثرات را مهار کرد یا برگرداند. پرالیدوکسایم در مقادیر فوق به تنهایی هیچگونه تأثیری بر عملکرد عضله نداشت.*

نتیجه‌گیری: *در مجموع آزمایش‌ها نشان می‌دهد که مطالعه اثرات ارگانوفسفره‌ها و آنتی‌دوت‌های آنها (اکسایم‌ها) با استفاده از روش به‌کار گرفته شده به خوبی قابل انجام بوده و پرالیدوکسایم صرف‌نظر از زمان تجویز آن، از توانایی خوبی در بازگرداندن یا مهار اثرات پاراکسون برخوردار است.*

گل‌واژگان : *پاراکسون، پرالیدوکسایم، عضله اسکلتی، جوجه.*

مقدمه

مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره مانند پاراتیون و مالاتیون از دیرباز یکی از موارد مسمومیت‌های حاد و کشنده را تشکیل می‌داده و هنوز هم یکی از مسمومیت‌های رایج است (1و2). گروهی از عوامل ارگانوفسفره مانند تابون، سارین، سومان و VX با هدف کاربردهای نظامی ساخته شده‌اند و از آنها در حملات تروریستی و جنگ‌ها (به خصوص در جنگ عراق علیه ایران که به طور وسیعی در سال‌های 1367-1362 به‌کار گرفته شد) مکرراً استفاده شده است (3و4). بنابراین، با توجه به گستردگی کاربرد و بالطبع مسمومیت‌های ناشی از حشره‌کش‌ها و آفت‌کش‌های ارگانوفسفره و همچنین احتمال به‌کارگیری مجدد عوامل طراحی شده جدید جنگی، 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 و یافتن آنتی‌دوت‌های مؤثر برای آنها ضروری است.

عوامل ارگانوفسفره، اثرات خود را به وسیله غیر فعال‌کردن آنزیم استیل‌کولین‌استراز[1] اعمال می‌کنند. غیرفعال شدن این آنزیم، موجب تجمع استیل‌کولین در پایانه‌های سیناپسی و اتصالات عصبی و عضلانی می‌شود و در نتیجه باعث تحریک وسیع و شدید در گیرنده‌های کولینرژیکی می‌گردد. تظاهرات ناشی از این تحریکات به سه گروه عمده اثرات بر اعصاب مرکزی، عضلات صاف و عضلات مخطط تقسیم می‌گردند.

[1] AChE

www.SID.ir

Archive of SID

اثرات بر سیستم اعصاب مرکزی عمدتاً به صورت گیجی، اضطراب، بی‌قراری، سردرد، عدم تمرکز، تشنج و نارسایی تنفسی است. برای جلوگیری از اثرات مرکزی این عوامل از جمله مهار تشنج، از بنزودیازپین‌ها مانند دیازپام استفاده می‌شود (3و5).

ارگانوفسفره‌ها در بسیاری از عضلات صاف باعث انقباض شده و اثرات متعددی را در بخش‌های مختلف بدن موجب می‌گردند که از آن جمله می‌توان به ضعف تطابق، کرامپ‌های شکمی و اسهال، تکرر ادرار، برونکواسپاسم و تنگی نفس اشاره کرد. این اثرات با استفاده از داروهای آنتی‌موسکارینی، مانند آتروپین و اسکوپولامین (در صورتی که به مقدار کافی تجویز شود) قابل کنترل هستند.

عضلات مخطط نیز در مقابل این عوامل دچار انقباض می‌گردند. عوارض ناشی از تحریک بیش از حد عضلات مخطط عبارتند از: فاسیکولاسیون و بلوک انتقال تحریک عصبی در محل اتصال عصب - عضله و نهایتاً فلج دپلاریزان. برای برطرف کردن اثرات ارگانوفسفره‌ها بر عضلات مخطط که معمولاً با فلج عضلات تنفسی موجب نارسایی تنفسی می‌گردند و حتی نهایتاً می‌توانند موجب مرگ شوند (6)، تنها دارو درمانی شناخته شده موجود، استفاده از احیاء کننده‌های کولین‌استرازی است. البته احیاء کننده‌های آنزیمی که عمدتاً اکسایم‌های مختلف مانند پرالیدوکسایم و ابیدوکسایم می‌باشند (7و8)، تنها در صورتی می‌توانند مؤثر واقع شوند که پیوند آنزیم و سم وارد شکل کاملاً پایدار خود و یا اصطلاحاً دچار پیری[1] نشده باشد (9). در مجموع یکی از معضلات جدی در درمان مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها، عدم وجود آنتی‌دوت مناسب برای برطرف کردن اثرات نیکوتینی ناشی از استیل‌کولین انباشته شده، است (7).

