Archive of SID

دانشور
پزشکی

نقش مهار همزمان آنزیم‌های سازنده نیتریک اکسید و پروستاگلاندین‌ها در تعدیل پاسخدهی گیرنده‌های آلفا- یک آدرنرژیک عروق زانوی موش صحرایی به فنیل‌افرین در التهاب مزمن

نویسندگان: دکتر اکبر پژهان[1]،دکتر سهراب‌حاجی‌زاده*[2]، دکتر علی‌خوش‌باطن[3] و دکتر یعقوب فتح‌اللهی[4]

۱. استادیار دانشکده علوم پزشکی سبزوار
۲. دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
۳. استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۴. دانشیار دانشگاه تربیت مدرس تهران

* نویسنده مسئول: Email: hajizads@modares.ac.ir

دوماهنامه علمی – پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال دوازدهم – شماره ۵۷
تیر ۱۳۸۴

تاریخ وصول: ۸۲/۲/۷
تاریخ پذیرش: ۸۳/۳/۲۴

چکیده

مقدمه: نقش مهار همزمان تولید نیتریک اکسید و پروستاگلاندین‌ها درتعدیل پاسخدهی گیرنده‌های آلفا - یک آدرنرژیک عروق زانوی موش صحرایی به فنیل‌افرین در التهاب مزمن بررسی شد.

روش: التهاب مفصل با تزریق ماده Freund's Complete Adjuvant (FCA) به داخل حفره مفصلی زانوی راست ایجاد گشته و آزمایش‌ها روی مفصل زانوی راست و چپ به مدت ۲۸ روز پس از القای التهاب انجام شد. اندازه‌گیری جریان خون مفاصل آشکار شده به کمک یک دستگاه جریان سنج لیزری داپلری انجام گرفت.

نتایج: تزریق FCA باعث افزایش معنادار قطر زانوی راست و چپ در مقایسه با قطر قبل از تزریق شد. کاربرد موضعی فنیل‌افرین آگونیست گیرنده‌های آلفا- یک آدرنرژیک (10^{-11} تا 10^{-7} مول) در موش‌های نرمال یک پاسخ انقباضی وابسته به غلظت را در عروق مفصل زانو ایجاد کرد. در گروه ملتهب، این پاسخ انقباضی در زانوی چپ به مدت ۱۴ روز کاهش یافت، ولی اثر معناداری روی پاسخ زانوی راست نداشت. بعد از درمان همزمان با ایندومتاسین (روزانه i.p mg/kg ۳) و آمینوگوانیدین (روزانه i.p mg /kg ۱۲۰) در روزهای ۳ تا ۱۴ پس از تزریق FCA، پاسخ انقباض عروقی به فنیل‌افرین در زانوی چپ افزایش یافت و به‌طور کامل به حد کنترل برگشت، ولی این درمان هیچ اثر معناداری روی پاسخ زانوی راست نداشت. این داده‌ها پیشنهاد می‌کنند که نیتریک اکسید و پروستاگلاندین‌ها احتمالاً در تعدیل پاسخ‌های انقباض عروقی گیرنده‌های آلفا- یک آدرنرژیک به فنیل‌افرین نقش دارند.

واژه‌های کلیدی: نیتریک اکسید، پروستاگلاندین، مفصل زانو، التهاب مزمن، آلفا - یک آدرنرژیک جریان خون

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

تغییر مکانیسم‌های طبیعی تنظیم‌کننده جریان خون در بیماری التهابی مفصلی می‌تواند با هومئوستاز مفصلی تداخل کرده، در ایجاد تغییرات دژانراتیو دخیل باشد. بیماری التهابی از قبیل رماتیسم مفصلی، با افزایش جریان خون در مفصل مورد نظر همراه است، ولی مکانیسم‌های مسئول آن چندان شناخته نشده‌اند. گزارش شده که در مدل‌های تجربی رماتیسم مفصلی در خرگوش، کاهش پاسخدهی گیرنده‌های آلفا-یک آدرنرژیک به نورآدرنالین و فنیل‌افرین وجود دارد [۱]. و همچنین کاهش در پاسخ انقباضی عروق خونی مفصل به تحریک الکتریکی عصب مفصلی در مقایسه با حیوانات نرمال دیده می‌شود [۲]. در مدل التهاب مزمن که با تزریق ادجوانت کامل فروند (FCA) Freunds Complete Adjuvant به زانوی موش‌های صحرایی ایجاد شده بود، پاسخ انقباض عروقی به تحریک الکتریکی عصب سمپاتیک نیز کاهش یافت [۳].

از طرفی می‌دانیم که پروستاگلاندین‌ها، واسطه‌های اتوکرین منحصر به فردی هستند که توسط آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) در مسیر متابولیسم اسید آراشیدونیک تولید می‌شوند و در بسیاری از وقایع فیزیولوژیک و پاتولوژیک دخیل هستند [۴]. نشان داده شده که عروق‌خونی در گونه‌های مختلف دارای قابلیت سنتزپروستاگلاندین‌ها هستند [۵]. این عوامل، مقاومت عروقی را تغییر داده، باعث تعدیل آثار سیستم آدرنرژیک روی عروق خونی در آزمایشگاه می‌شوند [۶]. محققین با استفاده از کلیرانس X_e ^{133} نشان داده‌اند که پروستاگلاندین‌های $E_1,E_2,F_2\alpha$ اگر به‌طور اگزوژن به‌کار روند، باعث گشادی عروق خونی مفصل زانوی سگ می‌شوند [۷]. همچنین مشخص شده که مایع سینویال استخراج شده از مفاصل ملتهب، حاوی مقادیر بالایی از پروستاگلاندین‌ها است [۸]. پروستاگلاندین‌ها به‌ویژه PGE_2 واسطه‌های مهم چربی هستند که به مقدار بسیار بالا در بافت‌های التهابی، مثل سینویوم رماتیسمی تولید می‌شوند و تا حد زیادی پذیرفته شده است که این مواد در تخریب غضروف و استخوان مجاور مفصل در بیماری رماتیسم مفصلی نقش دارند [۹]. کاربرد مهارگران آنزیم COX (داروهای غیراستروییدی ضدالتهابی) در درمان بیماری رماتیسم مفصلی یک روش درمانی کلی است [۱۰].

