

اثر حفاظتی اتانل بر فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم در عضله دو بطنی گردنی جوجه

دکتر علی اکبر مقدم‌نیا^۱، دکتر نیما بیشه‌سری^۲

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به عوارض جانبی شل‌کننده‌های عضلانی به ویژه داروهای غیردپلاریزان، این مطالعه به بررسی اثر حفاظتی اتانل بر فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم در عضله ایزوله دو بطنی گردنی جوجه می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت تجربی از نوع آزمایشگاهی در دو گروه ۶ تایی عضله جدا شده گردنی جوجه انجام شد. پس از نصب عضله در ارگان بس (حمام عضو) حاوی محلول فیزیولوژیک تیرود همراه با اکسیژن و با درجه حرارت ۳۷ درجه، به گروه اول آتراکوریوم و به گروه دوم آتراکوریوم به علاوه اتانل اضافه شد. سپس درصد فلج عضلانی و طول مدت فلج در دو گروه ثبت شد. اطلاعات، با آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: درصد فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم در حضور اتانل در عضله دو بطنی گردنی جوجه کاهش نشان داد ($P < 0.01$) و طول مدت فلج در نمونه‌هایی که آتراکوریوم در حضور اتانل در آن‌ها مورد استفاده قرار گرفته بود، کمتر از نمونه‌هایی بود که از آتراکوریوم به تنهایی استفاده شده بود ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: اتانل با اثر احتمالی پیش‌سیناپسی از طریق افزایش ترشح انتقال دهنده‌های پیام عصبی و یا پس‌سیناپسی با خاصیت دیپلاریزان و کاهش آستانه تحریک پذیری می‌تواند سبب بروز اثر حفاظتی در حضور آتراکوریوم شود.

واژگان کلیدی: اتانل، آتراکوریوم، فلج عضلانی.

مقدمه

داروهای مسدودکننده عصبی-عضلانی از جمله توبوکورارین، با دخالت در انتقال عصبی در ناحیه صفحه محرکه انتهایی عصب-عضله مانع تحریک عضله می‌شوند. این داروها با اثر بر گیرنده‌های نیکوتینی سوماتیک عمل می‌کنند و بر روی سلسله اعصاب مرکزی تأثیری ندارند (۱).

آتراکوریوم یک داروی شل‌کننده عضلانی غیر دیپلاریزان شبیه توبوکورارین است که در جراحی‌ها، به ویژه جراحی‌های توراکوسیک کاربرد زیادی پیدا کرده است (۲). شدت بالای فلج ناشی از این داروها به خصوص داروهای غیردپلاریزان و عوارض جانبی دیگر از جمله دیسترس تنفسی و احتمالاً کلاپس عروقی از آثار نامطلوب این داروها می‌باشند (۳، ۴). عوامل زیادی می‌توانند نقش حفاظتی در مقابل آثار فلجی شدید این داروها نشان دهند. اتانل و سایر الکل‌ها و بعضی از داروها مانند کلرال هیدراته، فنوباریتال و پارالیدید موجب آزاد شدن استیل کولین از انتهای اعصاب کولینرژیک در پره‌پراسیونهای ایزوله می‌شوند. به عبارت دیگر اتانل با اثر پیش‌سیناپسی خود سبب اثر تسهیلی و در نتیجه اثر حفاظتی در مقابل فلج ناشی از این داروها می‌شود (۵).