در این پژوهش تلاش گردید تا یک مدل بافتی آزمایشگاهی[2] مناسب جهت بررسی اثرات سمی ارگانوفسفره‌ها بر عملکرد عضلات مخطط به دست آید که بتوان اثرات آنتی‌دوت‌های مختلف را بر کاهش یا مهار این اثرات سمی مورد بررسی قرار داد. در مرحله اول ارگانوفسفات پاراکسون که به عنوان حشره‌کش کاربرد داشته و در دسترس قرار دارد، مورد استفاده قرار گرفت. در مرحله بعد یک آنتی‌دوت شناخته شده (پرالیدوکسایم) جهت کاهش اثرات سمی پاراکسون به‌کارگرفته شد تا عملاً این مدل آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گیرد و از طرف دیگر پرالیدوکسایم که عمدتاً در آزمایش‌های آنزیماتیک مورد مطالعه قرار گرفته بود، در این روش که مبتنی بر عملکرد عضله است نیز بررسی شود. هدف مهم این مطالعه معرفی یک روش غیرآنزیماتیک در بررسی اثرات ارگانوفسفره‌ها و آنتی‌دوت‌های احتمالی آنها بود.

روش کار

برای بررسی الکتروفیزیولوژی انتقال عصبی- عضلانی از عضله دو سرگردن جوجه استفاده شد. جوجه‌های مورد استفاده در این مطالعه حدود 12-4 روز سن و 47-37 گرم وزن داشتند که تحت شرایط فیزیولوژیک تغذیه و نگهداری شدند.

ابتدا بوسیله یک دوز کشنده از اتر و سپس قطع وریدهای اصلی جوجه را کشته و بلافاصله عضله مورد نظر به همراه اعصاب مرتبط با آن جدا و در داخل حمام بافتی با حجم 50 میلی‌لیتر محتوی محلول فیزیولوژی با ترکیب زیر قرار داده شد. بافت جدا شده با گاز کربوژن (95٪ O_2 و 5٪ CO_2) به طور مداوم هوادهی گردید. دمای محیط حمام بافتی 32 ^oC و pH به میزان 7/2 تا 7/3 تنظیم شد (10). ترکیب محلول بر حسب میلی‌مول عبارت بود از: NaCl, 118.4; KH_2PO_4, 1.2; glucose, 11.1; NaHCO3, 25; CaCl2, 2.5; $MgSO_4$, 1.4 و KCl, 4.7 عصب عضله با پالس‌های مربعی سوپراماکزیمال (ولتاژی بالاتر از ولتاژ مورد نیاز برای حداکثر پاسخ) و با فرکانس 0/1 هرتز و مدت زمان پالس 0/2 میلی ثانیه برای ایجاد تکانه‌های انقباضی منفرد تحریک شد. پاسخ‌های انقباضی به صورت ایزوتونیک از طریق یک ترانسدیوسر و فیزیوگراف (نارکو) و در ادامه با یک نرم‌افزار طراحی شده، ثبت و ذخیره گردید (11). 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، 30-15 دقیقه ثبت از تکانه‌های انقباضی انجام شد. سپس ارتفاع تکانه‌ها در دقیقه آخر به عنوان کنترل برای ادامه آزمایش در نظر گرفته شد.

مجموعه عصب و عضله در معرض غلظت‌های مختلف (0/01، 0/03، 0/1، 0/3 و 1 میکرومولار) پاراکسون قرار داده شد و همزمان تکانه‌ها برای مدت حداقل 60 دقیقه ثبت و از نظر تغییرات در ارتفاع نسبت به کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. از میان غلظت‌های مورد استفاده، غلظت 0/1 میکرومولار بهترین پاسخ عضلانی را برای بررسی اثرات

[1] Aging
[2] *In-vitro*

www.SID.ir

Archive of SID

آنتی‌دوتی پرالیدوکسایم از خود نشان داد که در ادامه آزمایش‌ها از این غلظت استفاده شد.

