

بررسی اثر آسپیرین بر چربیها و لیپوپروتئین های سرم خون خرگوش

دکتر سعید نظیفی*، دکتر مهدی صائب**، دکتر لادن عمادی***

چکیده مقاله

مقدمه. در زمینه نقش احتمالی آسپیرین در کاهش چربیهای خون و کاهش بروز انفارکتوسهای قلبی و مغزی تحقیقاتی صورت گرفته است. اما فرضیه های موجود چندان روشن و مشخص نیستند. با توجه به این که تاکنون تحقیق جامعی در زمینه اثرات آسپیرین بر چربیها و لیپوپروتئینهای سرم خون خرگوش (به عنوان مدل آزمایشگاهی برای تعمیم نتایج به انسان) صورت نگرفته است، تصمیم گرفته شد تا اثرات آسپیرین در دوزهای گوناگون بر غلظت چربیها و لیپوپروتئینهای سرم خون خرگوش بررسی شود.

روشها. ده قطعه خرگوش سالم نر ۸ ماهه، سویه هلندی و به رنگ سفید انتخاب شدند. ابتدا به عنوان گروه شاهد از خرگوشها خونگیری به عمل آمد. سپس آسپیرین در چهار دوز (۱۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میلیگرم در کیلوگرم وزن بدن) به خرگوشها خوراندند. هر دوز به مدت ۱۵ روز داده می شد و در روزهای ۷ و ۱۵ از خرگوشها خونگیری به عمل می آمد. فاصله زمانی بین تجویز دو دوز متوالی، یک ماه در نظر گرفته شد. بر روی سرمهای بدست آمده از گروههای مختلف آزمایش، کلسترول، تری گلیسرید، لیپیدتام، HDL-کلسترول، LDL-کلسترول، VLDL-کلسترول و آسپیرین اندازه گیری شد. برای پی بردن به اختلاف آماری معنی دار میان چربیها و لیپوپروتئینهای سرم در گروههای آزمایشی از آنالیز واریانس (ANOVA) و سپس آزمون دانکن در سطح $P < 0/05$ استفاده شد. برای پی بردن به این که تأثیر آسپیرین وابسته به دوز و زمان مصرف دارو بوده است یا خیر از آزمون آنالیز واریانس در داخل گروهها و بین گروهها استفاده شد. برای تعیین تغییرات مربوط به هر پارامتر و تأثیری که آسپیرین بر روی پارامتر داشته است از آنالیز رگرسیون چند متغیره استفاده شد.

نتایج. آسپیرین در دوزهای مختلف (۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میلیگرم در کیلوگرم وزن بدن) سبب کاهش معنی داری در غلظت کلسترول، تری گلیسرید، لیپید تام، HDL-کلسترول، LDL-کلسترول، VLDL-کلسترول گردید ($P < 0/001$). دوز ۱۰ میلیگرم آسپیرین در کیلوگرم وزن بدن هیچ گونه اثر معنی داری بر چربیها و لیپوپروتئینهای سرم خرگوش نداشت.

بحث. طول زمان مصرف آسپیرین، اثر معنی داری بر غلظت چربیها و لیپوپروتئینهای سرم خرگوش نداشت، اما دوزهای مختلف آسپیرین اثر معنی داری بر چربیها و لیپوپروتئینهای سرم خرگوش داشتند بطوری که با افزایش میزان آسپیرین، غلظت چربیها و لیپوپروتئینهای سرم خرگوش بیشتر کاهش می یافتند.

واژه های کلیدی. آسپیرین، کلسترول، تری گلیسرید، لیپیدتام، لیپوپروتئین، سرم خرگوش

مقدمه

ضایعات آترواسکلروتیک، توجه بیشتری به متابولیسم لیپیدها در دیواره عروق شده است (۱، ۲).

آسپیرین نام ژنریک اسیداستیل سالیسیلیک است و عضوی از گروه سالیسیلاتها به شمار می آید. آسپیرین دارای خواص ضد التهابی و ضد تب می باشد. با توجه به اثرات مفید این دارو و قیمت پایین آن، آسپیرین را به عنوان یک داروی ضد التهاب مناسب ارزیابی کرده اند (۳).