اثر اتانل بر انتقال عصبی-عضلانی از سال‌ها پیش مورد توجه قرار گرفته و نشان داده شده است که اتانل موجب تسهیل در انتقال پیام از محل عصب-عضله می‌شود (۶، ۷). مطالعات زیادی این اثرات را به اثرات پس‌سیناپسی اتانل بر عملکرد استیل کولین نسبت می‌دهند (۸، ۵). اتانل موجب افزایش قدرت انقباضی عضلات اسکلتی جدا شده از بدن که تحت تحریک الکتریکی قرار می‌گیرند، می‌شود. علاوه بر اثر پیش‌سیناپسی اتانل، اثر دیپلاریزه‌کنندگی انتقال دهنده‌های پیام عصبی بر غشاء پس‌سیناپسی در حضور اتانل، برجسته‌تر خواهد شد. از این رو با توجه به آثار تسهیلی اتانل در پیش و پس‌سیناپس اعصاب کولینرژیک (۸، ۵) و نیز وجود اثرات

توبوکورارین، با دخالت در انتقال عصبی در ناحیه صفحه محرکه انتهایی عصب-عضله مانع تحریک عضله می‌شوند. این داروها با اثر بر گیرنده‌های نیکوتینی سوماتیک عمل می‌کنند و بر روی سلسله اعصاب مرکزی تأثیری ندارند (۱). آتراکوریوم یک داروی شل‌کننده عضلانی غیر دیپلاریزان شبیه توبوکورارین است که در جراحی‌ها، به ویژه جراحی‌های توراکوسیک کاربرد زیادی پیدا کرده است (۲). شدت بالای فلج ناشی از این داروها به خصوص داروهای غیردپلاریزان و عوارض جانبی دیگر از جمله دیسترس تنفسی و احتمالاً کلاپس عروقی از آثار نامطلوب این داروها می‌باشند (۳، ۴). عوامل زیادی می‌توانند نقش حفاظتی در مقابل آثار فلجی شدید این داروها نشان دهند. اتانل و سایر الکل‌ها و بعضی از داروها مانند کلرال هیدراته، فنوباریتال و پارالیدید موجب آزاد شدن استیل کولین از انتهای اعصاب

حفاظتی اتانل بر فلج ناشی از داروی توبوکورارین (۹)، به نظر می رسد که اتانل در کاهش آثار نامطلوب فلج کنندگی آتراکوریوم به عنوان یک فلج کننده طولانی اثر (۱)، مؤثر باشد. از آنجایی که در این مورد خاص اطلاعات کافی در دسترس نمی باشد، مطالعه حاضر به منظور روشن شدن اثرات احتمالی حفاظتی اتانل بر فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم در دانشگاه علوم پزشکی بابل در سال ۸۱-۱۳۸۰ انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت تجربی در آزمایشگاه روی عضله دوبطنی گردنی جداشده از گردن جوجه مرغ انجام گردید. در این مطالعه، الکترولیت و آتراکوریوم (ویالهای ۵ میلی لیتری)، اتر و کلروفورم مورد استفاده قرار گرفتند. پس از تهیه جوجه‌ها (۷-۱۴ روزه از نژاد مرغ لاین، بابل)، هر جوجه با اتر کشته و عمل جداسازی و ایزولاسیون عضله مورد نظر انجام گرفت. این عضله دارای هر دو فیبر سریع و آهسته‌ی منقبض شونده است. یعنی هم به صورت کانونی و هم چندجانبه عصب دهی شده است. وقتی که عصب آن تحریک می شود (تحریک الکتریکی) این عضله دقیقاً مانند دیافراگم موش صحرایی پاسخ تویچ (Twitch) خواهد داد. وقتی که با ترکیبات شبه استیل کولین مجاور می شود، یک انقباض آهسته ی قوی (Contracture) توسط فیبرهای آهسته منقبض شونده ایجاد می کند که شبیه پاسخ عضله صاف شکمی قورباغه است. پس از اینکه جوجه ها (که تقریباً دو هفته عمر دارند) با پنجه آغشته به اتر کشته شدند، پرهای پشت گردن آنها چیده شده و در امتداد خط وسط از جمجمه تا زیر قاعده گردن، به طوریکه عضلات آسیب نبینند، بریدگی ایجاد شد. دو عضله دو بطنی گردنی، در طرفین خط وسط و چسبیده به آن به طور واضح دیده می شود. یک نخ به انتهای فوقانی تاندون عضله بسته شد به طوری که حلقه‌ای از نخ تشکیل شود تا بهتر بتوان در دستگاه سوار کرد. نخ دیگری به انتهای تحتانی عضله بسته شد و سپس از بدن جوجه آزاد شد. نخ قسمت فوقانی را از داخل الکتروود عبور داده و درگیره زیر الکتروود ثابت شد. سپس عضله در ارگان بس قرار گرفت.