پرالیدوکسایم با غلظت‌های مختلف (10، 30، 100 و 300 میکرومولار)، به صورت 5 دقیقه قبل[1]، همزمان[2] و 20 دقیقه بعد[3] از پاراکسون و به تنهایی مورد آزمایش قرار گرفت و تکانه‌های عضلانی به‌عنوان پاسخ در مدت 60 دقیقه ثبت گردید. داده‌ها که عبارت بودند از درصد ارتفاع تکانه‌ها نسبت به کنترل، با روش آنالیز واریانس دو طرفه- غلظت‌های مختلف داروها به عنوان متغیر بین آزمایش[4] و زمان 5، 10، 15 تا 60 دقیقه به‌عنوان متغیر درون آزمایش[5] - مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

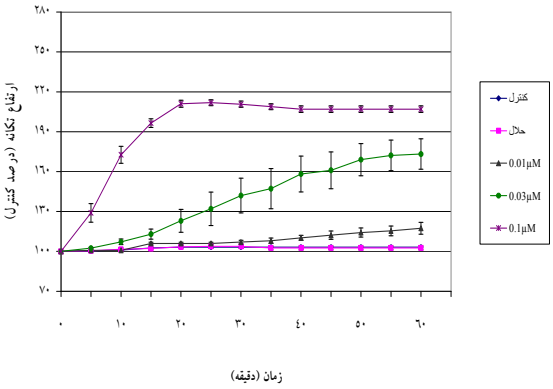
زمانی که آنالیز واریانس دو طرفه تداخل معناداری بین زمان و نوع مداخله نشان داد، برای هر زمان مشخص یک آنالیز واریانس یک طرفه و در موارد لزوم یک تست بعدی[6] که آزمون[7] بود، انجام شد. تمامی آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 11/5 انجام و همواره مقدار p کمتر از 0/05 به عنوان تفاوت معنادار تلقی گردید. تعداد نمونه‌ها در هر مورد 6 بافت بوده و کلیه داده‌ها به صورت میانگین و خطای استاندارد ارایه شده است.

یافته‌ها

اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون بر پاسخ عضله به تحریک الکتریکی عصب در یک سری آزمایش، غلظت‌های 0/01، 0/03، 0/1، 0/3 و 1 میکرومولار پاراکسون مورد استفاده قرار گرفت. پاراکسون در غلظت 0/01 و 0/03 میکرومولار به ترتیب باعث افزایش تدریجی (حدود 15٪ و 75٪) در ارتفاع تکانه‌های عضلانی تا پایان 60 دقیقه گردید. پاراکسون با غلظت 0/1 میکرومولار تقریباً بلافاصله (پس از 5 دقیقه) موجب افزایش قابل ملاحظه‌ای در ارتفاع تکانه‌ها شد که نهایتاً این افزایش در دقیقه 20 به حداکثر (105٪) رسید و تا دقیقه 60 تقریباً در همان افزایش حداکثر باقی ماند (شکل 1). هنگامی که پاراکسون به محیط اضافه نشد و یا فقط حلال آن به محیط اضافه گردید، هیچ تغییری در ارتفاع تکانه‌ها ایجاد نشد.

پاراکسون در غلظت 0/3 میکرومولار در دقیقه 10- 5 باعث انقباض پایدار عضله گردید که این انقباض در مواردی (4 از 6 مورد) تا دقیقه 60 پایدار بود و در مواردی پس از مدتی (50 - 30 دقیقه) به حالت پایه بازگشت. غلظت یک میکرومولار پاراکسون در تمامی موارد منجر به انقباض پایدار گردید.

به این ترتیب غلظت 0/1 میکرومولار پاراکسون که بدون ایجاد انقباض عضلانی پایدار، صرفاً موجب افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ثبت شده گردید و این افزایش به طور متوسط به بیش از 100٪ می‌رسید، غلظت مناسبی جهت بررسی اثرات آنتی‌دوتی اکسایم‌های مختلف ازجمله پرالیدوکسایم تشخیص داده شد و در آزمایش‌ها این غلظت به کار گرفته شد.



شکل 1- اثر غلظت های مختلف پاراکسون بر ارتفاع تکانه های عضلانی ناشی از انقباض عضله پس از تحریک الکتریکی ارتفاع تکانه‌ها.

