

بررسی نقش پتاسیم در ایجاد الگوی تغییرات تهویه در شرایط ورزش و تأثیر انسداد گیرنده‌های بتا آدرنرژیک بر آن

فرشته سلیمان زاده^۱، سعید خامنه^۱، حمید سلیمی خلیق^۱، حسن حیدر نژاد^۲

۱- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

۳- دانشکده علوم پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، بخش داخلی

چکیده

هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی نقش پتاسیم در ایجاد الگوی تغییرات تهویه در حال ورزش و تأثیر انسداد گیرنده‌های بتا آدرنرژیک بر آن بود. ۷ نفر داوطلب سالم مرد با آمادگی جسمانی برای این مطالعه انتخاب شدند. هر داوطلب دو بار با فاصله یک هفته با استفاده از ارگومتر تحت ورزش افزایش یابنده (با افزایش ۲۰ وات بار کاری در هر ۲ دقیقه) تا سرحد خستگی کامل قرار گرفت. بار اول (آزمون اول) بدون استفاده از دارو و بار دوم (آزمون دوم) توأم با تجویز پروپرانولول به میزان ۸۰ میلی‌گرم، ۱/۵ ساعت قبل از شروع آزمایش ورزش بود. هیچ تفاوت معنی داری بین دو حالت از نظر میزان تولید دی اکسید کربن ($\dot{V}CO_2$)، میزان جذب اکسیژن ($\dot{V}O_2$) و تهویه دقیقه‌ای ($\dot{V}E$) هنگامی که کار با حداکثر بار صورت می‌گرفت، وجود نداشت. به هنگام ورزش با تجویز پروپرانولول سطح پتاسیم پلازما افزایش چشمگیری نسبت به حالت کنترل نشان داد ($P < 0/05$). همبستگی مثبت قابل توجهی که بین $\dot{V}E$ و غلظت پلاسمایی پتاسیم $[K^+]_p$ در هر حالت مشاهده شد ($r = 0/96$ و $r = 0/98$ به ترتیب آزمون‌های اول و دوم)، با انسداد بتا آدرنرژیک تغییری نیافت ولی به هنگام ورزش، با انسداد بتا آدرنرژیک، شیب رابطه $\dot{V}E-K^+$ کاهش یافت. کاهش شیب این رابطه در حالت انسداد بتا آدرنرژیک نشان می‌دهد که علیرغم افزایش غلظت پتاسیم پلازما در حالت تجویز دارو تغییری در سطح تهویه ایجاد نشده و بنابراین ممکن است پتاسیم در تحریک تنفس نقشی نداشته باشد.

واژه‌های کلیدی: پتاسیم پلازما، انسداد بتا، هیپرپنه، ورزش، تهویه

ریوی با ترکیبی از عوامل عصبی و هومورال صورت می‌گیرد. اگرچه سهم دقیق و اهمیت نسبی هر یک از این سیگنال‌ها هنوز مورد بحث است. اخیراً توجه به نظریه فاکتورهای موجود در گردش خون بخصوص پتاسیم معطوف شده است که احتمالاً نقش مهمی در این تنظیم با

مقدمه

چگونگی کنترل تنفس در ورزش مدتهاست که برای فیزیولوژیست‌ها به صورت یک معما مطرح است. آنچه بطور عموم پذیرفته شده این است که کنترل تهویه

توجهی بعد از تجویز پروپرانولول کاهش می‌یابد. بر این اساس آنها پیشنهاد کردند که تحریک پتاسیمی آوران‌های عضلانی جهت تنظیم تهویه ریوی در ورزش ضروری نیست. ما نیز پروپرانولول را با روند آزمایشی دیگری بکار بردیم تا مشاهدات ایشان را مورد ارزیابی و تأیید قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

افراد تحت آزمایش: ۷ نفر داوطلب سالم جوان برای این مطالعه انتخاب شدند. تمامی آنها دارای آمادگی جسمانی بودند ولی در رشته ورزشی خاصی مهارت نداشتند. مقادیر متوسط سن، وزن و قد آنها به ترتیب $23 \pm 1/8$ سال (mean \pm SE) $69/7 \pm 0/9$ کیلوگرم و $170/8 \pm 3/7$ سانتی‌متر بود. به افراد مورد آزمایش راجع به موضوع تحقیق و نحوه آزمایش توضیحات لازم داده شد و در مورد بی‌خطر بودن دارو اطمینان داده و رضایت‌نامه‌ای جهت انجام آزمایش و خون‌گیری از آنها گرفته شد. روند آزمایشی مورد تأیید کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار گرفته بود.