آسپیرین مهار کننده آنزیم سیکلواکسیژناز و سنتز پروستاگلندین هاست. افزون بر مهار سنتز پروستاگلندینها، آسپیرین با تغییر فعالیت فسفولیپاز A از سنتز اسید آراشیدونیک نیز جلوگیری کرده و به این ترتیب سنتز

از جمله عوامل مهم مرگ و میر در جوامع انسانی، بیماریهای قلبی-عروقی می باشند. از جمله این بیماریها، آترواسکلروز می باشد. آترواسکلروز در واقع یک تغییر مزمن در دیواره عروق می باشد که شامل سفت و سخت شدن، از دست دادن تونسیته و الاستیسیته و باریک شدن مجرای میانی رگ می باشد. این ضایعات از تغییرات استحالتهای عروقی افزایش تکثیر سلولی حاصل می شود. در این اختلال، مقطع داخلی رگ توسط پلاکهای خاصی موسوم به پلاکهای آترومی ضخیم می شود (آترواسکلروز). دیواره عروق یک بافت فعال متابولیک می باشد که نیاز مداوم به انرژی جهت حفظ انقباض عضلات صاف، عملکرد سلول اندوتلیال و ترمیم و جایگزینی قسمت های تغییر یافته دارد و از این لحاظ لیپیدها می توانند به عنوان سوخت مورد استفاده قرار گیرند. از سوی دیگر به علت وجود این ترکیبات در

* اسناد بخش کلینیکال یا تولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

** دانشیار بخش بیوشیمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

*** دانش آموزانه دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز

وزن بدن، تعداد آسپیرین لازم را در بوتله چینی ساییده، در مقدار مشخصی آب، به شکل سوسپانسیون درآورده و با استفاده از لوله IV و سرنگ به صورت لوله معدی، به خرگوشها خوراندند می‌شد. برای هر دوز، دارو به مدت ۱۵ روز داده می‌شد. در مورد هر چهار دوز به همین صورت، آسپیرین به خرگوشها خوراندند شد و برای هر دوز در روزهای ۷ و ۱۵ خونگیری به عمل آمد. در هر نوبت خونگیری از هر خرگوش، حداقل ۵ میلی‌لیتر خون گرفته می‌شد و پس از لخته شدن، سرم آنها جدا می‌گردید. برای اینکه غلظت آسپیرین سرم خرگوشها بعد از هر دوز به صفر برسد، بین دو دوز متوالی یک ماه فاصله در نظر گرفته می‌شد.

بر روی سرمهای بدست آمده در گروههای مختلف آزمایش، کلسترول به روش آنزیمی Abell-kendall/Levey Brodie (A-K) (۱)، تری‌گلیسرید به روش آنزیمی McGowan و همکاران (۸) و لیپید تام به روش کلری متری Zoilner و Kirsch (۹) اندازه‌گیری شدند. لیپوپروتئین‌ها با استفاده از ترکیبی از روش رسوبی و اولتراسانتیفوژ جدا و اندازه‌گیری شدند. HDL - کلسترول با روش رسوبی HDL اندازه‌گیری شد. در مرحله اول، معرف رسوب دهنده به سرم افزوده شد تا ترکیبات غیرلیپوپروتئینی HLD مجتمع شوند. سپس این ترکیبات با استفاده از سانتیفوژ به مدت ۵ دقیقه رسوب داده شدند. آنگاه کلسترول با روش آنزیمی اندازه‌گیری شد (۱). LDL - کلسترول از تفاوت میان کلسترول اندازه‌گیری شده در مایع رویی و کلسترول موجود در فراکسیون HDL محاسبه و بدست آمد (۱). VLDL - کلسترول براساس فرمول Friedwald و همکاران، از تقسیم تری‌گلیسرید بر عدد ۵ محاسبه گردید (۱۰). آسپیرین در سرم و به روش اسپکتروفتومتری با استفاده از نیترات فریک و اسیدنیتریک رقیق اندازه‌گیری شد (۱، ۳).

برای تجزیه آماری نتایج بدست آمده از این پژوهش از نرم‌افزار SPSS استفاده شد. برای پی بردن به اختلاف آماری معنی‌دار میان چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم در گروههای مختلف آزمایشی از آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده شد. برای دستیابی به این نکته که در مورد هر پارامتر، میانگینها با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌دار دارند از آزمون دانکن در سطح $P < 0.05$ استفاده شد. برای پی بردن به اینکه تأثیر آسپیرین وابسته به دوز و زمان مصرف دارو بوده است یا خیر از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) در داخل گروهها و بین گروهها استفاده شد. برای تعیین میزان تغییرات مربوط به هر پارامتر و تأثیری که آسپیرین بر روی آن پارامتر داشته است از آنالیز رگرسیون چند متغیره (Multiple regression analysis) استفاده شد (۱۱).