نقاط نشانگر میانگین 6 آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نشان داده شده است.

اثر غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم بر پاسخ عضله به تحریک الکتریکی عصب در این سری آزمایش‌ها، پرالیدوکسایم در غلظت‌های 10، 30، 100 و 300 میکرومولار به تنهایی هیچ تأثیری بر ارتفاع تکانه‌ها یعنی پاسخ عضله به تحریک الکتریکی عصب از خود نشان نداد.

بررسی اثر Pre-treatment غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون در این سری آزمایش‌ها نشان داد، پرالیدوکسایم در تمام غلظت‌های به

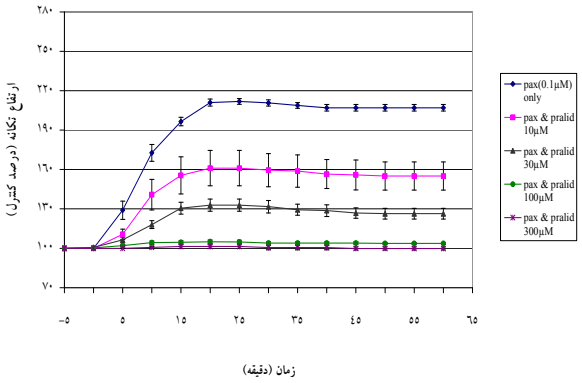
[1] Pre-treatment
[2] Simultaneously
[3] Post-treatment
[4] Between subjects variable
[5] Within subjects variable
[6] Posthoc
[7] Student newman keuls

www.SID.ir

Archive of SID

کارگرفته شده و به صورت وابسته بـه دوز، موجـب مهـار حـدود 100-40٪ اثر افزایشی پاراکسون می‌شود (شکل 2).

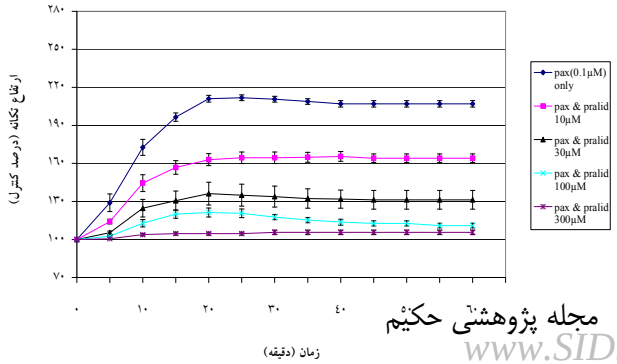
غلظت‌های 100 و 300 میکرومولار تقریباً بـه طـور کامـل مانع از اثر افزایشی پاراکسون شده و غلظـت‌هـای 10 و30 بـه ترتیب حدود 40٪ و 75٪ اثر افزایشی پاراکسون بر روی دامنه تکانه‌ها را مهار نموده است. اختلاف بوجود آمده از لحاظ آمـاری کاملاً معنادار بود (p=0/000).



شکل2- اثر غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم (2-PAM) در مهار اثر افزایشی پاراکسون (0/1 میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که 5 دقیقه قبل از به کارگیری پاراکسون به محیط اضافه می‌شود.

نقاط نشانگر میانگین 6 آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

بررسی اثر مصرف همزمان غلظت‌های مختلـف پرالیدوکـسایم بر افزایش ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از پاراکسون در سری آزمایش‌هایی که پرالیدوکسایم به صورت همزمان بـا پاراکـسون تجویز گردید، نشان داد پرالیدوکسایم در تمام غلظت‌هـای 10، 30، 100 و 300 میکرومولار موجب مهار حـداکثر پاسـخ بـه پاراکسون شده و در مجموع بـه‌صـورت وابـسته بـه دوز حـدود 95- 13٪ موجب مهار اثر پاراکسون شده است (شکل 3).