در سال‌های اخیر مشخص شده که تولید نیتریک اکسید (NO) توسط اندوتلیوم عروق و ماکروفاژها، نقشی مهم در فرایندهای‌فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارد [۱۱] در مفصل، نیتریک اکسید توسط کندروسیت‌ها، سینویوسیت‌ها و استئوبلاست‌ها تولید شده، با داشتن ویژگی‌های پیش و پس التهابی، نقش مهمی در واکنش‌های التهابی ایفا می‌کند [۱۲و۱۳]. NO توسط یک گروه از آنزیم‌ها به نام NO سنتازها (NOSs) از اسید آمینه L – آرژنین تولید می‌شود. در سلول‌های اندوتلیال عروقی، در پاسخ به محرک‌های شیمیایی و فیزیکی NO توسط آنزیم (eNOS) یا NO سنتاز اندوتلیالی عروق ساخته شده، باعث حفظ یک تون عروقی می‌شود که این تون عروقی برای تنظیم جریان خون و فشار خون مورد نیازاست [۱۴]. در سیستم عصبی، NO توسط ایزوفرم نرونی NO سنتاز (nNOS) ساخته شده، مشابه یک نروترانسمیتر عمل می‌کند [۱۵]. علاوه بر این در ماکروفاژهای فعال شده، سلول‌های سینویوسیت وکندروسیت‌ها یک ایزوفرم سومی از NO سنتاز به‌نام NO سنتاز القاپذیر (iNOS) وجود دارد که در اثر واکنش‌های ایمونولوژیک القا می‌شود [۱۲و۱۳]. این فرم NOS غیروابسته به کلسیم بوده، هرگاه ژن آن بیان شود مقادیر بسیار زیادی از NO را تولید می‌کند که ممکن است در مکانیسم‌های دفاعی میزبان و مکانیسم‌های تنظیم‌کننده ایمونولوژیک سهیم باشد [۱۲و۱۴]. نشان داده شده که در مدل‌های تجربی، آرتریت ایجاد شده در موش‌های صحرایی توسط تزریق قطعات دیواره سلولی استرپتوکوک‌ها، بیان ژن آنزیم iNOS افزایش می‌یابد و کاربرد L - NMMA (یک مهارگر عمومی آنزیم NO سنتاز) به‌طور شدید، التهاب مفصل و تخریب غضروف مفصلی را کاهش می‌دهد. همچنین نشان داده

www.SID.ir

Archive of SID

شده که مقدار ماده ۳- نیتروتیروزین که در اثر تخریب اکسیداتیو بافتی توسط NO به‌وجود می‌آید، در سرم خون مایع سینویال بیماران دارای رماتیسم مفصلی افزایش می‌یابد [۱۶]. Ialenti و همکارانش گزارش کرده‌اند که NO اندوژن در محل بافت دارای التهاب حاد رها شده است و باعث تعدیل تشکیل ادم بافت می‌شود [۱۷]. علاوه بر مطالعات گذشته که نقش NO یا پروستاگلاندین‌ها را به تنهایی در تنظیم جریان خون ذکر کرده‌اند، همچنین گزارش‌های متعدد دیگری وجود دارد که این ترکیبات به‌طور سینرژیست باعث تنظیم بسیاری از وقایع فیزیولوژیک از قبیل تنظیم جریان خون پوست در خرگوش‌ها [۱۸] و تنظیم تون شریان آئورت در موش‌های حامله می‌شوند [۱۹]. تداخل بین آنزیم‌های NOS و COX باعث ایجاد اریتم و افزایش جریان خون پوست انسان در پاسخ به تابش اشعه UV می‌شود [۲۰]. پروستاسیکلین اگزوژن در حضور اندوتلیوم می‌تواند باعث گشاد شدن شریان‌های کرونری خوکچه شود. از طرفی، هموگلوبین می‌تواند این پاسخ را مهار کند. بنابراین نیتریک‌اکسید در پاسخ مربوط به پروستاسیکلین دخیل است [۲۱]. همچنین گزارش شده است که NO می‌تواند باعث القای تولید پروستاگلاندین‌ها در اندام خلفی موش‌های صحرایی شود و مهارگران آنزیم NO سنتاز باعث کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها و IL-1 در مفاصل ملتهب می‌شوند [۱۳].

حضور گیرنده‌های آلفا-یک آدرنرژیک درعضله صاف عروقی در بسیاری از گونه‌ها در in vivo به اثبات رسیده است [۲۲و۲۳و۲۴] . همچنین گزارش شده که پاسخ‌های عروقی به نورآدرنالین رها شده از انتهای اعصاب ممکن است غالباً توسط گیرنده‌های آلفا-یک آدرنرژیک میانجیگری شود [۲۵]. از طرفی نشان داده شده که در مفاصل زانویی که به‌طور حاد ملتهب شده است کاهش در پاسخدهی گیرنده‌های آلفا-یک آدرنرژیک وجود دارد [۱]. شاید بخشی از این پدیده به خاطر رهایی فاکتورهای گشادکننده عروقی از اندوتلیوم باشد [۲۶]. اگر چه گزارش گردیده که NO، نه پروستاگلاندین‌ها، در تعدیل تنظیم سمپاتیکی جریان خون در حالت التهاب حاد مفاصل ملتهب نقش دارند [۲و۹]. ولی ما هیچ‌گونه اطلاعاتی در مورد اثرهمزمان NO و پروستاگلاندین‌ها بر تنظیم جریان خون و میزان پاسخدهی گیرنده‌های آلفا- یک آدرنرژیک عروق مفصل زانو در حالت التهاب مزمن نداریم.

هدف مطالعه فعلی این است که مشخص کند پس از تزریق ماده FCA به یک پای موش صحرایی، آیا مهار همزمان NO و پروستاگلاندین‌ها می‌تواند پاسخ انقباض عروقی مفصل زانو به فنیل‌افرین (آگونیست گیرنده آلفا- یک آدرنرژیک) را در التهاب مزمن (۴ هفته) تحت تأثیر قرار دهد؟ همچنین اثر التهاب روی پاسخدهی عروق زانوی مخالف (کنترالاترال)نیز در این تحقیق بررسی شد.

مواد و روش‌ها

مواد: FCA، فنیل‌افرین (آگونیست گیرنده آلفا یک آدرنرژیک)، یوهمبین (آنتاگونیست گیرنده آلفا ـ دو آدرنرژیک)، ایندومتاسین (مهارگر عمومی آنزیم سیکلواکسیژناز) و آمینوگوانیدین (مهارگر آنزیم iNOS). همه این داروها از شرکت زیگما (Sigma) انگلیس و مواد اتر و اورتان از شرکت مرک (Merck) آلمان خریداری شده‌اند. همه این داروها، جز ایندومتاسین قبل از استفاده، در سرم فیزیولوژیکی حل شده، در رقت‌های مورد نظر تهیه می‌شدند. ایندومتاسین ابتدا در حجم اندکی از محلول بیکربنات سدیم حل و سپس توسط سرم فیزیولوژیکی رقیق می‌شد.

ایجاد التهاب مزمن: این آزمایش‌ها روی موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار (Wistar) در محدوده وزنی ۳۰۰- ۲۰۰ گرم انجام شد. التهاب مزمن زانو توسط تزریق داخل مفصلی ۰/۲ میلی‌لیتر ماده FCA به داخل فضای مفصل زانوی راست از قسمت جلویی زانو (تاندون پاتلار میانی) به وسیله یک سرنگ انسولینی

www.SID.ir

Archive of SID

ایجاد شد. قبل از تزریق FCA حیوانات به طریق استنشاق دی اتیل اتر (۹۹/۵ درصد) به‌طور ضعیف بیهوش می‌شدند.

اندازه‌گیری تغییرات قطر زانو: با استفاده از یک میکرومتر قطر میانی – جانبی، مفصل زانو را قبل از تزریق FCA یا حلال (نرمال سالین) اندازه می‌گرفتیم. حیوانات به دو گروه تقسیم شدند. در اولین گروه (گروه کنترل) تزریق نرمال سالین به داخل مفصل زانوی راست انجام شد. در گروه دوم (گروه ملتهب) ماده FCA به داخل مفصل زانوی راست تزریق شد. قطر مفاصل هر دو زانو در هر دو گروه در روزهای ۳و ۷ و ۱۴ و ۲۱و۲۸ پس از تزریق سالین یا FCA اندازه‌گیری و با مقادیر قبل از تزریق در روز صفر مقایسه شد.