نتایج

نتایج بدست آمده از بررسی اثر آسپیرین بر روی چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خون خرگوش در جدولهای ۱ تا ۶ آمده است. در پایان هفته اول و دوم پس از خوراندن آسپیرین، بین گروه شاهد و

پروستاگلندین‌ها و لکوترین‌ها را مهار می‌کند. آسپیرین با مهار سنتز ترومبوکسان A₂ از تجمع پلاکتها نیز جلوگیری می‌کند (۳). در موش صحرائی تولید اریتروپوئین بوسیله آسپیرین کاهش می‌یابد (۳ و ۴). در رابطه با آثار دیگر آسپیرین در دامهای مختلف و انسان تحقیقاتی صورت گرفته است. در زمینه نقش احتمالی آسپیرین در کاهش چربیهای خون و کاهش بروز انفارکتوسهای قلبی و مغزی تحقیقاتی صورت گرفته است اما فرضیه‌های موجود چندان روشن و مشخص نیستند. Steer و همکاران بیان داشتند که آسپیرین با کاهش LDL - کلسترول به عنوان مکانیسمی برای محافظت در برابر آترواسکلروز به شمار می‌آید (۵). Larosa نشان داد که درمان با آسپیرین سبب کاهش میزان مرگ‌ومیر ناشی از نارساییهای عروق کرونر قلب می‌شود (۶). Gaur و همکاران نیز نشان دادند که در انسانهای درمان شده با مخلوطی از آسپیرین و پنتوکسی‌فیلین افزایش قابل توجهی در غلظت HDL - کلسترول سرم رخ می‌دهد و به این ترتیب در برابر بروز سکتته‌های قلبی نقش محافظتی دارد (۷). با توجه به اینکه تاکنون تحقیق جامعی در زمینه اثرات آسپیرین بر چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خون خرگوش (به عنوان مدل آزمایشگاهی برای تعمیم نتایج به انسان) صورت نگرفته است. تصمیم گرفته شد تا اثرات آسپیرین در دوزهای گوناگون بر غلظت چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خون خرگوش بررسی شود.

روشها

ده قطعه خرگوش سالم نر ۸ ماهه، سویه هلندی و به رنگ سفید از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی شیراز تهیه و در اتاقی به صورت آزاد و بدون استفاده از قفس نگهداری شدند. غذای آنها پلت، کاهو و هویج بود. برای تهیه پلت‌های غذایی، ابتدا مواد دانه‌ای را به صورت پودر نرم درآورده و پس از خمیر کردن به صورت پلت‌های کوچک خوراکی تهیه شدند. مصرف روزانه هر خرگوش ۱۰۰ تا ۱۵۰ گرم غذا و حدود ۸۰ میلی‌لیتر آب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود. درجه حرارت اتاق نگهداری خرگوشها در حدود ۲۰ درجه سانتیگراد تنظیم شد. حدود ۴ روز پس از انتقال خرگوشها به اتاق نگهداری، در حالت ناشتا از قلب آنها با احتیاط کامل خونگیری به عمل آمد و به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. خونها درون لوله‌های بدون ماده ضد انعقاد ریخته شد و پس از لخته شدن و سانتیفوژ در دوز ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه، سرم آنها جدا گردید. سرمها تا زمان انجام آزمایش در ۲۰- درجه سانتیگراد منجمد شدند. این آزمایش به روش خود کنترلی و بر روی همان ده قطعه خرگوش انجام شد. آسپیرین در چهار دوز (۱۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میلیگرم در کیلوگرم وزن بدن) به خرگوشها خوراندند شد. متوسط وزن برای دوز ۱۰ میلیگرم در کیلوگرم، ۱/۷ کیلوگرم و برای دوز ۵۰۰ میلیگرم در کیلوگرم، ۱/۸۵ کیلوگرم بود. آسپیرینی که در این تحقیق استفاده شد آسپیرین اطفال ساخت کارخانه دکتر عبیدی و به صورت قرصهای ۱۰۰ میلیگرمی بود. براساس دوز مورد نظر و متوسط

جدول ۱. میانگین \pm خطای معیار چربیها، لیپوپروتئین ها و آسپیرین سرم خون خرگوشهای مورد آزمایش در پایان هفته اول پس از مصرف آسپیرین در گروههای مختلف پارامتر