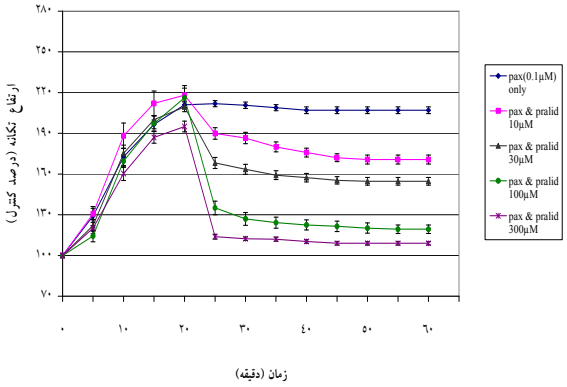


شکل3- اثر غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم در مهار اثر افزایشی پاراکسون (0/1 میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که به طور همزمان با پاراکسون به محیط اضافه می شود.

نقاط نشانگر میانگین 6 آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

غلظـت 300 میکرومـولار پرالیدوکـسایم مـانع از بـروز اثـر پاراکسون گردید. در غلظت‌های 30 و 100 میکرومولار میزان مهار به ترتیب حدوداً 75٪ و 87٪ است که در پایان 60 دقیقه نیز در هر دو غلظـت حـدود 7٪ از اثـر بـاقی مانـده پاراکـسون بازگردانده شده است. اختلاف بوجود آمده از لحاظ آماری معنادار بود. (p=0/000)

بررســی اثــر Post-treatment غلظــت‌هــای مختلــف پرالیدوکسایم بر افزایش ارتفـاع تکانـه‌هـای عـضلانی ناشـی از پاراکسون در این سری آزمایش‌ها نـشان داد، پرالیدوکـسایم در غلظت‌های 10، 30، 100 و300 میکرومولار افـزایش پاسـخ به پاراکسون را به‌صورت وابسته به غلظت کاهش می‌دهـد؛ بـه طوری که غلظت‌های 100 و 300 میکرومولار تقریباً بـه‌طـور کامل این اثر را برگرداند (شکل4).



شکل4- اثر غلظت‌های مختلف پرالیدوکسایم در برگرداندن اثر افزایشی پاراکسون (0/1 میکرومولار) بر روی ارتفاع تکانه‌های عضلانی ناشی از تحریک الکتریکی عصب هنگامی که 20 دقیقه بعد از به کارگیری پاراکسون به محیط اضافه می‌شود.

نقاط نشانگر میانگین 6 آزمایش است که به همراه خطای استاندارد نمایش داده شده است.

همان‌طور که در شکل4 مشخص است عمده اثر غلظت‌هـای مختلف پرالیدوکسایم که 20 دقیقه پس از پاراکسون به محیط

www.SID.ir

Archive of SID

اضافه شد، در ظرف 5 دقیقه (یعنی تا دقیقه 25 آزمایش) مشاهده شد و پس از آن اثرات فقط اندکی بیشتر شده و یا تقریباً بدون تغییر باقی می‌ماند. اختلاف بوجود آمده از لحاظ آماری کاملاً معنادار بود. (p=0/000)

بحث

عمده مطالعات انجام شده برای بررسی آثار مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها، آنزیماتیک بوده و کمتر به آزمایش بر روی عملکرد فیزیولوژیک بافت‌ها[1] پرداخته شده است (3 و 5 و6 و8 و14-12). آنچه مسلم است برای مقابله مؤثرتر با آثار این مسمومیت‌ها، علاوه بر آزمایش‌های آنزیماتیک که با پی‌گیری وضعیت فعالیت آنزیمی به پیش‌بینی و انتخاب روش‌های درمانی می‌پردازد، بررسی عملکرد بافتی در مقابل اثرات سموم ارگانوفسفره و حتی سایر آنتی‌کولین استرازها با استفاده از یک روش[2] ساده بسیار مهم بوده و بررسی و تحقیق در این زمینه را تسهیل می‌کند و سبب می‌شود که اطلاعات دقیق‌تر و عینی‌تری از اثرات سموم و آنتی‌دوت‌های مورد استفاده در اختیار قرار گیرد.

براساس مطالعات گذشته، استفاده از بافت عصب- عضله به‌کار گرفته شده در این مطالعه برای بررسی انتقال عصبی- عضلانی و عملکرد عضله با توجه به ویژگی‌های بافتی عضله دو سرگردن جوجه نسبتاً آسان و مطمئن است. نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهد که پاسخ‌های عضلانی به‌دنبال اثر غلظت‌های مختلف پاراکسون و برگرداندن این اثرات بوسیله خواص آنتی‌دوتی پرالیدوکسایم تکرارپذیر، معنادار و قابل اعتماد است و روش به‌کار گرفته شده برای بررسی اثرات کولینرژیکی- نیکوتینی مواد مختلف بر عملکرد عضلات مخطط بسیار مناسب می‌باشد. بدیهی است معرفی این روش در مقابل روش‌های آنزیمی یک روش جایگزین به حساب آمده و اهمیت بسیاری دارد؛ ضمن این‌که بررسی نتایج به‌دست آمده به خودی خود هم از ارزش علمی بالایی برخوردار است.