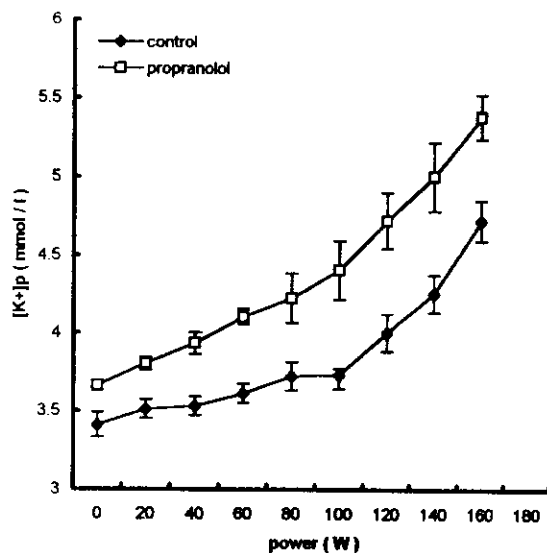
روند آزمایش: هر فرد دو بار تحت ورزش افزایش یابنده تا سرحد خستگی کامل بر روی یک دوچرخه ارگومتر با کنترل کامپیوتری مدل Jaeger قرار گرفت. دو آزمایش با فاصله یک هفته صورت گرفت. هفته اول بدون تجویز دارو (حالت کنترل) و هفته دوم با تجویز خوراکی پروپرانولول (تهیه شده از شرکت تولید دارو) به میزان ۸۰ میلیگرم $1/5$ ساعت قبل از انجام آزمایش بود. بعد از ۲ دقیقه رکاب زدن بدون بار، بار کاری دوچرخه هر ۲ دقیقه به میزان ۲۰ وات (که بایستی داوطلب دور پدال زدن را تا ۷۰ دور در دقیقه نگاه می‌داشت) افزایش می‌یافت تا زمانی که دیگر شخص علیرغم تشویق کلامی نمی‌توانست دور

واسطه مناطق تحریکی معینی از گیرنده‌های شیمیایی داشته باشد [۱]. هنگام فعالیت عضلانی، پتاسیم از سلول خارج شده و این حالت همراه با افزایش فعالیت الکتریکی عضله و نارسایی پمپ سدیم - پتاسیم، باعث ایجاد هیپرکالمی می‌شود [۲،۳،۴،۵]. کاتکول آمین‌ها از طریق فعال کردن گیرنده‌های بتا آدرنرژیک با افزایش فعالیت پمپ این هیپرکالمی را تعدیل می‌نمایند [۶،۷،۸،۹،۱۰]. هیپرکالمی سبب کاهش پتانسیل غشایی و دپلاریزاسیون سلول‌های تحریک پذیر می‌شود [۴]. یکی از آثار فیزیولوژیک این یون در طی ورزش تحریک شیمیایی تهویه ریوی از طریق کمورفلکس عضلانی (آوران‌های حسی محیطی)، تحریک گیرنده‌های کششی ریوی با تطابق آهسته و بخصوص تحریک گیرنده‌های شیمیایی شریانی رخ می‌دهد [۱،۴]. بعلاوه رابطه مثبت معنی داری بین تهویه دقیقه‌ای ($\dot{V}E$) و غلظت پتاسیم پلاسما ($[K^+]_p$) در طی ورزش با بار ثابت [۱۱،۱۲] و ورزش افزایش یابنده وجود دارد [۱۳،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷،۱۸] که این یافته‌ها نقش مهمی را برای پتاسیم جهت کنترل تنفس در طی ورزش پیشنهاد می‌کنند، اما نشان داده شده که با انسداد گیرنده‌های بتا دوآدرنرژیک، هیپرکالمی ناشی از ورزش تشدید می‌یابد [۱۲،۱۷] بدون آنکه تغییری در تهویه حالت ثابت رخ دهد [۱۷،۱۹]. در همین رابطه Paterson و Nye [۱۳] گزارش کرده اند که عدم تغییر در تهویه به هنگام استفاده از پروپرانولول ممکن است به این علت باشد که پروپرانولول حساسیت گیرنده‌های شیمیایی را به افزایش پتاسیم پلاسما در گربه کاهش می‌دهد. از طرفی Schneider و همکاران [۱۷] نشان دادند که رابطه مثبت قوی بین غلظت پتاسیم پلاسما و تهویه دقیقه‌ای که در طی ورزش افزایش یابنده وجود دارد با انسداد بتا تغییری نمی‌یابد اما شیب این رابطه بطور قابل

اختلاف معنی دار محسوب می‌شد.