اندازه‌گیری تغییرات جریان خون: در ابتدا، حیوانات را به طریق تزریق داخل صفاقی (i.P.) اورتان (۱/۵gr/kg) به‌طور عمیق بیهوش می‌کنیم. وقتی که حیوان هیچ پاسخ پس کشیدن را نسبت به اعمال محرک دردزا در اندام خلفی نشان نداد، یک تکه از پوست روی مفصل زانو را جدا می‌کنیم تا سطح قدامی ـ میانی مفصل زانو آشکار شود. از دستگاه جریان سنج لیزر داپلر (مدل MBF3D) شرکت مور اینسترومنت (Moor Instrument) انگلیس برای اندازه‌گیری تغییرات نسبی در جریان خون استفاده شد. آزمایش‌های قبلی، استفاده از این تکنیک را برای ارزیابی تغییرات جریان خون مفصل زانو در گربه و خرگوش و موش صحرایی تأیید کرده است. پروب به‌طور عمودی در بالای سطح آشکار شده قدامی ـ میانی کپسول زانو قرار می‌گیرد. آزمایش‌های قبلی نشان داده که تغییرات جریان خون سینویوم با به‌کار بردن پروب در این محل قابل بررسی است [۲۷]. در ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه جریان خون پایه ثبت می‌شود تا به یک حالت پایدار برسیم. بعد از آن، اثر پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین ثبت می‌شود. در فاصله بین آزمایش‌ها، محلول سرم فیزیولوژیک با دمای 37^{c} به‌طور مداوم روی سطح مفصل ریخته می‌شود تا بافت مرطوب بماند.

پاسخدهی عروق خونی مفصل زانوی راست و مفصل زانوی چپ به غلظت‌های‌مختلف (10^{-11} تا 10^{-7} مول) فنیل‌افرین، یک آگونیست انتخابی گیرنده آلفا یک آدرنرژیک در روزهای ۳ و ۷ و ۱۴و ۲۱و ۲۸ پس از تزریق اندازه‌گیری، و با پاسخ‌های حیوانات نرمال مقایسه شد. فنیل‌افرین به‌صورت موضعی (با حجم ۰/۱ میلی‌لیتر) بر روی سطح آشکار شده هر مفصل ریخته می‌شد.

تغییرات جریان خون به‌صورت درصد تغییرات نسبت به مقدار کنترل در لحظه قبل از کاربرد فنیل‌افرین بیان می‌شود. این محاسبه به کمک برنامه نرم‌افزاری مورسافت (Moor Soft) انجام شد. فنیل‌افرین ترکیبی است که عموماً به‌عنوان آگونیست گیرنده آلفا - یک آدرنرژیک شناخته شده است. به هر حال، این دارو قدرت انتخابی بسیار بالایی نسبت به گیرنده‌های آلفا یک و آلفا ـ دو ندارد و در غلظت‌های بالا فنیل‌افرین ممکن است روی گیرنده‌های آلفا - دو آدرنرژیک نیز آثار آگونیستی داشته باشد [۲۸]. برای بلوک کردن اثر آن بر گیرنده‌های آلفا دو یوهمبین (۰/۵ mg/kg i.p) که یک آنتاگونیست گیرنده آلفا - دو آدرنرژیک است حدود ۲۵ تا ۳۰ دقیقه قبل از کاربرد فنیل‌افرین تزریق می‌شد.

درمان با ایندومتاسین و آمینوگوانیدین: برای بررسی نقش پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکسید در تعدیل پاسخدهی عروق زانو در التهاب مزمن،از داروهای مهارکننده تولید آن‌ها استفاده شد. داروهای ایندومتاسین با غلظت mg/kgi.p. ۳ که بهترین غلظت بهبود بخشی در التهاب زانو است همزمان با آمینوگوانیدین (mg/kg i.p. ۱۲۰) روزانه و بلافاصله پس از تزریق FCA به‌کار برده شد. سپس مشابه با گروه کنترل و گروه ملتهب، در این گروه، تغییرات جریان خون نسبت به فنیل‌افرین در هر دو زانوی راست و چپ اندازه‌گیری شد.

www.SID.ir

Archive of SID

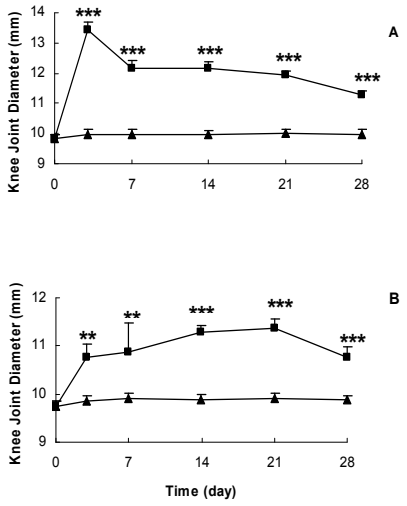
ثبت تغییرات فشار خون شریانی: شریان کاروتید چپ کانول گذاری شد تا بتوانیم به‌طور مداوم فشار خون را ثبت کنیم. کانول را به یک دستگاه پلی گراف وصل می‌کنیم تا تغییرات فشار خون را روی کاغذ مدرج ثبت کند. تغییرات فشار خون به‌صورت درصد تغییرات نسبت به مقدار فشار خون کنترل در لحظه قبل از تزریق فنیل‌افرین محاسبه شده است.

محاسبات آماری

با به‌کار بردن آزمون kolmogorov-smirnov goodnees of fit test مشاهده شد که داده‌های به دست آمده از این مطالعه دارای توزیع نرمال هستند. مقادیر در شکل‌ها به‌صورت Mean+S.E.M نمایش داده شده است. با به‌کار بردن آزمون ANOVA و سپس آزمون Least Significant Difference (LSD) مقدار اختلاف گروه‌ها محاسبه شده است. برای مقایسه تغییرات قطر زانو در روز صفر با روزهای بعد در یک گروه، از آزمون Paired t-test و در گروه‌های دیگر از2-way ANOVA و 3-way ANOVA استفاده شد و مقادیر با $p<0.05$ معنادار در نظر گرفته شده است.

نتایج

تغییرات قطر مفصل زانو: شکل (1A,B) نشان می‌دهد که تزریق نرمال سالین به زانوی راست باعث ایجاد تغییر معنادار در زانوی راست یا چپ نمی‌شود، ولی تزریق FCA به زانوی راست (1A) باعث افزایش معنادار در قطر زانوی راست و همچنین زانوی چپ (1B) در همه روزهای پس از تزریق می‌گردد. در گروه درمان شده با FCA (گروه ملتهب) در روز سوم پس از تزریق، قطر زانوی راست در مقایسه با قطر اولیه به ماکزیمم مقدار خود رسید (۰/۲۳ + ۳۰/۱ درصد) و سپس قطر به تدریج کاهش یافت، ولی به مقدار اولیه‌اش (قبل از تزریق) نرسید. برای همه روزها، قطر زانوی راست نسبت به قطر قبل از تزریق تفاوت معنادار داشت ($p<0.001$).



