مطالعه اثرات پست كانديشنينگ ايسكميك و فارماكولوژيك ناشي ازمصرف ال- كارنيتين بر روي اندازه انفاركت متعاقب ايسكمی - پرفيوژن مجدد درقلب ايزوله

مسلم نجفی* [۱و۲]، عليرضا گرجانی[۱] و طاهره اعتراف اسكويي[۳]

[۱] دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكی تبريز، [۲] مركز تحقيقات نانوتكنولوژي دارويي دانشگاه علوم پزشكی تبريز، [۳] مركز تحقيقات كاربردي دارويي، دانشگاه علوم پزشكی تبريز

تاريخ دريافت: ۸۵/۸/۱۶ ، تاريخ پذيرش: ۸۶/۳/۹

Study of ischemic and pharmacologic postconditioning on infarct size in the ischemic reperfused isolated heart

Najafi M. [1,2 *], Garjani A. [1], Eteraf Oskouei T. [3]

[1] School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, [2] Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, [3] Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences

Received: 2006/11/6 , Accepted: 2007/5/30

Objectives: In this study, effects of ischemic postconditioning (IPC) and pharmacologic postconditioning (PPC) by using L-Carnitine (L-Car) on infarct size in the ischemic-reperfused isolated rat heart were investigated and compared. **Methods:** Male rats were divided in five groups (control, IPC, and three PPC groups treated by L-Car) and were anesthetized by sodium pentobarbital (50 mg/kg-ip). Heart was removed and quickly mounted on a Langendorff apparatus and perfused by a modified Krebs-Henseleit (K/H) solution that was previously equilibrated with 95% O_2–5% CO_2. The hearts were subjected to 30 min regional ischemia followed by 120 min reperfusion. In the control and IPC groups, the hearts were perfused by normal K/H solution at stabilization, 30 min regional ischemia and 120 min reperfusion, while PPC groups were perfused by 0.5, 2.5 and 5mM of L-Car enriched K/H solution 10 min before and after reperfusion. At the end of reperfusion, infarct size was determined by triphenyltetrazolium chloride method and computerized planimetry. **Results:** Infarct size was decreased significantly in both IPC and PPC groups versus control. In control group, infarct size was 46.3±2.9 %, however, IPC reduced it to 22.6±1.5 % ($p<0.001$). Application of 0.5, 2.5 and 5mM of Car-enriched K/H solution 10 min before and after reperfusion in the PPC groups, reduced the infarct size from control group value to 41.8±4.0 (not significant), 28.1±2.0 ($p<0.001$) and 25.4±3.9 % ($p<0.001$), respectively. Except the effects of 0.5 mM L-Car, there was no significant difference between IPC and PPC groups on infarct size reduction. **Conclusion:** Considering the results, it may be concluded that IPC and PPC (by L-Car) have protective effects against cardiac I/R injuries by reduction of infarct size.

Key words: *Postconditioning, L-Carnitine, Ischemia-Reperfusion, Infarct size, isolated heart.*