به‌کارگیری غلظت‌های مختلف پاراکسون نشان داد که غلظت 0/1 میکرومولار ضمن اینکه حداکثر پس از 20 دقیقه افزایش مناسبی (بیش از 100٪) در ارتفاع تکانه‌ها ایجاد می‌کند، انقباض عضلانی پایدار ایجاد نمی‌کند و همین امر این امکان را فراهم می‌سازد که اثرات آنتی‌دوتی مواد مختلف از جمله اکسایم‌ها قابل بررسی شوند. بنابراین غلظت 0/1 میکرومولار پاراکسون می‌تواند به‌عنوان یک غلظت مرجع برای بررسی اثرات آنتی‌دوت‌های مختلف مورد استفاده قرار گیرد. در حقیقت هدف از به‌کارگیری غلظت‌های مختلف پاراکسون، یافتن غلظت مناسبی از آن بود که ضمن افزایش لازم در پاسخ به تحریک الکتریکی و افزایش ارتفاع تکانه‌ها موجب انقباض پایدار[3] عضله نشود که این امر با به‌کارگیری غلظت 0/1 میکرومولار امکان‌پذیر گردید؛ در حالی‌که غلظت‌های پایین‌تر در مدت زمان مناسب، افزایش لازم در ارتفاع تکانه‌ها را موجب نشدند و غلظت بالاتر سبب انقباض پایدار کامل یا نسبی گردیده و ارتفاع تکانه‌ها را به نحو نامطلوبی تحت تأثیر قرار می‌دادند. البته به‌کار بردن غلظت‌هایی که انقباض پایدار طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند و مطالعه اثرات اکسایم در آن شرایط نیز نتایج دیگری را به‌دست خواهد داد.

نتیجه‌گیری

پرالیدوکسایم به دلیل اثرات اثبات شده احیاء کنندگی آنزیمی، انتخاب مناسبی برای ارزیابی روش به‌کار برده شده جهت بررسی احیاء کننده‌های احتمالی آنزیم استیل‌کولین استراز مهار شده با انواع آنتی‌کولین استرازهای ارگانو فسفره بود (20-17). هنگامی که پرالیدوکسایم در غلظت‌های مختلف به تنهایی به کار برده شد، هیچگونه تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر عملکرد عضله (ارتفاع تکانه‌ها) از خود به جای نگذاشت.

نتایج به‌دست آمده از اثرات پرالیدوکسایم نشان می‌دهد که در غلظت‌های 100 و 300 میکرومولار در هر سه روش قبل، همزمان و بعد، اثرات ناشی از پاراکسون (0/1 میکرومولار) تقریباً به طور کامل مهار یا بازگردانده شده است؛ ولی در غلظت‌های پایین‌تر، این اثرات آنتی‌دوتی به‌صورت وابسته به غلظت، کمتر بود. به این ترتیب، پرالیدوکسایم احتمالاً با غلظت 1000 برابر یا بیشتر قادر خواهد بود، اثرات آنتی‌دوتی بسیار قابل قبولی را در برطرف کردن آثار نیکوتینی پاراکسون 0/1 میکرومولار ایجاد نماید. با مقایسه نتایج اثر مهاری پرالیدواکسایم در روش تجویز قبل و همزمان، به نظر می‌رسد این اثر علاوه بر این‌که وابسته به دوز می‌باشد وابسته به زمان نیز است؛ یعنی هر چه سریع‌تر پرالیدواکسایم اجازه مداخله یابد آثار پاراکسون را بهتر مهار می‌کند. با توجه به اینکه حداکثر پاسخ به پاراکسون در 20 دقیقه پس از به‌کارگیری آن بود و از طرفی حداقل زمان مهار توسط پرالیدوکسایم در کمترین غلظتش 10 دقیقه است، برای جلوگیری از حداکثر اثر

[1] Functional
[2] Set up
[3] Contracture

www.SID.ir

Archive of SID

پاراکسون، بایستی پرالیدوکسایم قبل یا بلافاصله پس از پاراکسون به محیط اضافه شود.