شکل ۱- تغییرات قطر زانوی مفصل در طول یک دوره ۲۸ روزه در گروه کنترل (▲) و گروه ملتهب القا شده با FCA (■) در زانوی راست (A) و زانوی چپ (Mean+S.E.M n=15) (B)). زمان صفر بیانگر قطر قبل از تزریق است. P<0.001 تفاوت با قطر قبل از تزریق در روز صفر (آزمون ANOVA و سپس LSD).

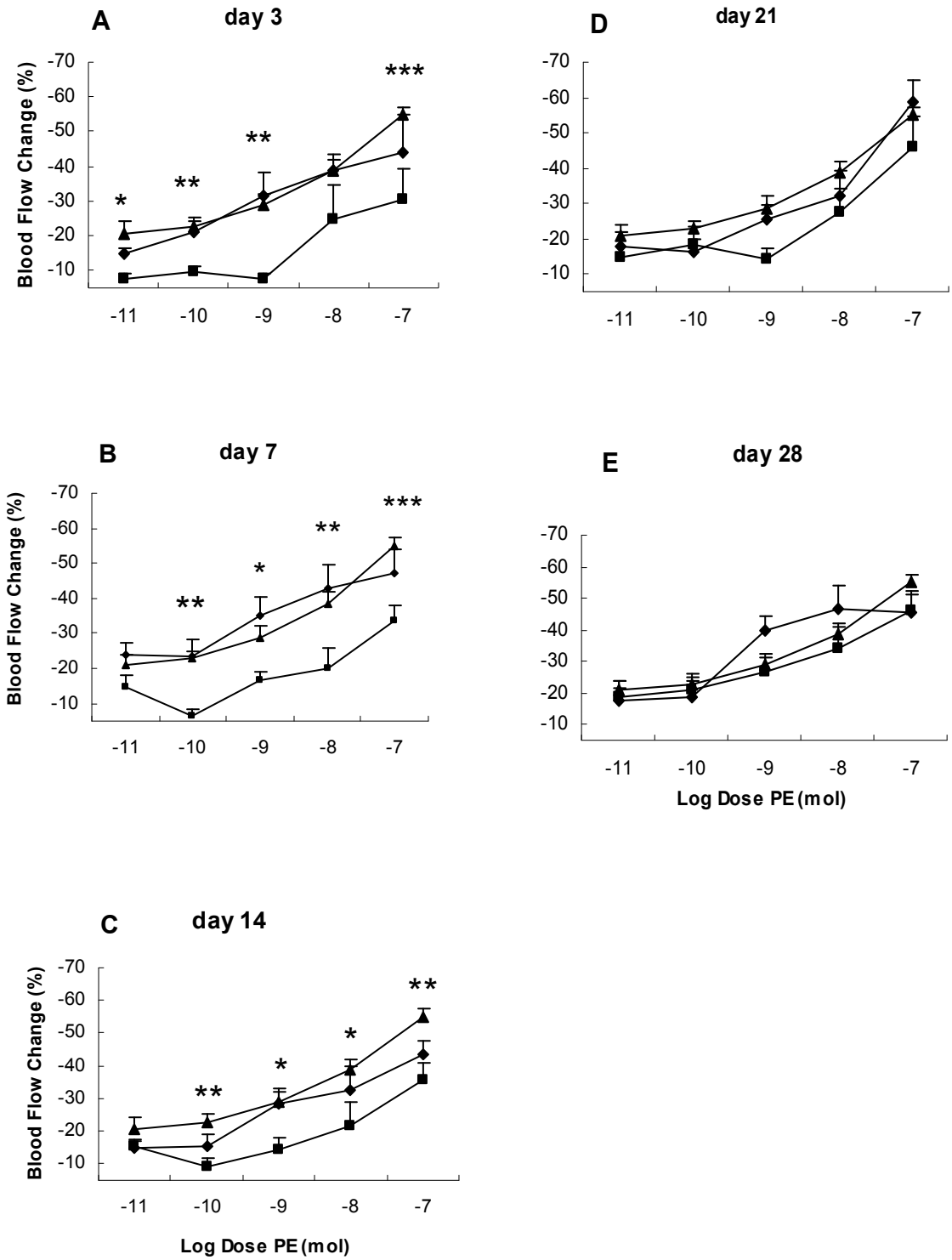
پس از تزریق FCA، قطر زانوی چپ نیز مقداری افزایش داشت و در روز ۲۱ به مقدار ماکزیمم رسید (۰/۱۷ + ۱۵/۴ درصد با $p<0.001$) و سپس کاهش یافت، ولی باز هم به مقدار قبل از تزریق نرسید.

پاسخ‌های انقباض عروقی به فنیل‌افرین: فنیل‌افرین باعث کاهش وابسته به غلظت در جریان خون عروق ریز مفصل‌زانو شد (شکل ۲). آثار انقباضی‌عروقی‌در روزهای ۳، ۷ و ۱۴ پس از تزریق FCA در زانوی چپ به‌طور معنادار کم‌تر از گروه کنترل است ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$). در روزهای ۲۱و۲۸ پس از تزریق FCA تفاوت معناداری بین گروه کنترل و گروه FCA دیده نمی‌شود. همان‌گونه که شکل ۲ نشان می‌دهد کاهش تغییرات در جریان خون ناشی از تزریق FCA در زانوی راست نیز تا حدودی دیده می‌شود، ولی این کاهش معنادار نیست.

ثبت تغییرات فشار خون شریانی: این امکان وجود دارد که جذب سریع فنیل‌افرین توسط مویرگ‌های بافت

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۲- درصد تغییرات در جریان خون سینویال در اثر کار برد موضعی فنیل‌افرین (PE) روی سطح آشکار شده مفصل زانو در گروه کنترل (▲)، گروه ملتهب (القا شده باFCA زانوی راست (♦) و زانوی چپ (■) در روزهای ۳و۷و۱۴و۲۱و۲۸ پس از تزریق FCA) Mean+S.E.M n=8-10).

تفاوت معنادار بین زانوی چپ با گروه کنترل $p<0.05$ *, $p<0.001$ ***, $p<0.01$ **تست NOVA و سپسLSD) دیده می‌شود. همچنین تفاوت معناداری بین زانوی راست ◇ و زانوی چپ □ در همان‌روز، ($p<0.05$ #, $p<0.01$ ##آزمون 2-way ANOVA و سپس LSD (دیده می‌شود.

www.SID.ir

Archive of SID

سینویال، منجر به ایجاد تغییرات سیستمیک در فشار خون شود. این پدیده به‌صورت ثبت همزمان تغییرات فشار خون شریانی در طول کاربرد داروی فنیل‌افرین بررسی شد. نتایج به‌دست آمده نشان داد که در طول کاربرد موضعی داروی فنیل‌افرین، هیچ تغییر معناداری در فشار خون شریانی دیده نمی‌شود.