زمينه وهدف: در اين مطالعه ، اثرات پست كانديشنينگ ايسكميك (IPC) و پست كانديشنينگ فارماكولوژيك (PPC) ناشي ازمصرف ال-كارنيتين (L-Car) برروي اندازه انفاركت متعاقب ايسكمی- پرفيوژن مجدد (I/R) در قلب ايزوله بررسي و مقايسه شده اند. **روش ها:** موش هاي صحرايي نر دريكي از گروه هاي كنترل، IPC وسه گروه PPC تحت درمان با L-Car تقسيم شده وبعد از بيهوشي با پنتوباربيتال سديم (۵۰ ميليگرم بركيلوگرم)، قلب آنها بسرعت ايزوله گرديده وبا اتصال به دستگاه لانگندورف، با محلول كربس كاربوژن دار تغذيه شدند. گروه كنترل وIPC در طول زمان تثبيت و نيز۳۰ دقيقه ايسكمي ناحيه اي و۱۲۰ دقيقه پرفيوژن مجدد محلول كربس معمولي دريافت داشتند ولي به محلول كربس گروه هاي PPC از ده دقيقه قبل از شروع پرفيوژن مجدد تا ده دقيقه بعد از آن به ترتيب غلظت هاي ۰/۵ ، ۲/۵ و ۵ ميلي مول L-Car افزوده شد. پس از اتمام پرفيوژن مجدد، اندازه انفاركت با روش تري فنيل تترازوليوم كلرايد و پلانيمتري اندازه گيري شد. **يافته ها:** نتايج نشان دادكه IPC و PPC هر دو موجب كاهش معني دار در اندازه انفاركت درمقايسه با گروه كنترل مي گردند. اندازه انفاركت در گروه كنترل ۴۶/۳±۲/۹ درصد بود اما در گروه IPC به ۲۲/۶±۱/۵ ($p<0.001$) و درگروه هاي PPC تحت درمان با غلظت هاي ۰/۵ ، ۲/۵ و ۵ ميلي مول L-Car به ترتيب به۴۱/۸±۴/۰ ($p>0.05$) ، ۲۸/۱±۲/۰ ($p<0.001$) و۲۵/۴±۳/۹ درصد ($p<0.001$) كاهش يافتند. به جز در مورد غلظت ۰/۵ ميلي مول از L-Car، مقايسه كاهش درصد ناحيه انفاركته بين سايرگروه هاي PPC با يـــكديگر و همچنين با گروه IPC تفاوت آماري معني داري نشان نداد. **نتيجه گيري:** اين مطالعه، وجودتاثرات محافظتي IPC و L-Car به عنوان يك عامل PPC بر عليه آسيب هاي ايسكميك قلب باكاهش اندازه انفاركت در طي I/R را نشان داد.

واژه هاي كليدی: *پست كانديشنينگ، ال- كارنيتين، ايسكمی - پرفيوژن مجدد، اندازه انفاركت، قلب ايزوله.*

*نويسنده مسئول: دكتر مسلم نجفی، استاديار، دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكی تبريز، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۷۲۲۵۰، نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

**Corresponding Author: Moslem Najafi, Assistant Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 0411-3372250; Fax: 0411-3344798; E-mail: najafimoslem@yahoo.com*

۱- مقدمه

پست کانديشنينگ ايسکميك (Ischemic Postconditioning, IPC) پديده اي است که براي اولين بار در سال ۲۰۰۳ ميلادي توسط گروه تحقيقاتي Vinten-Johansen توصيف شده (۱) و درطي آن برقراري دوره هاي کوتاه مدت و گذراي ايسکمي قبل از شروع پرفيوژن مجدد طولاني مدت ، سلول هاي قلب را در مقابل آسيب هاي ناشي از آن محافظت مي کند (۷-۲). تاکنون ابعاد گوناگون اثرات و به ويژه مکانيسم هاي دقيق ايجاد اين پديده معلوم نشده است هرچند که فعال شدن مسير پيام رساني مختلفي مانند PI3K–Akt (Phosphatidylinositol-3 kinase-Akt)، فعال شدن پروتئين کينازهاي مختلف (۳)، باز شدن کانال هاي پتاسيمي وابسته بهATP ميتوکندري ها (۸) و افزايش آزاد شدن آدنوزين درون زاد از عوامل دخيل در اثرات محافظتي آن ذکر شده است (۹). برخي از مطالعات ، اثرات محافظتي IPC برروي آسيب هاي ناشي از ايسکمي- پرفيوژن مجدد (Ischemia-Reperfusion, I/R) را به صورت کاهش اندازه انفارکت نشان داده اند (۴) ولي ايجاد IPC در خرگوش هاي مبتلا به هيپر کلسترولمي و آترواسکلروز نتوانست اندازه انفارکت را کاهش دهد (۱۰).