نخ قسمت تحتانی عضله به الکتروود ثابت وصل شد و الکتروود در قسمت انتهایی تاندون عضله به گونه ای تنظیم شد که هم با تاندون تماس داشته باشد و هم در موقع انقباض عضله از حرکات آن جلوگیری نکند (۹، ۱۰). سپس مجموعه فوق در داخل Vessel ارگان بس (حمام عضو) که ۱۰ تا ۳۰ میلی لیتر حجم داشت، قرار گرفت. وسل از محلول کریس یا تیروید پر شد و به محلول، اکسیژن ۹۵ درصد همراه با دی اکسید کریس ۵ درصد داده شد. برای ثبت حرکات انقباض آهسته قوی (کتراکچر) از اهرم Frontal Writing استفاده شد و نخ قسمت فوقانی عضله به این ثابت وصل شد و از کاغذ دوداندود شده (دوده‌ای که از سوختن خام نفت به دست می آید) و کیموگراف استفاده شد. خطوطی که در اثر حرکات کتراکچر بر روی دوده ایجاد شد، نشانگر پاسخ بود. هم چنین برای ثبت حرکات تویچ همان نخ به ثابت الکتریکی متصل گردید و تحریک عصبی توسط الکتروود موجب انقباض فیبرهای عضلانی شد. عضله با فرکانس یک هرتز و طول موج ۰/۵ Msec (یک هزارم ثانیه) به وسیله یک دستگاه محرک الکتریکی (Stimulator) که مولد امواج مربعی است، تحریک شد.

در این مطالعه پس از ایزوله نمودن عضلات مورد نظر و نصب آنها در دستگاه Organ bath (حمام عضو) و نیز متصل نمودن ترانسدوسر (Harvard Bio Science Transducer, 0.5g) و محرک با تحریکات فسوق الذکر، انقباضات سریع ایجاد شده و به وسیله دستگاه اوسیلوگراف (Harvard Bio Sciences)، به ثبت رسیدند. یک نمونه از این تحریکات ثبت شده در یافته ها آمده است (تصویر ۱).

پس از انجام آزمایش های اولیه که عمدتاً به آماده سازی دستگاه ها مربوط می شد، نمونه ها به دو گروه تقسیم شدند. برای گروه اول ۰/۲ میلی لیتر آتراکوریوم (باغلظت 3×10^{-4} میلی گرم بر میلی لیتر) و برای گروه بعدی ۰/۲ میلی لیتر آتراکوریوم به علاوه ۰/۱ میلی لیتر اتانل (با غلظت 3×10^{-3} میلی گرم بر میلی لیتر) به داخل ارگان بس (حمام عضو) اضافه شد. لازم به ذکر است که

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار درصد انقباض عضلانی ۶ سری نمونه عضله گردنی جوجه در زمان های مختلف پس از تماس با آتراکوریوم با و بدون حضور اتانل

گروه ها	درصد انقباض عضله در زمان های مختلف					
	۰"	۱۰۰"	۲۰۰"	۳۰۰"	۴۰۰"	۵۰۰"
آتراکوریوم	۱۰۰	۸۰/۸±۵	۶۳/۷±۱۲/۶	۴۵/۵±۱۷/۴	۳۷±۱۴/۱	۳۵/۳±۱۸
آتراکوریوم + اتانل	۱۰۰	*۹۱/۵±۸/۹	۷۹/۸±۱۵	*۶۸/۲±۱۲/۱	*۶۵±۱۴	*۵۸/۲±۱۴/۵

* P < ۰/۰۵

از بررسی پاسخ به اثر داروی شل کننده ی عضلانی با استفاده از معیارهای میزان نسبی انقباض عضلانی و طول مدت انقباض عضلانی در جداول (۱) و (۲) ارایه شده است. لازم به ذکر است که در هر عضله آزمایشات فراوان انقباض و شلی انجام شد و بهترین نتایج برای استنتاج نهایی مورد استفاده قرار گرفتند.