نتایج

طبق روند تعیین شده افراد در دو حالت آزمایشی (کنترل و پروپرانولول) قرار گرفتند و آزمایش ورزش افزایش یابنده در هر مورد صورت گرفت. مشاهده شد افراد بطور معنی داری ($P < 0.05$) بار کاری (Power output) بیشتری را در طی آزمایش‌های کنترل نسبت به تجویز پروپرانولول تحمل کردند (جدول ۱). این مسأله منجر به اخذ زمان خستگی طولانی‌تر و $\dot{V}O_2$ ، $\dot{V}CO_2$ بالاتری در حالت کنترل نسبت به شرایط انسداد بتا گردید (جدول ۱).

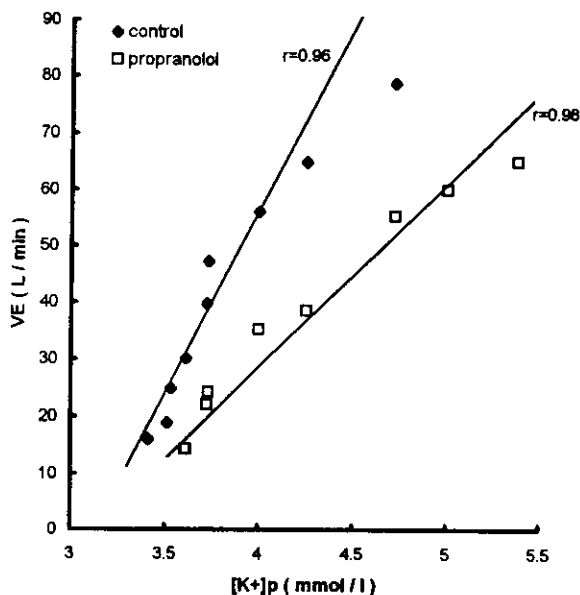


شکل ۱ - تغییرات غلظت پتاسیم پلازما در هر بار کاری در طی شرایط کنترل و پروپرانولول. داده‌ها به صورت (mean±SEM) برای هر گروه نمایش داده شده است. سطح پتاسیم پلازما به صورت معنی‌داری در طی ورزش با انسداد بتا آدرنژیک در هر بار کاری افزایش نشان داد ($P < 0.01$) آزمون t زوج و آنالیز واریانس یک‌طرفه).

پدال زدن را بالای ۵۰ دور در دقیقه نگاه دارد. برای هر آزمایش افراد ساعت ۸ صبح بصورت ناشتا مراجعه کردند. در ساعت ۹ صبح یک کاتتر وریدی (آنژیوکت نم‌ره ۱۸) در ورید بازویی کار گذاشته می‌شد و با هپارین لاک مسیر وریدی باز نگهداشته می‌شد. تهویه دقیقه‌ای ($\dot{V}E$)، میزان جذب اکسیژن ($\dot{V}O_2$) و میزان تولید دی‌اکسید کربن ($\dot{V}CO_2$) بوسیله آنالیزورهای مادون قرمز گازهای اکسیژن و دی‌اکسید کربن و پنوموتاکوگراف در هر تنفس تعیین می‌شدند و هر ۱۰ ثانیه متوسط داده‌ها محاسبه می‌شدند. با قرار دادن سه لید سینه‌ای ECG مشاهده و میزان ضربانات قلبی نیز هر ۱۰ ثانیه ثبت می‌شدند. تمامی داده‌های تهویه‌ای، قلبی و متابولیکی ($\dot{V}E$ ، $\dot{V}O_2$ ، $\dot{V}CO_2$) به سیستم آنالیزور کامپیوتر (HR, TIME, POWER, RQ) به سیستم آنالیزور کامپیوتر (Setup Mijhardt b.v. version 3.02 Oxygen) وارد می‌شدند. برای تعیین سطح پتاسیم پلازما، در ۲۰ ثانیه آخر هر ۲ دقیقه بار کاری و در سرحد خستگی کامل فرد، نمونه‌های خونی در سرنگ‌های هپارینه شده ۳ میلی‌متری جمع‌آوری می‌شدند. جهت تعیین دقیق غلظت پتاسیم پلازما، پلاسمای جمع‌آوری شده با الکترولیت آنالیزور AVL و فلام فتومتر FLM3 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: برای مقایسه مقادیر هر متغیر در بار کاری مشابه بین دو حالت کنترل و پروپرانولول از آزمون t زوج استفاده شد نیز برای مقایسه اختلاف بین اندازه‌گیری‌های تکرار شده بین دو گروه به ازاء هر بار کاری در مورد $\dot{V}E$ ، $\dot{V}O_2$ ، $\dot{V}CO_2$ ، HR از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد. برای مقایسه شیب رابطه تهویه - پتاسیم از آنالیز رگرسیون سود جستیم. روابط بین تهویه و غلظت پتاسیم با استفاده از آزمون ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شدند. در صورتی که $P < 0.05$ بود