مهم ترين نقش کارنيتين به عنوان يک ماده بيولوژيک طبيعي، تسهيل اکسيداسيون اسيدهاي چرب با زنجيره دراز براي توليد انرژي مورد نياز قلب و برخي از بافت هاي ديگر است (۱۱). کارنيتين به شکل ال-کارنيتين (L-Car) به عنوان يک فرآورده دارويي نيز کاربردهاي باليني متعددي دارد که تعدادي از آنها عبارتند از: اصلاح کمبود کارنيتين در بيماران دياليـــزي (درمان Post dialysis syndrome)، افزايش تحمل به ورزش در افراد مبتلا به آنژين صدري، اصلاح ضعف عضلاني و کندي رشد واختلال درمهارت هاي حرکتي کودکان و نوزادان نارس، درمان مسموميت با آنتراسيکلين ها و والپروات سديم و ... (۱۳-۱۲).

ايسکمي ميوکارد منجربه کاهش ذخاير کارنيتين قلب وبه دنبال آن تجمع متابوليت هاي سمي اسيدهاي چرب و مهار بتا اکسيداسيون آن ها و درنهايت کاهش ATP ميوکارد مي گردد. اين متابوليتهاي سمي اثرات مضر بر بازتوانی ميوکارد در طي پرفيوژن مجدد بر جاي مي گذارند. بعلاوه آن ها به علت ماهيت ليپوفيل خود موجب آسيب غشا و آنزيم هاي متصل به غشاء سيتوپلاسمي سلول قلبي گرديده و به دنبال تغيير سياليت (Fluidity) غشاء و يکپارچگي (Integrity) آن، انتقال يون ها را مختل مي کنند. پيکهاي ثانويه ليپيدي متعددي که درطي I/R توليد مي شوند منجر به فعال شدن پروتئين کينازها و در نتيجه نسخه برداري ژني وشروع فرآيند مرگ سلولی ميگردند (۱۱و۱۶-۱۴). تجويزL-Car با مکانيسم هايي که هنوز به خوبي شناخته نشده اند، موجب حفظ متابوليسم و عملکرد قلب در اين شرايط مي گردد (۱٤و۱۱).

از آنجايي که بر اساس اطلاعات موجود ، مطالعه اثرات پست کانديشنينگ فارماکولوژيك (Pharmacologic postconditioning, PPC) ناشي از مصرف L-Car بر روی آسيب هاي قلبي ناشی از I/R به ويژه اندازه انفارکت انجام نشده و همچنين مقايسه اي بين اثرات PPC وIPC بر روي اندازه انفارکت صورت نگرفته است، لذا اثرات آن ها بر روی اندازه انفارکت متعاقب I/R در قلب ايزوله موش صحرائی مورد بررسي و مقايسه قرار گرفت.

۲- مواد و روش ها

۲-۱ مواد

L-Car (شرکت سيگما)، پنتو باربيتال سديم (شرکت کلا بلژيك)، اوانس بلو و تري فنيل تترازوليوم کلرايد و مواد بکار رفته در تهيه محلول کربس شامل: کلريد سديم، بيکربنات سديم، کلريد پتاسيم، سولفات منيزيوم، پتاسيم دي هيدروژن فسفات، D -گلوکز و کلريد کلسيم (شرکت مرك).

۲-۲ حيوانات

موش هاي صحرايي نر آلبينو از نژاد Sprague Dawley با محدوده وزني ۳۳۰-۲۷۰ گرم در گروه هاي ٦ تايي در قفس هاي پلي اتيلني شفاف استاندارد در شرايط نوري ۱۲ ساعت روشنائي-تاريکي در دماي معمول آزمايشگاه (۳±۲۲ درجه سانتيگراد) نگهداري شدند وتا زمان انجام آزمايش آزادانه به آب وغذاي کافي دسترسي داشتند.