گروههای آزمایش n=10	آسپیرین ($\mu\text{g/dl}$)	کلسترول (mg/dl)	تری گلیسرید (mg/dl)	لیپید تام (mg/dl)	HDL-کلسترول (mg/dl)	LDL-کلسترول (mg/dl)	VLDL-کلسترول (mg/dl)
شاهد (دوز صفر میلیگرم/کیلوگرم)	$0/000 \pm 0/000$	$23/91 \alpha \pm 5/56$	$119/84 \alpha \pm 27/80$	$2/98 \alpha \pm 0/57$	$31/77 \alpha \pm 2/39$	$8/89 \alpha \pm 3/67$	$23/91 \alpha \pm 5/56$
آسپیرین (دوز 10 میلیگرم/کیلوگرم)	$6/75 \alpha \pm 0/20$	$22/76 \alpha \pm 5/56$	$118/81 \alpha \pm 27/81$	$2/70 \alpha \pm 0/55$	$31/19 \alpha \pm 2/44$	$8/66 \alpha \pm 3/59$	$22/76 \alpha \pm 5/56$
آسپیرین (دوز 20 میلیگرم/کیلوگرم)	$84/90 \beta \pm 8/83$	$19/93 \alpha \pm 7/62$	$99/65 \alpha \pm 13/07$	$1/87 \alpha \pm 0/34$	$12/18 \beta \pm 1/72$	$0/36 \beta \pm 0/36$	$19/93 \alpha \pm 7/62$
آسپیرین (دوز 500 میلیگرم/کیلوگرم)	$170/31 \gamma \pm 7/34$	$15/21 \alpha \pm 1/63$	$76/06 \alpha \pm 8/16$	$1/59 \beta \pm 0/25$	$12/26 \beta \pm 1/69$	$0/27 \gamma \pm 0/31$	$15/21 \alpha \pm 1/63$
آسپیرین (دوز 500 میلیگرم/کیلوگرم)	$400/62 \delta \pm 11/99$	$12/10 \beta \pm 0/13$	$0/09 \beta \pm 2/80$	$1/06 \beta \pm 0/13$	$12/18 \beta \pm 0/30$	$0/00 \beta \pm 0/00$	$12/10 \beta \pm 0/13$

در هر ستون میانگینهایی که با حروف لاتین نامشابه نشان داده شده اند دارای اختلاف آماری معنی دار هستند ($P < 0/05$).

جدول 2. میانگین \pm خطای معیار چربیها، لیپوپروتئین ها و آسپیرین سرم خون خرگوشهای مورد آزمایش در پایان هفته دوم پس از مصرف آسپیرین در گروههای مختلف پارامتر

گروههای آزمایش n=10	آسپیرین ($\mu\text{g/dl}$)	کلسترول (mg/dl)	تری گلیسرید (mg/dl)	لیپید تام (mg/dl)	HDL-کلسترول (mg/dl)	LDL-کلسترول (mg/dl)	VLDL-کلسترول (mg/dl)
شاهد (دوز صفر میلیگرم/کیلوگرم)	$0/000 \alpha \pm 0/000$	$23/91 \alpha \pm 5/56$	$119/84 \alpha \pm 27/80$	$2/98 \alpha \pm 0/57$	$31/77 \alpha \pm 2/39$	$8/89 \alpha \pm 3/67$	$23/91 \alpha \pm 5/56$
آسپیرین (دوز 10 میلیگرم/کیلوگرم)	$7/55 \alpha \pm 0/15$	$22/50 \alpha \pm 5/54$	$117/49 \alpha \pm 27/72$	$2/58 \alpha \pm 0/53$	$30/77 \alpha \pm 2/44$	$9/05 \alpha \pm 3/31$	$22/50 \alpha \pm 5/54$
آسپیرین (دوز 100 میلیگرم/کیلوگرم)	$89/12 \beta \pm 10/07$	$14/12 \alpha \pm 2/75$	$80/66 \alpha \pm 11/23$	$1/77 \beta \pm 0/17$	$14/37 \beta \pm 1/56$	$0/00 \beta \pm 0/00$	$14/12 \alpha \pm 2/75$
آسپیرین (دوز 200 میلیگرم/کیلوگرم)	$171/50 \gamma \pm 7/49$	$15/45 \alpha \pm 0/99$	$77/27 \alpha \pm 4/94$	$1/61 \beta \pm 0/14$	$12/19 \beta \pm 1/22$	$0/58 \gamma \pm 0/37$	$15/45 \alpha \pm 0/99$
آسپیرین (دوز 500 میلیگرم/کیلوگرم)	$406/18 \delta \pm 10/45$	$11/91 \beta \pm 0/75$	$59/54 \beta \pm 2/77$	$1/07 \beta \pm 0/18$	$12/33 \beta \pm 0/34$	$0/00 \beta \pm 0/00$	$11/91 \beta \pm 0/75$

در هر ستون میانگینهایی که با حروف لاتین نامشابه نشان داده شده اند دارای اختلاف آماری معنی دار هستند ($P < 0/05$).