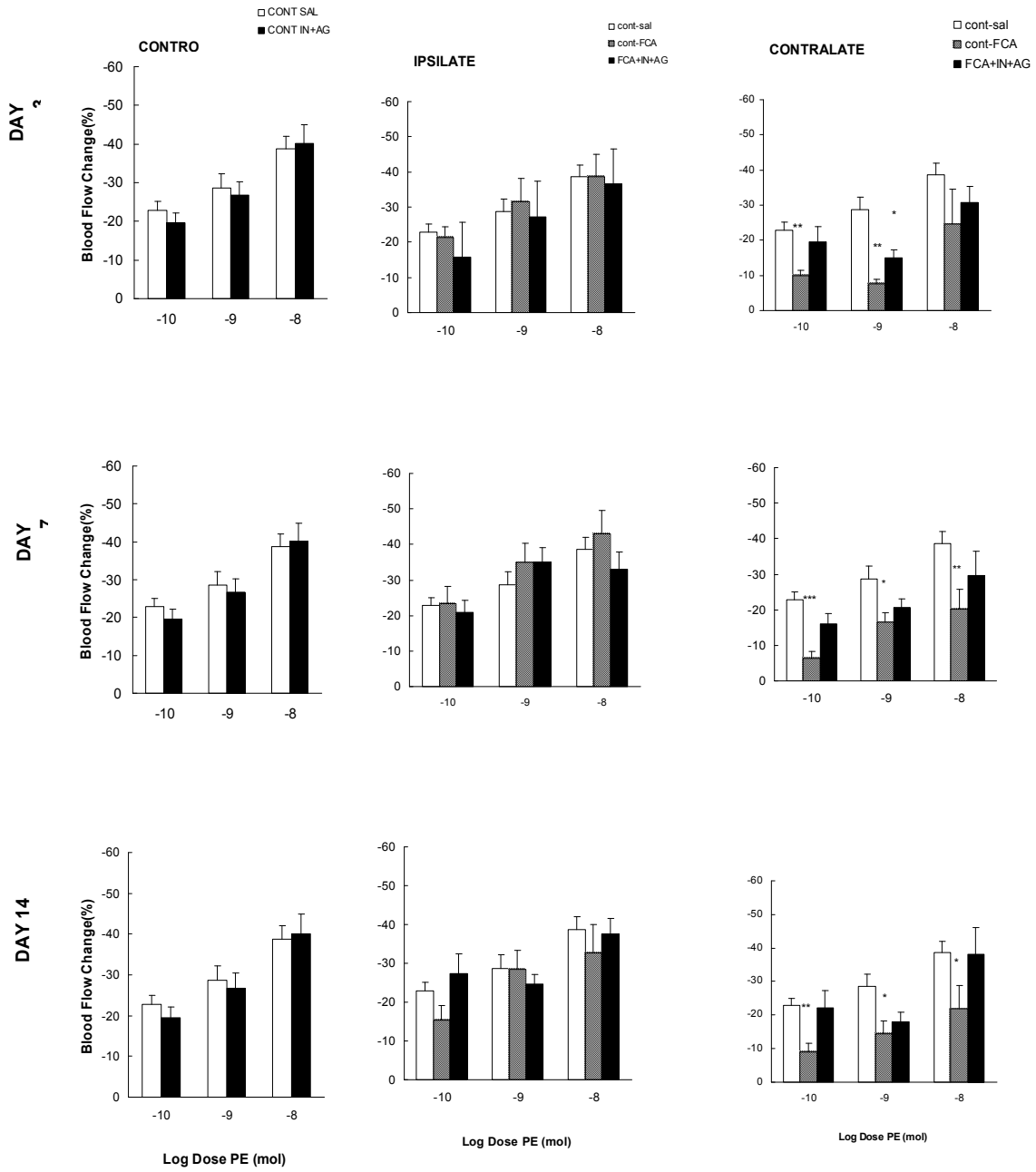
اثر ایندومتاسین و آمینوگوانیدین بر جریان خون: در شکل ۲ نشان داده شد که پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین در روزهای ۳و۷و۱۴ پس از تزریق FCA (گروه ملتهب) در زانوی چپ نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد. به منظور بررسی این‌که آیا تولید اضافی پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکسید در گروه ملتهب در این کاهش پاسخ انقباضی با واسطه گیرنده‌های آلفا یک سهیم است یا نه، درمان همزمان و روزانه با ایندومتاسین(.mg/kg.i.p ۳) و آمینوگوانیدین (.mg/kg i.p ۱۲۰) بلافاصله پس از تزریق FCAشروع شد و به مدت ۱۴ روز ادامه یافت. در روزهایی که اندازه‌گیری جریان خون انجام می‌شد تزریق ایندومتاسین و آمینوگوانیدین حدود ۶۰ تا ۹۰ دقیقه قبل از کار برد فنیل‌افرین انجام می‌شد. یوهمبین نیز با غلظت (۰/۵mg/kg.i.p) حدود ۲۵ تا ۳۰ دقیقه قبل از کار برد فنیل‌افرین تزریق شد. تزریق ایندومتاسین و آمینوگوانیدین به تنهایی در حیوانات گروه کنترل هیچ اثری بر پاسخدهی عروق خونی مفصل زانو به فنیل‌افرین نداشت، ولی همان‌گونه که شکل ۳ نشان می‌دهد در حیوانات گروه ملتهب، در روز سوم و هفتم و چهاردهم پس از کاربرد همزمان ایندومتاسین و آمینوگوانیدین، پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین در زانوی چپ افزایش یافته، به حد کنترل برگشت، ولی هیچ اثر معناداری بر پاسخ زانوی راست نداشت.

بحث

در مطالعات قبلی گزارش شده که تزریق FCA به داخل مفصل زانوی موش صحرایی باعث افزایش قابل ملاحظه قطر زانو شده، این پدیده به‌عنوان یک شاخص میزان پاسخ التهابی در نظر گرفته می‌شود [۳]. اگرچه گزارش شده که قطر زانوی چپ بعد از تزریق FCA تغییر نکرده یا تفاوتی با گروه کنترل (گروه سالین) نداشت، به هر حال مطالعه فعلی ما نشان می‌دهد که قطر زانوی چپ نیز مشابه زانوی راست، افزایش معناداری پیدا می‌کند. لذا زانوی چپ نمی‌تواند به‌عنوان یک کنترل داخلی به‌کار رود. مطالعات مشابه نشان داده‌اند که التهاب یک زانو می‌تواند از طریق مسیرهای نروژنیک باعث ایجاد سینویتیس متقارن [۲۹و۳۰] یا باعث افزایش میزان نروپپتیدهای پیش التهابی در مایع سینویال زانوی مخالف گردد[۳۱] که می‌تواند در تعدیل جریان خون پایه زانوی مخالف دخیل باشد. در این مطالعه دیده می‌شود که در حیوانات گروه کنترل، کاربرد فنیل‌افرین باعث ایجاد یک پاسخ انقباضی وابسته به غلظت می‌شود و این پاسخ به‌خاطر تغییرات فشار خون سیستمیک نیست، بلکه به خاطر اثر موضعی فنیل‌افرین است. پس از ایجاد التهاب با FCA کاهشی قابل ملاحظه و معنادار در پاسخ‌های انقباضی به فنیل‌افرین در زانوی چپ در روزهای ۳ تا ۱۴ دیده می‌شود. این کاهش در پاسخ انقباضی عروقی به فنیل‌افرین در زانوی چپ، شواهد بیش‌تری را فراهم می‌کند که مشابه پاسخ زانویی که به آن FCA تزریق شده، توسط فرایندهای التهابی تعدیل شده و بنابراین پای چپ، یک گروه کنترل داخلی قابل اطمینان نیست. یافته‌های ما نشان می‌دهد که در مدل التهاب با ادجونت در موش صحرایی، اثر التهاب روی پاسخدهی عروق زانوی چپ به فنیل‌افرین شدیدتر از زانوی راست است. دلیل این‌که چرا با وجود افزایش در قطر هر دو زانو،تغییر پاسخدهی گیرنده‌های آلفا-یک آدرنرژیک عروق زانو به فنیل‌افرین در زانوی چپ شدیدتر از زانوی راست است در حال حاضرمشخص نیست و نیازمند بررسی و مطالعه بیش‌تر است. البته چندین احتمال وجود دارد: یک احتمال این است که مکانیسم‌های تنظیم جریان خون زانو با مکانیسم‌های تنظیم نفوذپذیری عروق و تنظیم قطر زانو در التهاب تا حدودی با هم متفاوت هستند. به‌عنوان مثال، ایزوپروترنول که یک آگونیست گیرنده‌های بتا-