۲-۳ روش انجام مطالعه

موش هاي صحرايي به صورت تصادفي به ۵ گروه ٦ عددي (شامل گروه کنترل، گروه IPC وسه گروه تحت درمان با غلظتهاي مختلف L-Car به عنوان گروه هاي PPC تقسيم شده و بعد از بيهوشي با پنتو باربيتال سديم (۵۰mg/kg-ip), قلب آنها بسرعت ايزوله گرديد و پس از اتصال به دستگاه لانگندورف، جريان محلول کربس (pH=۷/۴) محتوي گاز کاربوژن (۹۵% اکسيژن و ۵% دی اکسيد کربن) با فشار ثابت و دماي ۳۷ درجه برقرار شد. محلول کربس بکار رفته در اين مطالعه محتوی مواد زير برحسب ميلی مول بر ليتر بود (۱۷): کلريد سديم (۱۱۸/۵)، بيکربنات سديم (۲۵)، کلريد کلسيم (۱/۷)، سولفات منيزيوم (۱/۲)، پتاسيم دي هيدروژن فسفات (۱/۲)، گلوکز (۱۲) و کلريد پتاسيم (۴/۸). براي ايجاد ايسکمي ناحيه ای (Regional ischemia)، يك نخ بخيه جراحي سيلك با اندازه ٦ صفر به دور شريان کرونر نزولي چپ قلب موقتا گره زده شد و پس از ۳۰ دقيقه ايسکمي، گره باز شده و به مدت ۱۲۰ دقيقه پرفيوژن مجدد انجام گرفت. درگروه IPC، در شروع پرفيوژن مجدد ابتدا به طور متناوب دو بار ايسکمی و پرفيوژن مجدد هر يك به مدت ۳۰ ثانيه برقرار شد و سپس پرفيوژن به مدت ۱۲۰ دقيقه ادامه يافت (۷). موش هاي صحرايي گروه کنترل وIPC در طول زمان تثبيت (Stabilization) و نيز۳۰ دقيقه ايسکمي ناحيه ای و۱۲۰ دقيقه پرفيوژن مجدد محلول

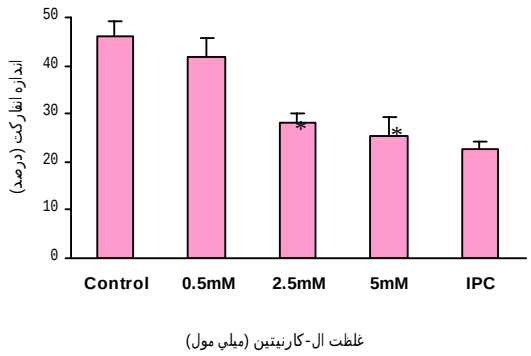
كربس معمولي دريافت داشته درحالي كه گروه هاي سه گانه PPC از ده دقيقه قبل از شروع پرفيوژن مجدد تا ده دقيقه بعد از آن (جمعا" به مدت بيست دقيقه) به ترتيب با محلول كربس حاوی غلظت هاي ۰/۵ ، ۲/۵ و ۵ ميلي مول L-Car تغذيه شدند و در ساير زمان ها محلول كربس معمولي دريافت نمودند. با اتمام پرفيوژن مجدد ، قلب موش هاي صحرايي با محلول ۱% Evans Blue رنگ آميزي شده و به چند قطعه بريده شدند و بلافاصله با محلول ۱ % تري فنيل تترازوليوم كلرايد مجاور شده و در فرمالين ثابت گرديدند. با اين رنگ آميزي، نواحي انفاركته بصورت رنگ پريده و نواحي غير انفاركته به رنگ قرمز آجري ديده ميشوند (۱۸). در نهايت اندازه و درصد نواحي انفاركته و حجم ناحيه در معرض خطر (Risk zone) كه معادل مجموع حجم ناحيه انفاركته وغير انفاركته تحت ايسكمي مي باشد با روش پلانيمتري و نرم افزارLand Calc (شركت آلدكس - انگلستان) اندازه گيري شد (۱۷).

۲-٤ تجزيه و تحليل آماری

كليه داده ها بصورت Mean±SEM بيان شده وتفاوت بين هر يك ازگروه های PPC (تحت درمان با L-Car) و گروه IPC با گروه كنترل با آزمون آماری Unpaired T-test و تفاوت بين گروه هاي سه گانه PPC با يكديگر با ANOVA يكطرفه (بـــا پس آزمون LSD) بررسي شدند. مقاديرp<0/05) معنی دار تلقی گرديد.