همان طور که در جدول (۱) مشاهده می گردد، میانگین درصد فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم (3×10^{-4} میلی گرم بر میلی لیتر) در نمونه ها در ثانیه صفر ۱۰۰ درصد است و با گذشت زمان این میزان کمتر می شود به طوری که در ثانیه ۵۰۰ این میانگین به $18 \pm 35/3$ درصد رسیده است. این مسئله نشان دهنده ی روند فلجی ناشی از آتراکوریوم با غلظت به کار رفته می باشد. هم چنین در گروه دوم (3×10^{-3} میلی گرم بر میلی لیتر اتانل و 3×10^{-4} میلی گرم بر میلی لیتر آتراکوریوم در داخل ارگان بس (حمام عضو) اضافه شده بود. میانگین درصد فلج عضلانی نمونه ها ناشی از آتراکوریوم در حضور اتانل در طول زمان کمتر می شود به طوری که در ثانیه ۵۰۰ این میانگین به $58/2 \pm 14/5$ درصد رسیده است. این اعداد با

دوز های متفاوت از آتراکوریوم آزمایش شدند که از بین دوزهای مختلف مقدار فوق نسبت به بقیه دوزها در پاسخ دهی و نیز برگشت فلج مناسب تر تشخیص داده شد. سپس پتانسیل آستانه تحریک عضله در هر مورد در ثانیه های مختلف ثبت شد.

برای محاسبه پاسخ به اثر داروی شل کننده ی عضلانی و نیز تداخل اثر اتانل در فلج ناشی از آتراکوریوم دو معیار مورد استفاده قرار گرفت. اولین معیار سنجش میزان نسبی انقباض عضلانی در حضور آتراکوریوم و اتانل بود و معیار بعدی طول مدت انقباض بود. در نهایت داده ها در روی کاغذ مخصوص مدرج دستگاه اوسیلوگراف ثبت شده و برای تجزیه و تحلیل استخراج شدند. پس از ثبت نتایج آزمایشات فوق، داده ها با آزمون آماری t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

در این بررسی دو گروه ۶ تایی از عضله دوبطنی گردنی جوجه مورد مطالعه قرار گرفت که در گروه اول ۶ عدد عضله ایزوله دوبطنی گردنی جوجه تحت تاثیر آتراکوریوم به مقدار 3×10^{-4} میلی گرم بر میلی لیتر قرار گرفتند. یافته های حاصل

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار طول مدت فلج ناشی از آتراکوریوم در ۶ سری نمونه عضله گردنی جوجه در زمان های مختلف در غیاب و حضور اتانل

گروه ها	طول مدت فلج در زمان های مختلف (ثانیه)					
	۰"	۱۰۰"	۲۰۰"	۳۰۰"	۴۰۰"	۵۰۰"
آتراکوریوم	۹/۲±۵/۴	۸/۷±۶/۱	۷/۵±۵/۲	۶/۷±۵/۶	۶/۳±۵/۳	۵/۸±۵/۱
آتراکوریوم + اتانل	۹/۳±۶/۶	۷/۷±۵/۴	۴/۱±۵/۸	۴/۷±۳/۹	۴±۳/۴	۳/۵±۳/۳