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۳- درصد تغییرات در جریان خون سینویال در پاسخ به کاربرد موضعی فنیل‌افرین. گروه سالین، گروه درمان شده با FCA و گروه درمان شده با ایندومتاسین + آمینوگوانیدین در زانوی راست و زانوی چپ در روزهای ۳(A)و۷(B)و۱۴(C) پس از تزریق FCA (Mean+SE n=8-10).

ایندومتاسین ۳mg/kg i.p و آمینوگوانیدین ۱۲۰mg/kg i.p حدود ۶۰ تا ۹۰ دقیقه قبل از اندازه‌گیری جریان خون تزریق شده است. در زانوی چپ تفاوت معناداری بین گروه ملتهب (القا شده با FCA) با گروه کنترل دیده می‌شود، ولی پس از درمان با ایندومتاسین + آمینوگوانیدین پاسخ کاملاً به حد کنترل برگشته است (*** p<0.05 * p<0.01 ** p<0.001) (آزمون 3-way ANVOA و سپس LSD).

www.SID.ir

Archive of SID

آدرنرژیک است باعث اتساع عروق زانو می‌شود، بدون این‌که اثر مهمی بر خروج پلاسما از عروق زانو داشته باشد [۳۲]. همچنین گزارش شده که ایندومتاسین باعث کاهش نفوذپذیری عروق مفصل زانوی موش صحرایی در مدل آرتریت با کلاژن می‌شود، ولی هیچ اثری بر جریان خون نسبی زانو ندارد [۳۳]. احتمال دیگر این است که نوع واکنش التهابی در دو زانو متفاوت است. پاسخ التهابی در زانوی اپسی‌لاترال (راست) اساساً از نوع ایمونولوژیک است، ولی در زانوی کنترالاترال (چپ) این پاسخ می‌تواند به طریق نرولوژیکی ایجاد شود [۳۴]. بدین‌ترتیب، آثار بعضی از مدیاتورها از قبیل ماده p(SP)، پپتید وابسته به ژن کلسیتونین (CGRP) و نروکینین ۱ (NK-1) در طول فرایند التهاب در دو زانو به‌طور متفاوتی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. به‌عنوان مثال یک هفته پس از تزریق FCA پاسخ به SP فقط در مفصل زانوی راست کاهش می‌یابد. از طرف دیگر یک تون کولینرژیک در عروق مفصل زانوی موش صحرایی گزارش شده است. پس از تزریق FCA پاسخدهی این عروق به استیل‌کولین در زانوی راست کاهش یافت، ولی اثری بر پاسخ زانوی چپ نداشت [۳۴و۳۵].

این گزارش‌ها شواهدی را فراهم می‌کند که یک کاهش پاسخدهی به مواد متسع‌کننده عروقی در عروق مفصل زانوی راست، در مقایسه با مفصل زانوی چپ وجود دارد. بنابراین، کاهش در پاسخ انقباضی گیرنده‌های آلفا – یک به فنیل‌افرین در زانوی چپ بیش‌تر از زانوی راست بروز می‌کند.

قبلاً نشان داده شده بود که در التهاب حاد و یا در منوآرتریت ایجاد شده با FCA [۳] در مفصل زانوی موش صحرایی، پاسخ انقباض عروقی سمپاتیکی کاهش می‌یابد. در هر دو بررسی، محققین پیشنهاد کرده‌اند همچنان که التهاب مزمن‌تر می‌گردد، یک کاهش در انتقال سمپاتیکی دیده می‌شود که به علت تخلیه نروترانسمیترها یا تغییر در محل گیرنده‌های پس سیناپسی و یا تخریب پایانه‌های فیبرهای سمپاتیکی است. احتمال دیگر این است که در طول التهاب مزمن، تولید بیش از حد مدیاتورهای شل‌کننده عروقی، مثل نیتریک اکسید، نروپپتیدها یا پروستاگلاندین‌ها باعث مخالفت با اثر انقباض عروقی سمپاتیکی شود [۳۶].

پروستاگلاندین‌ها ترکیباتی هستند که در بسیاری از پدیده‌های فیزیولوژیک نقش دارند [۴] و به‌طور عمده توسط سلول‌های اندوتلیال عروقی ساخته و رها می‌شوند و مقاومت عروقی را تغییر می‌دهند. همچنین باعث تعدیل آثار با واسطه سیستم آدرنرژیک روی عروق خونی در آزمایشگاه (invitro) می‌شوند [۶و۳۶]. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که اگر چه پروستاگلاندین‌ها نقش مهمی در تنظیم جریان خون پایه مفصل زانوی خرگوش در حالت کنترل و التهاب حاد دارند، ولی به نظر نمی‌رسد نقش مهمی در تعدیل پاسخ‌های انقباضی عروقی سمپاتیکی داشته باشند [۹].

در سال‌های اخیر همچنین گزارش شده که تولید نیتریک اکسید (NO) توسط اندوتلیوم عروق و ماکروفاژها نقش مهمی در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارد [۱۱]. نیتریک اکسیدی که توسط ایزوفرم نوع cNOS تولید می‌شود دارای اعمال مهمی از قبیل تنظیم فشار و جریان خون [۳۷]، مهار تجمع پلاکتی [۳۸]، تشکیل حافظه و تعدیل درد [۳۹و۱۵] هستند. وقتی ایزوفرم نوع القایی نیتریک اکسید ستتاز (iNOS) بیان شود مقدار بسیار زیادی NO تولید می‌کند که در واکنش‌های دفاعی و التهابی نقش دارد. تولید بیش از حد NO می‌تواند آثار سیتواستاتیک و سیتوتوکسیک در مقابل میکروب‌ها، سلول‌های توموری، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها داشته باشد [۴۰] از طرف دیگر، بعضی از تحقیقات‌نشان‌می‌دهد که‌یک‌تداخل بین پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکسید وجود دارد. این ترکیبات بسیاری از وقایع فیزیولوژیک و پاتولوژیک، از قبیل جریان خون پوست خرگوش و تون شریان آئورت در موش‌های صحرایی نرمال و حامله [۱۹] را به‌صورت سینرژیست تنظیم می‌کنند. تداخل بین آنزیم‌های NOS و COX باعث ایجاد اریتم و افزایش جریان خون پوست انسان در پاسخ به تابش اشعه UV می‌شود [۲۰]. کاربرد پروستاسیکلین اگزوژن باعث گشاد شدن شریان‌های کرونری در عروق کرونر دارای اندوتلیوم می‌شود و هموگلوبین می‌تواند