در مجموع نتایج آزمایش‌ها نشان می‌دهد که مطالعه اثرات ارگانوفسفره‌ها و آنتی‌دوت‌های آنها (اکسایم‌ها) با استفاده از روش به‌کار گرفته شده به خوبی قابل انجام است و پرالیدوکسایم صرف نظر از زمان تجویز آن، قابلیت خوبی در بازگرداندن یا مهار اثرات پاراکسون از خود بروز داد.

References

1. Peter JV, Cherian M. Review of insecticides. Anaesth Intensive Care 2000; 28:11-21.
2. Loke WK, Sim MK, Go ML. O-Substituted derivatives of pralidoxime: muscarinic properties and protection against soman effects in rats. Eur J Pharma 2002; 442: 279-87
3. Moore DH. Long term health effects of low dose exposure to nerve agent. J Physiol 1998; 92: 325- 8.
4. Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning: Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. J Physiol 1998; 92: 375-8.
5. Kassa J, Fusek J. The influence of anticholinergic drug selection on the efficacy of antidotal treatment of soman-poisoned rats. Toxicol 2000; 154: 67-73.
6. Santos RP, Cavaliere MJ, Puga FR, et al. Protective Effect of Early and Late Administration of Pralidoxime against Organophosphate Muscle Necrosis. Ecotoxicol Environ Saf 2002; 53: 48-51.
7. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, et al. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 107: 140-8.
8. Luo C, Leader H, Radic Z, et al. Two possible orientations of the HI-6 molecule in the reactivation of organophosphate-inhibited acetylcholinesterase. Biochem Pharmacol 2003; 66: 387-92.
9. Johnson MK, Glynn P. Neuropathy target esterase (NTE) and organophosphorus-induced delayed polyneuropathy (OPIDP): recent advances. Toxicol Lett 1995; 82-83: 459-63.
10. Ginsborg Bl, Warriner J. The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. Br J Pharmacol Chemother 1960; 15: 410-1.
11. Poorheidari G. Potassium channel blockers: purification, pharmacological characterisation andeffects on learning and memory. A Thesis for the degree of Doctor of Philosophy at the University of Strathclyde 1996; pp:43-50.
12. Barril J, Tormo N, az-Alejo N, et al. Organophosphorus inhibition and heat inactivation kinetics of particulate and soluble forms of peripheral nerve neuropathy target esterase. J Biochem Toxicol 1995; 10: 211-8.
13. Ray R, Boucher LJ, Broomfield CA, et al. Specific soman-hydrolyzing enzyme activity in a lonal neuronal cell culture. Biochem Biophys Acta - General Subjects 1988; 967: 373-81.
14. Cowan FM, Broomfield CA, Lenz DE, et al. Protective action of the serine protease inhibitor N-tosyl-L-lysine chloromethyl ketone (TLCK) against acute soman poisoning. J Appl Toxicol 2001; 21: 293-6.
15. Lallement G, Demoncheaux JP, Foquin A, et al. Subchronic administration of pyridostigmine or huperzine to primates: compared efficacy against soman toxicity. Drug Chem Toxicol 2002; 25: 309- 20.
16. Thompson HM. Esterases as markers of exposure to organophosphates and carbamates. Ecotoxicology 1999; 8: 369-384.
17. Johnson S, Peter JV, Thomas K, et al. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of rganophosphorus poisoning. J Assoc Physicians India 1998; 46(5): 493-4.
18. Patial RK, Kapoor D. Pralidoxime for reducing nicotinic cholinergic morbidity in organophosphate poisoning. J Assoc Physicians India 1998; 46: 668.
19. Zheng G, Song S, Li M. Comparison on effects between concentrated-dose and non-concentrated- dose pralidoxime chloride on respiratory muscle paralysis in acute organophosphorus pesticide poisoning. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2000; 39: 655-7.
20. Jeevarathinam K, Ghosh AK, Srinivasan A, et al. Pharmacokinetics of pralidoxime chloride and its correlation to therapeutic efficacy against diisopropyl fluorophosphate intoxication in rats. Pharmazie 1988; 43: 114-5.

www.SID.ir