همبستگی و رابطه مثبت معنی داری بین تهویه و غلظت پتاسیم پلاسما در هر دو حالت وجود داشت ($r=0/96$) و $r=0/98$ به ترتیب در حالت کنترل و تجویز پروپرانولول ($P<0/01$) که این همبستگی قوی با انسداد بتا آدرنرژیک تغییری نیافت ولی پروپرانولول سبب کاهش معنی داری در شیب رابطه تهویه - پتاسیم شد ($P<0/05$) (شکل ۳).

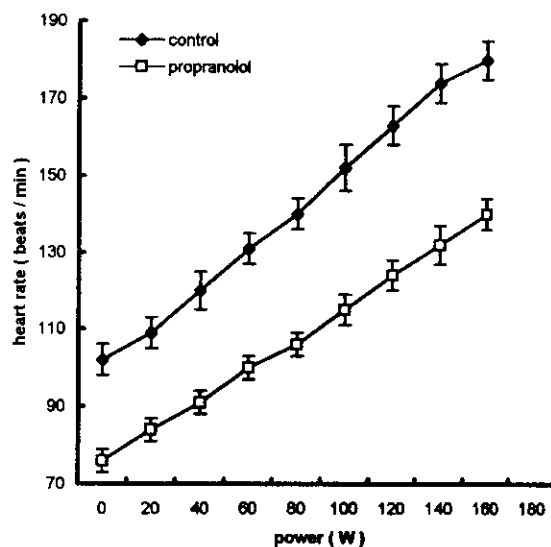


شکل ۳- رابطه بین تهویه و غلظت پتاسیم پلاسما در طی شرایط کنترل و پروپرانولول. شیب رابطه تهویه - پتاسیم در طی ورزش با انسداد بتا آدرنرژیک بطور معنی داری در مقایسه با شرایط کنترل کاهش نشان داد ($P<0/05$) آنالیز رگرسیون و آزمون ضریب همبستگی پرسون).

بحث

در مطالعه حاضر شاهد افزایش $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ با افزایش بار کاری در طی ورزش افزایش یابنده بودیم ولی تجویز پروپرانولول تأثیر معنی داری در تغییرات یاد شده نداشت. همچنین شاهد افزایش غلظت پتاسیم پلاسما با افزایش بار کاری در هر دو شرایط آزمایشی بودیم و نیز انسداد بتا آدرنرژیک سبب افزایش معنی داری در سطح پتاسیم پلاسما نسبت به شرایط کنترل گردید

هیچ اختلاف معنی داری بین دو شرایط از نظر $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$, $\dot{V}O_2$ به ازاء بار کاری در ورزش افزایش یابنده وجود نداشت (شکل ۱، آزمون‌های t زوج و آنالیز واریانس یک طرفه). سطوح پتاسیم پلاسما نیز بصورت معنی داری ($P<0/01$) در طی ورزش با انسداد بتا آدرنرژیک نسبت به حالت کنترل افزایش نشان داد (شکل ۱). همچنین تأثیر پروپرانولول باعث کاهش معنی داری در سرعت ضربانات قلبی در هر بار کاری در طی آزمایش با انسداد بتا آدرنرژیک بود ($P<0/01$) (شکل ۲).



شکل ۲- تغییرات سرعت ضربانات قلبی به ازاء هر بار کاری در طی شرایط کنترل و پروپرانولول. داده ها به صورت (mean±SEM) برای هر گروه نمایش داده شده است. سرعت ضربانات قلبی بطور معنی داری در هر بار کاری در طی آزمایش با انسداد بتا آدرنرژیک کاهش یافته بود ($P<0/01$) آزمون t زوج و آنالیز واریانس یک طرفه).