P: NS

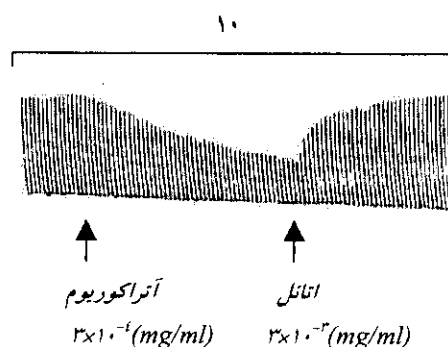
بحث

این مطالعه نشان داد اتانل قادر است فلج ناشی از آتراکوریوم را برگرداند. این اثر کاملاً وابسته به دوز آن است. اتانل با دوزهای به کار رفته در این مطالعه توانست فلج ناشی از آتراکوریوم را تا حدود ۵۰ درصد برگرداند و حتی سبب افزایش طول تویج ها در مقایسه با زمانی که ماده شل کننده در محیط وجود ندارد، شود. مطالعات گذشته نشان داده اند که اتانل دارای اثرات تسهیلی در محل های تلاقی کولینرژیک نیکوتینی مثل فیبرهای عضلانی چندجانبه عصب دهی شده (Multiply Innervated Fibers) عضله دوطبطنی گردنی جوجه، عضله تیبالیس و عقده سمپاتیک فوقانی گردن گربه می باشد (۱۱). افزایش پاسخ به استیل کولین اگزوزن و انتقال منحنی دوز - پاسخ به استیل کولین اگزوزن به طرف چپ در حضور اتانل را می توان به اثر آنتی کولین استرازی آن نسبت داد. پایین آمدن آستانه تحریک پذیری در نسج پس سیناپسی نیز می تواند موجب تسهیل پاسخ به استیل کولین شود. به علاوه اتانل می تواند موجب افزایش پاسخ به ترکیبات کولینرژیک نیکوتینی مقاوم به کولین استراز شود و منحنی دوز - پاسخ به کرباکول را به طرف چپ منتقل کند. خنثی شدن اثر فلج کنندگی توبوکورارین، پنکورانیوم و آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزید در حضور اتانل قبلاً به اثبات رسیده است (۱۱). اتانل با مقادیر ۱-۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر فلج عضلانی ناشی از کورار را برمی گرداند و در این موارد باعث برگشت فلج ایجاد شده در اثر بلوک کننده های دیگر گیرنده های نیکوتینی چون پنکورانیوم و گالامین می شود (۱۰).

استرپتومایسین نیز یک آنتی بیوتیک آمینوگلیکوزیدی است که موجب تضعیف پاسخ عصبی - عضلانی می شود و اتانل حتی می تواند فلج ناشی از آن را به راحتی برگرداند. در بررسی اثر اتانل در پاسخ به استیل کولین اگزوزن در عضله دوطبطنی گردن جوجه، افزایش پاسخ به استیل کولین خارجی در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شده است (۱۱).

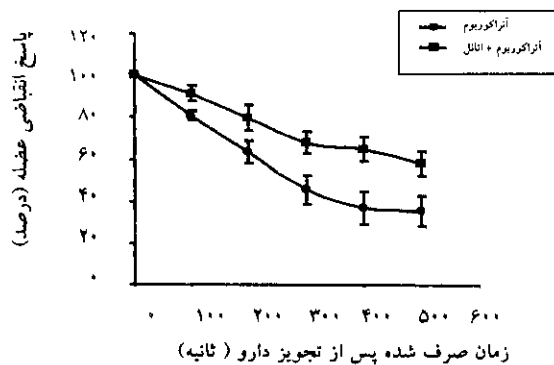
آتراکوریوم یک شل کننده عضلانی غیر دپولاریزان با اثرات طولانی است و به طور عمده در کبد متابولیزه می شود (۱،۱۲).

داده های حاصل از گروه بدون اتانل قابل مقایسه می باشند. از متغیرهای دیگری که در این بررسی استخراج شد، محاسبه طول مدت فلج ناشی از آتراکوریوم در حضور یا غیاب اتانل بود که نتایج آن در جدول (۲) آمده است. هیچ کدام از زمان ها در دو گروه نسبت به هم تفاوت معنی داری نشان ندادند. اتانل با دوزهای به کار رفته در این مطالعه توانست فلج ناشی از آتراکوریوم را تا حدود ۵۰ درصد برگرداند و حتی سبب افزایش طول تویج ها در مقایسه با زمانی که ماده شل کننده در محیط وجود ندارد، شود. این مسئله در تصویر ۱، نشان داده شده است.