جدول ۵. میانگین \pm خطای معیار چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خون خرگوشهای مورد آزمایش پس از مصرف (۲۰۰ میلیگرم/کیلوگرم) آسپیرین در پایان هفته‌های اول و دوم ($n=10$)

پارامتر	زمان خونگیری	
	پایان هفته اول	پایان هفته دوم
کلیسترول (mg/dl)	پس از مصرف آسپیرین ۲۰/۶۲ \pm ۱/۶۹	پس از مصرف آسپیرین ۲۰/۵۱ \pm ۲/۶۳
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۷۶/۰۶ \pm ۸/۱۶	۷۷/۲۷ \pm ۴/۹۳
لیپیدتام (g/l)	۱/۵۸ \pm ۰/۲۴	۱/۶۱ \pm ۰/۱۳
HDL-کلیسترول (mg/dl)	۱۲/۲۶ \pm ۱/۶۸	۱۲/۱۹ \pm ۱/۲۳
LDL-کلیسترول (mg/dl)	۰/۲۱ \pm ۰/۲۱	۰/۵۷ \pm ۰/۴۷
VLDL-کلیسترول (mg/dl)	۱۵/۲۱ \pm ۱/۶۳	۱۵/۴۵ \pm ۰/۹۸

در هیچیک از ردیفها، میانگینهای پارامترها در پایان هفته‌های اول و دوم پس از مصرف آسپیرین اختلاف معنی‌دار نداشتند ($P > 0.05$)

جدول ۶. میانگین \pm خطای معیار چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خون خرگوشهای مورد آزمایش پس از مصرف (۵۰۰ میلیگرم/کیلوگرم) آسپیرین در پایان هفته‌های اول و دوم ($n=10$)

پارامتر	زمان خونگیری	
	پایان هفته اول	پایان هفته دوم
کلیسترول (mg/dl)	پس از مصرف آسپیرین ۱۷/۴۸ \pm ۰/۹۸	پس از مصرف آسپیرین ۱۷/۳۹ \pm ۰/۹۶
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۶۰/۰۹ \pm ۳/۸۰	۵۹/۵۳ \pm ۳/۷۷
لیپیدتام (g/l)	۱/۰۰۶ \pm ۰/۱۲	۱/۰۰۷ \pm ۰/۱۸
HDL-کلیسترول (mg/dl)	۱۲/۲۱ \pm ۰/۲۹	۱۲/۲۳ \pm ۰/۳۴
LDL-کلیسترول (mg/dl)	۰/۰۰ \pm ۰/۰۰	۰/۰۰ \pm ۰/۰۰
VLDL-کلیسترول (mg/dl)	۱۲/۰۱ \pm ۰/۷۶	۱۱/۹۰ \pm ۰/۷۵

در هیچیک از ردیفها، میانگینهای پارامترها در پایان هفته‌های اول و دوم پس از مصرف آسپیرین اختلاف معنی‌دار نداشتند ($P > 0.05$)

گروه شاهد و گروهی که ۱۰ میلیگرم در کیلوگرم آسپیرین دریافت داشته بودند، اختلاف آماری معنی‌داری دیده نشد. در واقع دوز ۱۰ میلیگرم در کیلوگرم آسپیرین اثر معنی‌داری بر چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خرگوش نداشت (جدولهای ۱ و ۲).