رابطه بین تهویه دقیقه‌ای و غلظت پتاسیم پلاسما در طی ورزش افزایش یابنده تحت هر دو شرایط آزمایشی برای تمامی افراد در شکل ۳ نشان داده شده است.

Paterson و همکاران [۱۷] چنین بود که درمان با پروپرانولول منجر به سطح خونی بالاتر پتاسیمی در ۶ دقیقه ورزش تحت ماکزیمم نسبت به حالت کنترل بدون تغییری در تهویه در حالت ثابت می‌گردد که مشابه نتایج حاضر است ولی آنها معتقدند که علت این یافته آن است که پروپرانولول هم شدت تخلیه کاروتیدی و هم حساسیت گیرنده‌های شیمیایی را به تحریک پتاسیم در گربه‌های بیهوش شده کاهش می‌دهد [۲۱]. این مسأله ممکن است توضیح دهد که چرا افراد با انسداد بتا آدرنرژیک در طی ورزش دارای سطح تهویه بالاتری نسبت به افراد کنترل نیستند بر خلاف آنکه غلظت پتاسیم پلاسمایی شان بطور معنی‌داری بالاتر است. البته هیچ آزمایشی از تأثیر پروپرانولول روی حساسیت گیرنده‌های شیمیایی به تحریک پتاسیم در انسان صورت نگرفته است و نمی‌توان تمامی مطالعات حیوانی را بطور کامل به انسان تعمیم داد. بهر حال نیاز به روشن ساختن تأثیر دارو بر حساسیت این گیرنده‌ها نسبت به پتاسیم در انسان‌ها احساس می‌شود. Schneider و همکاران پیشنهاد کردند که احتمالاً تحریک پتاسیمی آوران‌های عضلانی و گیرنده‌های کششی ریوی نقشی در کنترل تنفس در طی ورزش ندارد چون این آوران‌ها و نیز گیرنده‌های کششی ریوی علیرغم سطح بالای پتاسیم بین سلولی با انسداد بتا آدرنرژیک نتوانستند تنفس مازاد در طی ورزش را تحریک نمایند [۱۷].

بطور خلاصه نتایج ما حاکی از کاهش شیب رابطه تهویه - پتاسیم علیرغم همبستگی قوی بین آنها است که پیشنهاد می‌کند پتاسیم نمی‌تواند مسئول تمامی هیپرپنه مشاهده شده در طی ورزش باشد و بایستی فاکتورهای دیگری نظیر عوامل عصبی، اسیدها، pH و ... در این امر سهم باشند.

(شکل ۱ - ، جدول ۱). برای مشاهده تأثیر دارو از منحنی تغییرات سرعت ضربانات قلبی و مقایسه آنها در هر دو شرایط آزمایشی استفاده شد (شکل ۲). بنابراین تجویز پروپرانولول منجر به افزایش معنی‌داری در سطح پتاسیم پلاسمای نسبت به حالت کنترل گردید بدون آنکه با افزایش متعاقبی در تهویه همراه باشد. در مطالعه حاضر همچنین شاهد ارتباط نزدیکی بین تهویه و غلظت پتاسیم پلاسمای بودیم و این همبستگی نزدیک با انسداد بتا آدرنرژیک تغییری نیافت (شکل ۳). علیرغم عدم تغییر این رابطه، درمان با پروپرانولول منجر به کاهش معنی‌داری در شیب رابطه تهویه و پتاسیم گردید (شکل ۳)، که نشان می‌دهد علیرغم افزایش قابل توجه در سطح پتاسیم پلاسمای همراه با انسداد بتا، تهویه بدون تغییر باقی مانده است و هیپرکالمی تشدید یافته نتوانسته افزایشی در میزان تهویه از طریق گیرنده‌های شیمیایی ایجاد کند که پیشنهاد می‌کند پتاسیم نقش عمده‌ای در تحریک تنفس در طی ورزش افزایش یابنده در انسان ندارد. در مطالعه Schneider و همکاران در ۱۹۹۴ [۱۷] نیز نشان داده شد که علیرغم افزایش معنی‌دار در سطح پتاسیم با انسداد بتا، افزایش مطابقی در تهویه ایجاد نشد. بنابراین نتایج و مشاهدات مشابه در مطالعه حاضر می‌توان اذعان داشت که وجود رابطه قوی بین تهویه و غلظت پتاسیم خون نمی‌تواند بطور قطع نقش پتاسیم را در ایجاد هیپرپنه ورزش توضیح دهد و این رابطه مطمئناً یک رابطه علت و معلولی نیست. در تحقیقات بسیاری [۱۱، ۱۲، ۱۴، ۱۵، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰] سعی بر تغییر غلظت پتاسیم خون در انسان در حال اندازه‌گیری تهویه بود. مشاهده شد که چه پایین آوردن غلظت پتاسیم پلاسمای و چه بالا بردن آن هیچ تغییری بر روی تهویه ریوی فرد ندارد که این یافته‌ها بر عدم اهمیت پتاسیم در تحریک تنفس در ورزش دلالت دارند. یافته