تصویر ۱- برگشت فلج ناشی از آتراکوریوم به وسیله اتانل

رفتار اتانل در مقابل روند فلج ناشی از آتراکوریوم را می توان در نمودار (۱) نیز به تصویر کشید این نمودار اثرات حفاظتی اتانل را در مقابل فلج ناشی از آتراکوریوم بر حسب زمان نشان می دهد.



نمودار ۱ - منحنی دوز - پاسخ به آتراکوریوم در غیاب و حضور

اتانل در عضله ایزوله دوطبطنی گردنی جوجه ($p < 0.05$)

پیش سیناپس (آزادشدن نوروترانسمیتر) مشخص نمود. یکی از این راه ها، استفاده از افزایش تواتر تحریک در حضور اتانل بر تویچ می باشد. اتانل باعث کاهش محسوس تویچ در فرکانس های بالاتر می شود و این مسأله را می توان یکی از دلایل اثر آن بر پیش سیناپس دانست، یعنی در حضور اتانل، تعداد بیشتری از وزیکول ها تخلیه می شوند و استیل کولین آماده آزادشدن کمتر می شود، که خود احتمالاً دلیلی بر افزایش آزادشدن استیل کولین است. بعد از تزریق اتانل تسهیل بارزی در تویچ مشاهده می شود که دلیلی بر پاره شدن بیشتر وزیکول ها در حضور اتانل و در نهایت آزادشدن بیشتر استیل کولین به شکاف سیناپسی است (۱۱، ۶).

۳- اثر تسهیلی اتانل یک اثر پس سیناپسی است (۶). دلیلی که نشان دهنده اثر پس سیناپسی اتانل است اثر مستقیم دپلاریزان آن در صفحه محرکه انتهایی است که موجب تسهیل عملکرد کانال های سدیمی می شود. به طوری که اتانل باعث افزایش فعالیت پمپ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ غشاء می شود (۱۱). این بررسی نشان داد که طول فلج در نمونه هایی که از آتراکوریوم در حضور اتانل استفاده شده بود کمتر از نمونه هایی است که از آتراکوریوم به تنهایی استفاده شده است. این مسئله به احتمال قریب به یقین به این دلیل است که اتانل سبب انقباضات تویچ (Twitch) و افزایش پاسخ به استیل کولین خارجی می شود و اثر تحریکی استیل کولین آندوژن و کولین را به طور مستقیم بر غشاء پس سیناپسی برجسته تر می کند (۱۱).

برای توجیه اثرات حفاظتی اتانل در مقابل آتراکوریوم، بهتر است به اثرات دیگر آن نیز اشاره شود. اتانل دارای اثر خنثی کنندگی انسداد ایجاد شده در اثر مسدود کننده های کانال های سدیم مثل لیدوکائین و پروپرانولول می باشد و نشان داده شده است که فعالیت انتقالی $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ غشاء در حضور اتانل افزایش می یابد (۱۴). از این رو می توان پیشنهاد کرد که بخشی از اثرات اتانل در غشاء پس سیناپسی مربوط به تأثیر آن در کانال های سدیمی غشاء است. در توجیه اثر تسهیلی اتانل، افزایش آزادی استیل کولین از اعصاب کولینرژیک