پس از مصرف هر یک از دوزهای ۱۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میلیگرم در کیلوگرم آسپیرین، هیچگونه اختلاف آماری معنی‌داری میان نتایج بدست آمده در مورد هر پارامتر (کلیسترول، تری‌گلیسرید، لیپیدتام، HDL-کلیسترول، LDL-کلیسترول و VLDL-کلیسترول) در پایان هفته اول و دوم آزمایش دیده نشد (جدولهای ۳، ۴، ۵ و ۶). بنابراین طول زمان مصرف آسپیرین، تأثیر معنی‌داری بر غلظت چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم

جدول ۳. میانگین \pm خطای معیار چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خون خرگوشهای مورد آزمایش پس از مصرف (۱۰ میلیگرم/کیلوگرم) آسپیرین در پایان هفته‌های اول و دوم ($n=10$)

پارامتر	زمان خونگیری	
	پایان هفته اول	پایان هفته دوم
کلیسترول (mg/dl)	پس از مصرف آسپیرین ۵۸/۲۱ \pm ۹/۶۹	پس از مصرف آسپیرین ۵۷/۳۰ \pm ۹/۶۰
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۱۸/۸ \pm ۲۷/۸۱	۱۱۷/۴۸ \pm ۲۷/۷۲
لیپیدتام (g/l)	۲/۶۹ \pm ۰/۵۴	۲/۵۷ \pm ۰/۵۲
HDL-کلیسترول (mg/dl)	۳۱/۱۸ \pm ۳/۴۳	۳۰/۷۶ \pm ۳/۴۴
LDL-کلیسترول (mg/dl)	۸/۶۵ \pm ۳/۵۸	۹/۰۵ \pm ۳/۴۱
VLDL-کلیسترول (mg/dl)	۲۳/۷۶ \pm ۵/۵۶	۲۳/۴۹ \pm ۵/۵۴

در هیچیک از ردیفها، میانگینهای پارامترها در پایان هفته‌های اول و دوم پس از مصرف آسپیرین اختلاف معنی‌دار نداشتند ($P > 0.05$)

جدول ۴. میانگین \pm خطای معیار چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خون خرگوشهای مورد آزمایش پس از مصرف (۱۰ میلیگرم/کیلوگرم) آسپیرین در پایان هفته‌های اول و دوم ($n=10$)

پارامتر	زمان خونگیری	
	پایان هفته اول	پایان هفته دوم
کلیسترول (mg/dl)	پس از مصرف آسپیرین ۲۳/۰۹ \pm ۲/۳۱	پس از مصرف آسپیرین ۲۲/۰۱ \pm ۱/۹۸
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۹۹/۶۵ \pm ۱۳/۰۷	۸۰/۶۶ \pm ۱۱/۲۲
لیپیدتام (g/l)	۱/۸۶ \pm ۰/۲۳	۱/۷۷ \pm ۰/۱۶
HDL-کلیسترول (mg/dl)	۱۴/۱۴ \pm ۱/۷۲	۱۴/۲۷ \pm ۱/۸۵
LDL-کلیسترول (mg/dl)	۰/۴۶ \pm ۰/۴۶	۰/۰۰ \pm ۰/۰۰
VLDL-کلیسترول (mg/dl)	۱۹/۹۴ \pm ۲/۶۱	۱۶/۱۲ \pm ۲/۲۴

در هیچیک از ردیفها، میانگینهای پارامترها در پایان هفته‌های اول و دوم پس از مصرف آسپیرین اختلاف معنی‌دار نداشتند ($P > 0.05$)

گروههایی که ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میلیگرم در کیلوگرم آسپیرین دریافت داشته بودند، اختلاف آماری معنی‌داری از نظر میزان کلیسترول، تری‌گلیسرید، لیپیدتام، HDL - کلیسترول، LDL - کلیسترول و VLDL - کلیسترول دیده شد ($P < 0.05$). آسپیرین در دوزهای مختلف سبب کاهش معنی‌داری در غلظت کلیسترول ($r = -0.53$, $P < 0.001$ ، تری‌گلیسرید ($r = -0.36$, $P < 0.001$ ، لیپیدتام ($r = -0.48$, $P < 0.001$ ، HDL - کلیسترول ($r = -0.56$, $P < 0.001$ ، LDL - کلیسترول ($r = -0.37$, $P < 0.001$ ، VLDL - کلیسترول ($r = -0.36$, $P < 0.001$) گردید (جدولهای ۱ و ۲). در پایان هفته اول و دوم پس از خوراندن آسپیرین، بین

یافته است که در فیبروبلاست‌هایی که گیرنده LDL- کلاسترول ندارند، بیوستنز پروستاگلندین‌ها، در حضور LDL- کلاسترول، کمتر از سلول‌های طبیعی است. I.DL- کلاسترول‌های اکسید شده نمی‌توانند نقشی را در این رابطه ایفا نمایند و ممکن است سرانجام سنتز پروستاگلندین‌ها را مهار نمایند. بنابراین می‌توان گفت احتمالاً آسپیرین با کاهش مقدار LDL- کلاسترول، سنتز پروستاگلندین‌ها را مهار می‌کند (۱۲ و ۱۳).