www.SID.ir

Archive of SID

این پاسخ را مهار کند. بنابراین، نیتریک اکسید می‌تواند در این پاسخ سهیم باشد [۲۱]. همچنین گزارش شده که نیتریک اکسید می‌تواند باعث القای تولید پروستاگلاندین‌ها در اندام خلفی موش‌های صحرایی شود و مهار گران آنزیم NOS تولید پروستاگلاندین‌ها و اینترلوکین ۱- را در مفاصل آرتریتیک کاهش می‌دهند [۱۳]. بر طبق این گزارش‌ها، ما نقش پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکسید را در تعدیل پاسخدهی گیرنده‌های آلفا – یک آدرنرژیک به فنیل‌افرین، از طریق مهار آنزیم‌های سازنده آن‌ها با به‌کار بردن همزمان ایندومتاسین و آمینوگوانیدین در موش‌های گروه ملتهب بررسی کردیم. نتایج نشان می‌دهد که درمان با ایندومتاسین و آمینوگوانیدین باعث افزایش انقباض گیرنده‌های آلفا ـ یک آدرنرژیک به فنیل‌افرین در روزهای ۳، ۷، ۱۴ شده، پاسخ را کاملاً به حد کنترل بر می‌گرداند.

مطالعه قبلی ما نشان داد که پس از کار برد ایندومتاسین، مهارگر عمومی آنزیم سیکلواکسیژناز با غلظت ۳mg/kg i.p که بهترین غلظت ایجادکننده بهبودی در مدل مونوآرتریت موش صحرایی است [۴۱] دیده شد که در روزهای ۳ و ۷ پس از القای التهاب، پاسخ انقباض عروقی به فنیل‌افرین در پای چپ به‌طور معنادار افزایش یافته، به مقدار کنترل اولیه برگشت، ولی تأثیری بر پاسخ‌های زانوی راست نداشت. همچنین در روز ۱۴ و ۲۱ و ۲۸ پس از القای التهاب کاربرد ایندومتاسین هیچ‌گونه تأثیر معناداری بر این پاسخ نداشت و در زانوی راست در تمام روزهای ۳ تا ۲۸ پس از القای التهاب، کاربرد ایندومتاسین تأثیری روی پاسخ‌های انقباض عروقی به فنیل‌افرین نداشت. اگرچه گزارش شده بود که در حالت التهاب حاد با کاراگنین در زانوی خرگوش، پروستاگلاندین‌ها نقشی در تعدیل پاسخ‌های انقباضی عروقی سمپاتیکی ندارند، ولی نتایج قبلی ما نشان داد که در التهاب مزمن احتمالاً این مواد در تعدیل پاسخ‌های انقباضی عروقی به فنیل‌افرین، لااقل در هفته اول نقش دارند [۴۲].

به هر حال، اثر مهار تولید پروستاگلاندین‌ها توسط ایندومتاسین به اندازه اثر مهار همزمان تولید پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکسید روی پاسخدهی گیرنده‌های آلفا – یک آدرنرژیک عروق زانو به فنیل‌افرین خیلی قوی نیست، چرا که نتایج ما نشان داد که علاوه به برگشت پاسخ عروق زانوی چپ در روزهای ۳ و ۷ به حد کنترل، کاربرد توأم ایندومتاسین و آمینوگوانیدین مهارگر آنزیم iNOS توانست در روز ۱۴ هم پاسخ را کاملاً به حد کنترل برگرداند. در التهاب مزمن دیده شده که مهار تولید نیتریک اکسید توسط L-NAME باعث تقویت پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین می‌شود [۴۳] زیرا گزارش شده که تولید نیتریک اکسید در بیماری‌های التهابی افزایش می‌یابد و این پدیده، نقش مهمی در فرایندهای التهابی دارد [۱۶]. بنابراین با توجه به تداخلات ذکر شده در مسیرهای ساخت پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکسید طبیعی است که اثر مهار همزمان تولید پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکسید دارای اثر قوی‌تر در مقایسه با اثر مهار تولید پروستاگلاندین‌ها به تنهایی می‌باشد.