۳- نتايج

نتايج مربوط به اثرات IPC و هريك ازگروه های PPC بر روي حجم ناحيه در معرض خطر، حجم ناحيه انفاركته و درصد اندازه انفاركت در قلب ايزوله موش هاي صحرايي در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. همان گونه كه در جدول فوق و شكل شماره ۱ نيز ديده مي شود، IPC موجب كاهش كاملا معني دار در اندازه انفاركت در قلب ايزوله موش هاي صحرايي در مقايسه با گروه كنترل گرديده است. درصد ناحيه انفاركته درگروه كنترل ٤٦/۳±۲/۹ درصد بود اما در گروه IPC به ۲۲/٦±۱/۵ درصد كاهش يافت (p<0.001) .



شكل شماره ۱: مقايسه اثرات پست كانديشنينگ ايسكميك (IPC) و پست كانديشنينگ فارماكولوژيك ناشي ازمصرف غلظت هاي ۰/۵ ، ۲/۵ و ۵ ميلي مول ال- كارنيتين با گروه كنترل بر روي اندازه انفاركت متعاقب ۳۰ دقيقه ايسكمی و۱۲۰ دقيقه پرفيوژن مجدد درقلب ايزوله موش هاي صحرايي. داده ها بصورت Mean±SEM بيان شده اند. (تعداد موش در هر گروه =۶ رأس). * معادل p<0.001 در مقايسه با گروه كنترل.

همچنين نتايج اين مطالعه نشان داد كه PPC نـــاشي از افزودن L-Car به داخل محلول كربس در طي I/R موجب كاهش قابل توجه و كاملا معني دار در وسعت ناحيه انفاركته در قلب ايزوله موشهاي صحرايي گروه های تحت درمان در مقايسه با گروه كنـــــترل مي گردد. درصد ناحيه انفاركته در قلب هاي ايزوله شده اي كه به مدت بيست دقيقه غلظت هاي ۰/۵ ، ۲/۵ و ۵ ميلي مول L-Car را دريافت داشته بودند، به ترتيب به٤۱/۸±٤/۰ (p>0/05)، ۲۸/۱±۲/۰ (p<0/001) و ۲۵/٤±۳/۹ درصد (p<0/001) كاهش يافت. به جز در مورد غلظت ۰/۵ ميلي مول از L-Car، كاهش درصد ناحيه انفاركته بين ساير گروه هاي PPC با يكديگر و همچنين با گروه IPC تفاوت آماري معني داري نشان نداد (جدول شماره ۱). براي حصول اطمينان از يكنواختي القاي ايسكمي ناحيه ای، حجم ناحيه در معرض خطر آن ها نيز براي كليه گروه ها با يكديگر مقايسه گرديد كه در اين مورد هم تفاوت آماري معني داري مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ١: اثرات پست كانديشنينگ ايسكميك (IPC) و پست كانديشنينگ فارماكولوژيك (PPC) ناشي ازمصرف ٠/٥ ، ٢/٥ و ٥ ميلي مول ال- كارنيتين (L-Car) بر روي حجم ناحيه در معرض خطر (Risk zone volume) ، حجم ناحيه انفاركته (Infarcted volume) و درصد اندازه انفاركت (Infarct size) درقلب ايزوله موش هاي صحرايي متعاقب ٣٠ دقيقه ايسكمی و١٢٠ دقيقه پرفيوژن مجدد.

گروه ها'	تعداد موش ها	حجم ناحيه در معرض خطر $(mm)^3$	حجم ناحيه انفاركته $(mm)^3$	اندازه انفاركت (%)
Control	٦	٤٧٤/٩±٣٩/١	٢١٤/٨±١٧/٨	٤٦/٣±٢/٩
PPC (L-Car: ٠/٥ mM)	٦	٤٣٦/٤±٣٠/١	١٩٣/٢±٣٠/٤	٤١/٨±٤/٠
PPC (L-Car: ٢/٥ mM)	٦	٥٠٥/٧±٤٥/٨	١٢٩/٥± ٢٣/٩* †	٢٨/١±٢/٠ * †
PPC (L-Car: ٥ mM)	٦	٤٧٩/٢±٥١/١	١٤٠/٣± ٢٤/١* †	٢٥/٤±٣/٩ * †
IPC	٦	٤٩٨±٣٥/٣	١٢٣/٤± ١٩/٢* †	٢٢/٦±١/٥ * †

داده ها بصورت Mean±SEM بيان شده اند. * معادل $p<0/001$ در مقايسه با گروه كنترل. † معادل $p<0/01$ در مقايسه با گروه ٠/٥ ميلي مول L-Car .