Steer و همکاران بیان داشتند که آسپیرین با کاهش LDL- کلاسترول، انسان را در برابر آترواسکلروز محافظت می‌کند (۵). Gaur و همکاران با استفاده از دوز درمانی آسپیرین و پنتوکسی‌فیلین به مدت دو ماه نشان دادند که هیچیک از پارامترهای بیوشیمیایی سرم تغییر نمی‌کنند به جز HDL- کلاسترول که عمدتاً افزایش می‌یابد (۷).

Blache و همکاران نشان دادند که در اثر سیگار کشیدن، نیکوتین پلاسما و میزان تری‌گلیسرید و VLDL- کلاسترول پلاسما افزایش می‌یابد. سیگار سبب افزایش فعالیت لیپاز کبدی و لیپوپروتئین لیپاز می‌شود که در نتیجه آن اسید چرب آزاد و گلیسرول افزایش می‌یابد. این پژوهشگران ثابت کردند که در افراد سیگاری، استفاده از آسپیرین سبب از بین رفتن تمام اثرات فوق به جز افزایش نیکوتین می‌شود (۱۶).

Waters و Lesperance بیان داشتند که آسپیرین می‌تواند از پیشرفت و گسترش ضایعات اولیه عروق کرونر قلب جلوگیری کند (۱۷).

Johansson و همکاران ارتباط میان لیپوپروتئین‌ها و چربیهای سرم را با تنگی مجدد عروق کرونر پس از کرونری آنژیوپلاستی بررسی کردند. پس از اندازه‌گیری میزان کلاسترول، تری‌گلیسرید، HDL- کلاسترول و LDL- کلاسترول، مشخص شد که ارتباطی بین میزان این فاکتورها و تنگی مجدد عروق کرونر پس از کرونری آنژیوپلاستی وجود ندارد، به جز HDL- کلاسترول که در آقایان با کاهش میزان HDL- کلاسترول و در خانمها با افزایش میزان HDL- کلاسترول همراه است. در این حالت، درمان با آسپیرین موفقیت‌آمیز بود (۱۳).

بطور کلی نتایج این پژوهش نشان داد که آسپیرین در دوزهای گوناگون، قدرت کاهش کلاسترول، تری‌گلیسرید، لیپیدتام و انواع لیپوپروتئین‌های سرم خرگوش را دارد. این قدرت کاهندگی از دوز ۱۰۰ میلیگرم در کیلوگرم شروع می‌شود و در دوزهای بالاتر، تنها، میزان کاهشها بیشتر خواهد شد (اثر وابسته به دوز). همچنین نتایج بدست آمده نشان دادند که طول زمان مصرف آسپیرین اثر معنی‌داری بر غلظت چربیها و لیپوپروتئینهای سرم خرگوش ندارد.

خرگوش نداشت، اما دوزهای مختلف آسپیرین اثر معنی‌داری بر چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خرگوش داشتند بطوریکه با افزایش میزان آسپیرین، غلظت چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خرگوش بیشتر کاهش می‌یافتند ($P > 0.05$).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که آسپیرین با یک اثر وابسته به دوز سبب کاهش چربیها و لیپوپروتئین‌های سرم خون خرگوش می‌شود. احتمالاً آسپیرین می‌تواند با فعال کردن گیرنده‌های I.DL- کلاسترول، مقادیر زیادی از کلاسترول ساخته شده در داخل بدن را با این مکانیسم از کبد به بافتهای محیطی منتقل کند، بدون اینکه به مقادیر بالایی از LDL- کلاسترول نیاز باشد. بدین ترتیب باعث کاهش میزان کلاسترول سرم خون می‌شود (۶). مکانیسم توجیهی دیگر این است که آسپیرین بوسیله لیپوپروتئین حاوی ApoE سبب انتقال مقداری از کلاسترول به بافتهای محیطی می‌شود. در ضمن آسپیرین با افزایش تعداد گیرنده‌های I.DL- کلاسترول در سلولهای مختلف، سبب کاهش LDL- کلاسترول سرم خون می‌شود (۱۲). در مسیر حذفی غیروابسته به گیرنده، ۱۵ درصد LDL- کلاسترول از خون برداشت می‌شود. این سیستم در ماکروفاژها، هیستوسیتها و سیستم منوسیت ماکروفاژی عمل می‌کند و بنام سلولهای پاک کننده نامیده می‌شود. ممکن است آسپیرین با فعال کردن این روند و برداشت LDL- کلاسترول از خون سبب کاهش LDL- کلاسترول سرم خون شود (۶، ۱۳ و ۱۴). در افرادی که میزان LDL- کلاسترول سرم آنها بالاست، به خاطر مسیر حذفی غیروابسته به گیرنده، مقدار زیادی کلاسترول در ماکروفاژهای طحال، کبد و مغز استخوان وجود دارد. این مسأله نشان دهنده آن است که این سلولها می‌توانند مقدار زیادی از LDL- کلاسترول را برداشت کنند (۱۲، ۱۳ و ۱۵).