بر اساس نتایج این مطالعه اثرات فلجی آتراکوریوم، تا حد قابل توجهی در حضور اتانل برگشت کرد (تصویر ۱). نتایج نشان می دهد که درصد فلج ناشی از آتراکوریوم در حضور اتانل در عضله دوطبقی گردن جوجه، کاهش می یابد (جدول ۲). به عبارت دیگر میانگین فلج عضلانی آتراکوریوم در حضور اتانل در مقایسه با عدم اتانل تفاوت معنی داری را نسبت به هم نشان می دهند ($p < 0.05$). این نتایج در مقایسه با یافته های آتراکوریوم در غیاب اتانل (جدول ۱)، به دست آمده اند. اثر حفاظتی اتانل در مقابل فلج ناشی از آتراکوریوم (نمودار ۱)، ممکن است ناشی از خاصیت دپلاریزه کنندگی گیرنده های نیکوتینی به وسیله اتانل باشد (۱۰). این اثرات، فرضیه پس سیناپسی بودن مکانیسم عمل اتانل را مطرح می کنند. هر چند در مطالعه ای که به وسیله Kela و همکاران در سال ۱۹۹۷ در هند (۱۳) انجام شد، نشان داده شد که اثر شل کنندگی گالامین در حضور یا عدم حضور اتانل در افتادگی سر خرگوش تفاوت معنی داری با هم ندارند، امامشخص شده است که اتانل به طور وابسته به دوز می تواند به عنوان یک جایگزین منقبض کننده های عضلانی در شرایط *invivo* و *invitro* در بافت های پستانداران و دوزستان عمل کند (۱۴). اثرات تسهیلی اتانل را می توان در تصویر (۱) یافته های این مطالعه مشاهده نمود. برای توجیه اثرات تسهیلی ذکر شده اتانل سه مکانیسم می توان قابل شد:

۱- اتانل واجد اثر آنتی کولین استرازی است (۶). در بررسی انجام شده، شاید بتوان افزایش پاسخ به استیل کولین خارجی را در حضور اتانل، در اثر مهار کولین استراز توسط آن دانست. در تسهیل پاسخ به استیل کولین با اتانل، اثر تسهیلی پس سیناپسی نیز می تواند موجب افزایش پاسخ به استیل کولین شود. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده نمی توان تسهیل پاسخ به استیل کولین را تنها به اثر آنتی کولین استرازی آن نسبت داد. زیرا ترکیبات کولینرژیک نیکوتینی مقاوم به آنتی کولین استراز هم می توانند اثر تسهیلی مشابهی در محل تلاقی عصبی - عضلانی مخطط ایجاد کنند (۱۱، ۱۰).

۲- اثر تسهیلی اتانل ناشی از تأثیر آن روی پیش سیناپس می باشد (۱۱، ۶). به طور غیر مستقیم می توان نقش اتانل را در

می باشد که احتمالاً منجر به افزایش یون کلسیم داخل سلولی از شبکه رتیلولاندوپلاسمیک یا افزایش برداشت آن توسط عصب می شود (۱۶). به علاوه افزایش آزاد شدن انتقال دهنده های پیام عصبی در محل های کولینرژیک نیز ممکن است در بهتر شدن قابلیت انتقال در این محل ها مؤثر باشد که به احتمال زیاد با افزایش برداشت کلسیم در حضور اتانل ایجاد می شود (۱۱). در پایان استفاده از داروهای هم خانواده ی آتراکوریوم و نیز استفاده از اتانل به عنوان عامل حفاظتی در مقابل فلج ناشی از شل کننده های عضلانی دیگر در مطالعات بعدی توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر مسعود پورهادی و کارکنان بخش فارماکولوژی، سرکار خانم هاشمی و سرکار خانم ذاکر عباسی و آقای قلی اسدالله زاده که در انجام این مطالعه همکاری و همراهی داشته اند، تقدیر و تشکر می شود.

نیز می تواند مطرح شود. در حقیقت اتانل موجب افزایش تواتر [Minature End Plate Potential (Mepps)] می شود (۱۵).