۴- بحث

IPC پديده اي است كه درطي آن با ايجاد دوره هاي تكراري وكوتاه مدت ايسكمي قبل از شروع پرفيوژن مجدد طولاني مدت، سلول هاي قلب در مقابل آسيب هاي ناشي از آن محافظت مي گردند (٧-١). به علت نو بودن موضوع وعليرغم مطالعات زياد در سال هاي اخير، هنوز ابعاد گوناگون اثرات و مكانيسمهاي دقيق ايجاد اين پديده به خوبي مشخص نشده ولي فعال شدن مسير پيام رساني PI3K–Akt (Phosphatidylinositol-3 kinase-Akt) در قلب ايزوله موش صحرايي و خرگوش، مسير MEK-1/2 Erk (Mitogen-activated protein kinase kinase-Extracellular signal regulated kinase)، فعال شدن (Protein kinase G) PKG و (Protein kinase C) PKC، فسفريلاسيون كانال هاي پتاسيمي وابسته به ATP در ميتوكندري ها و باز شدن اين كانال ها (٨ و٤،٦)، افزايش آزاد شدن آدنوزين درون زاد (٩)، كاهش توليد راديكال هاي آزاد اكسيژن و در نتيجه مهار پراكسيداسيون چربيها، كاهش كلسيم داخل سلولي و داخل ميتوكندريائي (٤و٦)، توليد نيتريك اكساید و انسداد mitochondrial permeability transition pore از علل ايجاد كننده اين پديده ذكر شده اند (٤). همچنين IPC موجب بهبود عملكرد اندوتليوم و كاهش آپوپتوزيس (٤) و مهار نكروز به علت اثرات ضد التهابي و آنتي اكسيدانتي شده است (٤ و٦). مطالعات اوليه از مشترك بودن مسيرهاي پيام رساني آن با پديده ايسكميك پره كانديشنينگ نيز حكايت دارد (٦). برخي از مطالعات، اثرات محافظتي IPC برروي آسيب هاي ناشي از I/R را به صورت كاهش اندازه انفاركت در قلب خرگوش، سگ، موش صحرايي و سوري نشان داده اند (٤). Galagudza وهمكاران در سال ٢٠٠٤ نشان دادند كه IPC اثرات ضد آريتمي بر عليه فيبريلاسيون بطني و تاكيكاردي بطني در زمان پرفيوژن مجدد دارد (٢٠-١٩) اما به دلايل نامشخصي بر روي قلب ديابتيك تحت ايسكمي و پرفيوژن مجدد فاقد اثر محافظتي است (٢١). هرچند مطالعاتي بر روي اثرات ناشي از مصرف L-Car به عنوان يك عامل داروئي ايجاد كننده PPC بر روی آسيبهاي قلبي ناشی ازI/R به ويژه اندازه انفاركت انجام نشده و همچنين مقايسه اي بين اثرات PPC و IPC بر روي اندازه انفاركت صورت نگرفته است اما نتايج حاصل از اين مطالعه نشانگر كاهش كاملا معني دار در اندازه انفاركت قلب ايزوله موش هاي صحرايي گروه IPC درمقايسه با گروه كنترل بود ($p<0.001$). اين نتيجه با نتايج مطالعات قبلي به خوبي مطابقت دارد (٤). همچنين نتايج نشان داد كه PPC ناشي از L-Car (غلظتهاي ٢/٥ و ٥ ميلي مول) موجب كاهش قابل توجه در درصد اندازه انفاركت در قلب ايزوله موشهاي صحرايي گروه های تحت درمان مي شود ($p<0.001$). به جز در مورد غلظت ٠/٥ ميلي مول از L-Car، كاهش درصد ناحيه انفاركته بين سايرگروه هاي PPC با يكديگر وهمچنين با گروه IPC تفاوت آماري معني داري نشان نداد (جدول شماره ١).