آسپیرین تولید LDL- کلاسترول و VLDL- کلاسترول را در کبد کاهش می‌دهد. همچنین سبب افزایش برداشت LDL- کلاسترول و VLDL- کلاسترول از خون می‌شود (۱۲). آسپیرین از ترشح غیرطبیعی تری‌گلیسرید تولید شده در داخل بدن جلوگیری می‌کند و سبب افزایش پاکسازی VLDL- کلاسترول می‌شود (۶، ۱۲، ۱۳ و ۱۵). ممکن است آسپیرین با کاهش پاکسازی لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید سبب کاهش HDL- کلاسترول نیز شود (۱۲، ۱۳ و ۱۴).

نقش مهم LDL- کلاسترول تأمین کننده اسید آراشیدونیک برای سنتز پروستاگلندین‌ها در سلولهای اندوتلیال می‌باشد. این حقیقت مبتنی بر این

منابع

1. Burtis, M.C.A., Ashwood, E.R. Tietz textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1994; PP: 1002-1093.

2. Kancko, J. J., Harvey, J. W., Bruss, M. L. Clinical biochemistry of domestic animals. 5th ed. Academic Press, New York. 1997; PP: 452-570.

3. Adams, H. R. Veterinary pharmacology & therapeutics. 7th ed. Iowa State University Press. Ames, U.S.A. 1995; PP. 337.
4. Katzung, B. G. Basic and clinical pharmacology. 7th ed. Lange Medical Book. Philadelphia. 1998; PP: 556-585.
5. Steer, K. A, Wallace, T. M., Bolton, C. H., Hartog, M. Aspirin protects low-density lipoprotein from oxidative modification. Heart. 1997; 77: 333-337.
6. Larosa, J. C. Unresolved issues in early trials of cholesterol lowering. Am J. Cardiol. 1995; 76: 5-9.
7. Gaur, S. P., Garg, P. L., Kar, A. M., Srimal, R. C. Effect of antiplatelet therapy (aspirin + pentoxiphylline) on plasma lipids in patients of ischemic stroke. Indian J. Physiol. Pharmacol. 1993; 37: 158-160.
8. McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, F. A peroxidase coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. Clin. Chem 1983; 29: 538-542.
9. Zollner, N., Kirsch, K. Z. Determination of the total lipid concentration in serum. Ges. Exp. Med. 1962; 135: 545.
10. Friedwald, W. T., Levy. R. I., Fredrickson, D. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972; 18: 499-510.
11. Norusis, M. J. SPSS for Windows Base System User's Guide Release. 6.0.1 st ed. SPSS Inc. Michigan. U.S.A. 1993; PP: 281-290.
12. Niki, E. Action of ascorbic acid as a scaenger of active stable oxygen radicals. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 53: 119-125.
13. Johansson, S. R., Wiklind, O., Karlsson, T., Hjalmarson, A., Emanuelsson, H. Serum lipids and lipoproteins in relation to restenosis after coronary angioplasty. 1991; 12: 1020-1028.
14. Noro, a., Kobayashi, Y., Niwano, M., Miyamae, Y., Omi, K. Serum lipoprotein in fattening japanese black cattle with hepatitis. J. Jap. Vet. Med. Assoc. 1996; 49: 612-614.
15. Ogilvie, G. K., Ford, R. B., Vail, D. M., Ealters, L. M. Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma J. Vet. 1994; Int. Med. 8: 62-66.
16. Blache, D., Bouthillier, D., Davignon, J. Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin. Atherosclerosis. 1992; 93: 179-188.
17. Waters, D., Lesperance, J. Regression of coronary atherosclerosis: An achievable goal? Review of results from recent clinical trials. Atherosclerosis. 1991; 91: 10-17.