نتیجه‌گیری

اطلاعات موجود پیشنهاد می‌کند که در طول دو هفته اول التهاب مزمن، پاسخ انقباضی گیرنده‌های آلفا ـ یک آدرنرژیک به فنیل‌افرین کاهش می‌یابد. پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکسید در تعدیل پاسخ فوق نقش دارند. کاربرد مهارگران آنزیم‌های سازنده آن‌ها می‌تواند باعث برگشت کامل پاسخ انقباضی گیرنده‌های آلفا ـ یک آدرنرژیک به فنیل‌افرین به حد کنترل گردد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی و همکاران محترم بخش فیزیولوژی دانشگاه تربیت مدرس که در انجام این پژوهش مساعدت کردند و همچنین از همکاران محترم بخش کامپیوتر دانشکده علوم پزشکی سبزوار که در تایپ این مقاله ما را یاری کرده‌اند صمیمانه سپاسگزار می‌کنیم.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Gray, E., and Ferrell, W.R.: Acute joint inflammation alters the adrenoceptor profile of synovial blood vessels in the knee joints of rabbits. Ann. Rheum. Dis. 51: 1129-1133, 1992.
2. Najafipour, H., and Ferrell, W.R.: Nitric oxide modulates sympathetic vasoconstriction and basal blood flow in normal and acutely inflamed rabbit kneejoints. Exp. Physiol. 78: 615-624, 1993.
3. McDougall, J. J., Karimian, S. M., and Ferrell, W. R.: Prolonged alteration of vasoconstrictor and vasodilator responses in rat knee joints by adjuvant monoarthritis. Exp. Physiol. 80: 349-357, 1995.
4. Campbell, W. B., and Halushka, P.V.: Lipid – derived autacoids. In pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by J.G. Hardman., L.E. Limbird., P.B. Molinoff., R.W. Ruddon. And A.G. Gilman. McGrawHill, NewYork. pp. 601-616, 1996.
5. Aiken, J.W.: Effects of Prostaglandin synthesis inhibitors on angiotensin tachyphylaxis in the isolated coeliac and mesentric arteries of the rabbit. Pol. J. Pharamcol. Pharm. 26: 217-227, 1974.
6. Smith, G.C.S., and McGrath, J.C.: Prostaglandin E2 and fetal oxygen tension synergistically inhibit response of isolated fetal rabbit ductus arteriosous to norepinephrine. J. Cardiovasc. Pharmacol. 17: 861-866, 1991
7. Dick, W.C., Grennan, D.M., and Zeitlin, I.J.: Studies on the relative effects of prostaglandins, bradykinin, 5-hydroxytryptamine and histamine on the synovial microcirculation in dogs. Br. J. Pharmacol. 56: 313-316, 1976.
8. Blackham, A., Farmer, J.B., Radziwonic, H., and Westwick, J.: The role of prostaglandins in rabbit monoarticular arthritis. Br. J. Pharmacol. 51:35-44, 1974.
9. Najafipour, H., and Ferrell, W.R.: Role of prostaglandins in regulation of blood flow and modulation of sympathetic vasoconstriction in normal and acutely inflamed rabbit knee joint. Exp. Physiol. 79: 93-101, 1994.
10. Abramson, S.B., Weissmann, G.: The mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum. 32: 1-9, 1989.
11. Moncada, S., Palmer, R. M. J. and Higgs, E.A.: Nitric oxide: physiology. Pathology and pharmacology. Pharmacol. Rev. 43: 109-142, 1991.
12. Grabowski, P.S., Macpherson, H. and Ralston, S.H.: Nitric oxide production in cell derived from the human joint.Br. J. Rheumatol. 35: 207-212, 1996.
13. Verissimo de Mello, S.B; Novaes, G.S; Laurindo, I. M. M; Muscara, M.N; de Barros Maciel, F. M and Cossermelli, W.: Nitric oxide synthase inhibitor influences prostaglandin and interleukin-1 production in experimental arthritic joints. Inflam. Res. 46: 72-77, 1997.
14. Moncada, S., Higgs, E.A. and Furchgott, R.F.: XIV. International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. Pharmacol. Rev. 49: 137-142, 1997.
15. Snyder, S.H. and Bredt, D.S.: Biological roles of nitric oxide. Scientific American. 266: 68-71, 1992.
16. Kaur, H. and Halliwell, B.: Evidence for nitric oxide-mediated oxidative damage in chronic inflammation: nitrotyrosine in serum and synovial fluid from rheumatoid patients. FEBS Lett. 350: 9-12, 1994.
17. Ialenti, A., Ianaro, A., Moncada, S. and Di Rosa, M.: Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide.Eroup. J. Pharmacol. 211: 177-182, 1992.
18. Warren, J.B.: Endotoxin-induced vasodilation in anaesthetized rat skin involves nitric oxide and prostaglandin synthesis. Br. J. Pharmacol. 106: 953-57, 1992.
19. Bobadilla, R.A; Hernands, D.H; Henkel, C.C and Hong, E.: Prostaglandin and nitric oxide interactions in rat aorta. Proc. West. Pharmacol. Soc. 41: 91-92, 1998.
20. Warren, J.B.: Nitric oxide and human skin blood flow response to acetylcholine and ultraviolet light. FASAEB. J. 8(2): 247-51, 1994.
21. Luscher, T.F; Boulanger, C.M; Yang, Z.; Noll, G. and Dohi, Y.: Interaction between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. Circulation. 87 [supple V]: V36-44, 1993.
22. Khoshbaten, A., and Ferrell, W.R.: Pre-and postjunctional -adrenoceptors in rabbit articular blood vessels. Med. J. Islam. Repub. Ir. 12: 153-157, 1998.
23. McDonald, A., Daly, C.J., Bulloch, J.M., and McGrath, J. C.: Contributions of α-1 adrenoceptors, α -2 adrenoceptors and P2x-Purinoceptors to neurotransmission in several rabbit isolated blood vessels: role of neural uptake and autofeedback. Br. J. Pharmacol. 105: 347-354, 1992
24. McGrath, J.C.: Evidence for more than one type of post – junctional alpha-adrenoceptor. Biochem. Pharmacol. 31: 467-484, 1982.
25. Yamaguchi, I., and Kopin, I.J.: Differential inhibition of α_1 and α_2 -adrenoceptor – mediated pressor responses in pithed rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 214: 278-281, 1980.
26. Eglem, C., Godfraind, T., and Miller, R. C.: Enhanced responsiveness of rat isolated aorta to clonidine after removal of the endothelial cells. Br. J. Pharmacol. 81: 16-18, 1984.
27. Karimian S. M., McDougall J.J. and Ferrell W.R. Neuropeptidergic and autonomic control of the vasculature of the rat knee joint revealed by lasar doppler perfusion imaging. Exp. Physiol., 80: 341-348, 1995.
28. Flavahan, N. A., and McGrath, J. C.: Demonstration of simultaneus alpha-1, alpha-2, beta-1 and beta-2, adrenoceptor – mediated effects of phenylephrine in the cardiovascular system of the pithed rat. Br. J. Pharmacol. 72: 585 p, 1981.
29. Kidd, B.L., Gibson, S.J., O'higgins, F., Mapp, P.I., Polak, J.M., Buckland-wright, J.C., and Blake, D.R.: A neurogenic mechanism for symmetrical arthritis. Lancet II: 1128-1130, 1989.
30. Kidd, B. L., Gruwys, D. C., Garrett, N. E., Mapp, P. L., Jolliffe, V.A. and Blake, D. R.: Neurogenic influences on contralateral responses during experimental rat monoarthritis. Brain Res. 688 (1-2): 72-76, 1995.
31. Bilevicuite, I., Lundeberg, T., Ekblom, A., and Theodorsson, E.: Bilateral changes of substance P, neurokinin A, Calcitonin gene – related peptide – and neuropeptide Y_Like immunoreactivity in rat knee joint synoviol fluid during acute monoarthritis. Neurosci. Lett. 153: 37-40, 1993.
32. Karimian, M and Ferrell, W. R. Plasma protein extravasation into rat knee joint induced by calcitonin gene related peptide. Neuroscience lett. 166: 39-42.1994
33. Andersson, S. E. Ekstrom, G. M.: Changes in vascular porosity and joint blood flow during development of collagen induced arthritis in the rat. Modulation by indomethacin and L-NAME. J. Rheumatol. 24: 2188-95, 1997.
34. McDougall, J. J., Elenko, R. D. V. and Bray, R. C.: Cholinergic vasoregulation in normal and adjuvant

www.SID.ir

Archive of SID

monoarthritic rat kne joints. J. Auton. Nerv. Sys. 72: 55-60, 1998.

35. Scott, D. T., Lam, F. Y., and Ferrell, W. R.: Acute joint inflammation-mechanisms and mediators. Gen. Pharmacol. 7: 1285-1296, 1994.

36. Jensen, T. J., and Nedergaard, O. A.: Prejunctional modulation by Prostaglandin E2 of noradrenaline release from sympathetic neurons in rabbit aorta. Pharmacol. Toxicol. 80(1): 18-23, 1997.

37. Furchgott R.F.: Studies on endothelium-dependent vasodilation and the endothelium -derived relaxing factor. Acta Physiologica Scandinava, 139: 257-270, 1990.

38. Moncada, S., Higgs, A. The L- arginine nitric oxide pathway.N. Engl.J.Med.329: 2002-2012, 1993.

39. Garthwite J.: Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. Trends in Neurosciences, 14: 60-67, 1991.

40. Hibbs J.B., Taintor R.R., Varrin Z. and Rachlin E.M.: Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. Biochem and Biophysic Res Com, 157:87-94, 1988.

41. Ekstrom, G., Szajewski, K., and Andersson, S. E.: Comparison of drug effects in collagen-induced arthritis and antigen-induced arthritis. Ann. Med. Intern. 148: 89p, 1997.

42. Pejhan, A; Hajizadeh, S; Khoshbaten, A and Fathollahi, Y.: The role of prostaglandins in controlling of the knee joint blood flow in chronic inflammation in rats. Ir. J. Physiol. Pharmacol., 5: 43-54, 2001.

43. Badavi, M., Khoshbaten, A., and Hajizadeh, S.: Decreased response of knee joint blood vessels to phenylephrine in chronic inflammation: involvement of nitric oxide. Exp. Physiol. 85(1): 49-55, 2000.

www.SID.ir