در مطالعات حيواني، مصرف L-Car موجب كاهش اتلاف فسفات هاي پر انرژي بدن در طي دوره هاي ايسكمي و كاهش نكروز بافتي وحفظ عملكرد ميتوكندري ها و عملكرد مكانيكي و الكتروفيزيولوژيك قلب شده است (۲۲). پيشنهاد شده كه به دنبال ايسكمي ذخاير كارنيتين قلب كاهش يافته و تجمع متابوليت هاي سمي اسيدهاي چرب در قلب (از جمله Acyl-Carnitine , Acyl-CoA beta -hydroxy fatty acid intermediates) مشاهده مي شود. متابوليت هاي مذكور موجب آسيب غشا و آنزيم هاي متصل به آن شده و انتقال يون ها از غشا را مختل مي كنند. فعال شدن مسيرهاي پيام رسانی و پيكهاي ثانويه ليپيدي هم متعاقبا" منجر به فعال شدن پروتئين كينازها و در نتيجه نسخه برداري ژني و شروع فرآيند مرگ سلولی مي گردند (۱۶-۱۴ و ۱۱). Yamada وهمكاران نشان دادند كه مولكول هاي با زنجيره دراز آسيل كارنيتين در بافت هاي ايسكميك تجمع يافته وبه غشاي اجزاي داخل سيتوزول نظير رتيكولوم ساركوپلاسميك متصل مي شوند و اين امر منجر به افزايش غلظت يون هاي كلسيم و سديم داخل سلولي شده و متعاقبا اختلالات انقباضي و الكتروفيزيولوژيك ميوكارد بوجود مي آيد (۲۳). مصرف L-Car در شرايط I/R موجب حفظ متابوليسم و عملكرد قلب با مكانيسمهاي ناشناخته اي مي گردد. برخي از مكانيسم های پيشنهاد شده براي اين اثرات عبارتند از: افزايش اكسيداسيون گلوكز، برقراري و حفظ تعادل بين اكسيداسيون اسيدهاي چرب و گلوكز در قلب، كاهش اثرات سمي آسيل-كوآ با زنجيره طولاني و آسيل كارنيتين در ميوكارد، مهار اثرات مضر راديكالهاي آزاد اكسيژن كه در طي پرفيوژن مجدد آزاد مي گردند، مقاوم سازي سلول هاي قلبي در برابر آسيب هاي I/R (با تثبيت غشاي سلولهاي قلب). شايد مجموعه اي از مكانيسم هاي احتمالي فوق در ايجاد اثرات محافظت قلبي L-Car نقش داشته باشند (۲۴ و۱۱،۱۴).

۵- نتيجه گيری

نتايج حاصل از اين مطالعه وجود اثرات محافظتي IPC و PPC ناشي از مصرف L-Car بر عليه آسيب هاي ايسكميك قلب و كاهش اندازه انفاركت در طي I/R را نشان داد. كاهش اندازه انفاركت در گروه IPC و نيز با غلظت هاي ۲/۵ و ۵ ميلي مول بكار رفته از L-Car از نظر آماري معني دار بود ($p<0.001$). در اين مطالعه تفاوت آماري معني داري بين اثرات محافظتي IPC وPPC بر روي اندازه انفاركت مشاهده نشد و هر دو به يك ميزان موجب كاهش اندازه انفاركت در قلب ايزوله گرديدند. با انجام دادن آزمايش هاي بعدي ممكن است مكانيسم هاي احتمالي دخيل در اين اثرات محافظتي بهتر شناسائي گردند.

۶- تشكر وقدرداني

بدين وسيله از همكاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشكی تبريز در تأمين هزينه های مالی اجرای اين پژوهش سپاسگزاری می نمايد.