منابع

- [1] Paterson DG. Potassium and breathing in exercise, *Sports Med*, 23 (1997) 149-163.
- [2] Membo JI, Segersted OM. Plasma potassium changes with high intensity exercise. *J. Physiol*, 421 (1990) 105-122.
- [3] Nye PGC. Identification of peripheral chemoreceptor stimuli, *Med Sci Sports Exerc*, 26 (1994) 311-318.
- [4] Paterson DG. Role of potassium in the regulation of systemic physiological function during exercise, *Acta Physiol Scand*, 56 (1996) 287-294.
- [5] Vollestad NK, Hallen J, Sejersted OM. Effect of exercise intensity on potassium balance in muscle and blood of man, *J. Physiol*, 457 (1994) 359-368.
- [6] Brown M.J., Brown D.C., Murphy M.B., Hypokalemia from beta 2 receptor stimulation by circulating epinephrine, *N. Engl J. Med.*, 309 (1983) 1414-1419.
- [7] Clausen T., Flatman J.A., Beta 2 adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic, Na-K transport in rat soleus muscle, *Br. J. Pharmacol*, 68 (1980) 749-755.
- [8] Katz A., Sahlin K., Juhlin D.A., Effect of beta adrenoceptor blockade on H⁺ and K⁺ flux in exercising humans, *J. Appl Physiol*, 59 (1985) 336-341.
- [9] Paterson D.J., Nye PCG., The effect of beta adrenergic blockade on the carotid body response to hyperkalemia in the cat. *Respir Physiol*, 74 (1988) 229-237.
- [10] Williams M.E., Gervino E.V., Rosa R.M., et al, Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise, *N. Engl. J. Med*, 312 (1985) 823-827.
- [11] Paterson D.J., Robbins P.A., Conway J. Changes in arterial plasma potassium and ventilation during exercise in man, *Respir Physiol*, 74 (1988) 229-237.
- [12] Paterson D.J., Conway J., Robbins P.A., Effects of propranolol on arterial plasma potassium and ventilation during exercise in man, *J. Physiol*, 138 (1991) 16
- [13] Busse M.W., Maassen N., Konrad H., Relation between plasma potassium and ventilation during incremental exercise after glycogen depletion and repletion in man, *J. Physiol Lond*, 443 (1991) 469-476.
- [14] Donaldson G.C., Newstead C.G., Sneyd J.R., Potassium as a respiratory signal in humans, *J. Appl Physiol*, 69 (1990) 1799-1803.
- [15] Mc Coy M., Hargreaves M., Potassium and ventilation during incremental exercise in trained and untrained men, *J. Appl Physiol*, 73 (1992) 1287-1290.
- [16] Paterson D.J., Friedland J.S., Bascom D.A., et al, Changes in arterial K⁺ and ventilation during exercise in normal subjects and subjects with McArdle's syndrome, *J. Physiol*, 429 (1990) 339-348.
- [17] Schneider D.A., McEniery M.T., Solomon C., et al. Ventilatory and hyperkalemic responses to incremental exercise after propranolol treatment, *J. Appl Physiol*, 77 (1994) 1907-1912.
- [18] Yoshida T., Chida M., Ichioka M., et al. Relationship between ventilation and arterial potassium concentration during incremental exercise and recovery, *Eur. J. Appl Physiol*, 61 (1990) 193-196.
- [19] Paterson D.J., Freidland J.S., Oliver D.O., et al. The ventilatory response to lowering potassium with dextrose and insulin in subjects with hyperkalemia, *Respir Physiol*, 76 (1989) 393-398.
- [20] Donaldson G.C., Newstead C.G., In man at rest undergoing hemo-dialysis, reduction in arterial potassium does not influence minute ventilation, *J. Physiol Lond*, 407 (1988) 29-32.
- [21] Linton R.A., Band D.M., The effect of potassium on carotid chemoreceptor activity and ventilation in the cat, *Respir Physiol*, 54 (1985) 65-70.