مشخص شده است که اتانل تشکیل ۱،۴،۵- تری فسفات و فراهم شدن کلسیم داخل سلولی را از طریق فعال شدن Phosphoinositidase C حساس به نوکلئوتید گوانین تحریک می کند (۵،۱۶). از این رو افزایش برداشت یون کلسیم در حضور اتانل به وسیله عصب حرکتی (۱۷) و آزاد شدن انتقال دهنده های پیام عصبی از انتهای عصب می تواند مسئول بخشی از اثرات تسهیل کنندگی آن باشد. بنابراین اثرات حفاظتی اتانل در فلج ناشی از آتراکوریوم می تواند ناشی از تسهیل در آزادی استیل کولین باشد. هم چنین می توان این اثرات را به اثرات پس سیناپسی اتانل نیز نسبت داد. افزایش قدرت انقباضی و در نتیجه ایجاد آثار حفاظتی در مقابل بسلوک ناشی از آتراکوریوم، ناشی از اثر پس سیناپسی آن در غشاء سلولی با خاصیت دپلاریزان و کاهش آستانه تحریک پذیری

منابع

- 1- Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 6 th ed. California: Appleton & Lange; 1995: 404-18.
- 2- Tassonyi E, Charpentier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. The role of nicotine icacetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. *Brain Res Bull* 2002; 57(2): 133-50.
- 3- Chaudhari LS, Shetty AN, Buddhi M, Krishnan G. A comparison of continues infusion of vecuronium and atracurium in medline and paramedian laboratories. *J Postgrad Med* 1999; 45(1): 5-9.
- 4- Sundman E, Witt H. The incidence and mechanism of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. *Anesthesiology* 2000; 92(4): 977-84.
- 5- Rooney TA, Hager R, Thomas AP. Alcohols activate phosphoinositidase C in turkey erythrocyte. *B J Pharmacol* 1989; 262: 82.
- 6- Cooper SA, Dretchen KL. Biphasic action of ethanol on contraction of skeletal muscle. *Eur J Pharmacol* 1975; 31(2): 232-36.
- 7- Roebuck TM, Simmons RW, Richardson C, Mattson SN, Riley EP. Neuromuscular responses to disturbance of balance in children with prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(9): 1992-7.
- 8- Bradley DM, Beaman FD, Moore DB, Heaton MB. Ethanol influences on the chick embryo spinal cord motor system: effects of neuromuscular blockade and period of exposure. *J Neurobiol* 1997; 32(7): 684-94.
- 9- Ginsborg BL, Warriner J. The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. *B J Pharmacol* 1960; 96: 136.

- 10-Moghadamnia AA. The effects of ethanol on cholinergic junctions transmission. *Undergraduate Pharm. D Thesis, Faculty of Pharmacy*, Tabriz University; 1988: 39-41.
- 11- Ghandiha A, Moghadamnia AA, Toophan A. Ethanol effect on the somatic muscle contra activity. *Journal of Tabriz University*; 1991; 26(15, 16): 77-86.
- 12 - Clutton RE, Glasby MA. A comparison of the neuromuscular and cardiovascular effects of vecuronium, atracurium and mivacurium in sheep. *Res Vet Sci* 1998; 64(3): 233-7.
- 13- Kela AK, Sharma AK, Mehta SC, Mehta VL. Interaction of muscle relaxant effect of gallamine with ethanol: In vivo mammalian model. *Indian J Exp Biol* 1997; 35(3): 302-3.
- 14- Brodie C, Sampson SR. Role of Na/K ATPase in effects of ethanol on membrane potential of cultured rat skeletal myotubes. *Prog Clin Biol Res* 1987; 235-329.
- 15-Cuppini R. Effect of ethanol on the maturation of the spontaneous transmitter release by regenerated nerve endings. *Drug Alcohol Depend* 1989; 25: 86.
- 16- Jan BH, Andrew PT, Rubin R, Rubin E. Ethanol induced mobilization of calcium by activation of phosphoinositide specific phospholipase C in intact hepatocytes. *J Boil Chem* 1987; 262: 682.
- 17- Greenberg A, Carpenter CL, Messing RO. Ethanol induced component of calcium-45 uptake in p C 12 cells in sensitive to calcium channel modulating drugs. *Brain Res* 1989; 410:143.