7- References:

1. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.P., Guyton R.A. and Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic post-conditioning during reperfusion, American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology, 2003, 285: H579–H588.
2. Gross R.E. and Gross G.J. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning, Cardiovascular Research, 2006, 70: 212 – 221.
3. Hausenloy J.D. and Yellon M.D. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning, Cardiovascular Research, 2006, 70: 240 – 253.
4. Gateau-Roesch O., Argaud L. and Ovize M. Mitochondrial permeability transition pore and postconditioning, Cardiovascular Research, 2006, 70: 264 – 273.
5. Kloner A.R. and Rezkalla H.S. Preconditioning, postconditioning and their application in clinical cardiology, Cardiovascular Research, 2006, 70: 297 – 307.
6. Tsang A., Hausenloy J.D. and Yellon M.D. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited, American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology, 2005, 289: H2-H7.
7. Gross J.G. and Auchampach A.H. Reperfusion injury: Does it exist? Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2007, 42: 12–18.
8. Zhao Z. and Vinten-Johansen J. Postconditioning: Reduction of reperfusion-induced injury, Cardiovascular Research, 2006, 70: 200 – 211.
9. Yang X.M., Philipp S., Downey J.M. and Cohen M.V. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation, Basic Research in Cardiology, 2005, 100: 57–63.
10. Iliodromitis K.E., Zoga A., Vrettou A., Andreadou I., Paraskevaidis A.I and Kaklamanis L. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits, Atherosclerosis, 2006, 188: 356–362.
11. Lango R., Smolenski R.T., Narkiewicz M., Suchorzewska J. and Lysiak-Szydlowska W. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass, Cardiovascular Research,2001, 51: 21–29.12. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Carnitine,

Pharmaceutical Press, London and Chicago, 2002, 1356.
13. Furlong H. J. Acetyl-L-Carnitine: Metabolism and applications in clinical practice, Alternative Medicine Review, 1996, 1: 85 –93.
14. Calvani M., Reda E. and Arrigoni-Martelli E. Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions, Basic Research in Cardiology, 2000, 95: 75-83.
15. Suleiman M.-S., Halestrap A.P. and Griffiths E.J. Mitochondria: a target for myocardial protection, Pharmacology & Therapeutics, 2001, 89: 29-46.
16. Morin D., Hauet T., Spedding M. and Tillement J.P. Mitochondria as target for antiischemic drugs, Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 49: 151–174.
17. Hausenloy J.D., Maddock L.H., Baxter F.G. and Yellon M.D. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning, Cardiovascular Research, 2002, 55: 534-543.
18. Zacharowski K., Blackburn B. and Thiemermann C. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, reduces myocardial infarct size and cardiac troponin T release in the rat, European Journal of Pharmacology, 2001, 418: 105-110.
19. Galagudza M., Kurapeev D., Minasian S., Valen G. and Vaage J. Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. European Journal of Cardiothoracic Surgery, 2004, 25: 1006–1010.
20. Kloner A.R., Dow J. and Bhandari A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion, Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2006, 11: 55–63.
21. Hausenloy J.D., Tsang A. and Yellon M.D. Postconditioning do not protect the diabetic heart, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2006, 40: 958.
22. Cui J., Das K .D., Bertelli A. and Tosaki A. Effects of L-carnitine and its derivatives on postischemic cardiac function, ventricular fibrillation and necrotic and apoptotic cardiomyocyte death in isolated rat hearts, Molecular and Cellular Biochemistry, 2003, 254: 227–234.
23. Yamada K.A., Kanter E.M. and Newatia A. Long-chain acylcarnitine induces Ca2+ efflux from the sarcoplasmic reticulum, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2000, 36: 14–21.
۲۴. نجفی مسلم، گرجانی علیرضا، بررسی اثر ال-کارنتین برروي اندازه انفارکت ناشی از ایسکمی- پرفیوژن مجدد درقلب ایزوله موش صحرائی، علوم داروئي (مجله دانشکده داروسازي تبریز)، انتشارات دانشگاه علوم پزشکي تبریز، ۱۳۸۳، بهار، ص ۵۲-۴۷.