

بررسی اثر توأم ATP-MgCl_2 با محلولهای هیپرتونیک در احیاء شوک هموراژیک در رات

افشنین نظری ♦ حمید فراهانی ♦

یافته / سال پنجم / شماره ۱۷

چکیده

مقدمه : در سالهای اخیر کارا بی محلولهای هیپرتونیک در احیاء، شوک هموراژیک در مطالعات آزمایشگاهی و بررسی‌های کلینیکی نشان داده شده است. از طرفی تجویز ATP-MgCl_2 نیز در درمان شوک هموراژیک جهت بهبود بروون ده قلبی، کارایی قلب، پروفوزیون بافتی بکار می‌رود. در این تحقیق اثرات محلولهای هیپرتونیک همراه با محلول ATP-MgCl_2 در درمان شوک هموراژیک رات بررسی شد.

مواد و روشها : در این مطالعه تجربی ۲۱ رات نر از نژاد ویستار به طور تصادفی درسه گروه قرار گرفتند. پس از بیهوش نمودن، شوک هموراژیک بوسیله خونریزی ایجاد و حیوانات بمدت ۳۰ دقیقه در حالت شوک نگهداری شدند. سپس به گروه اول محلول هیپرتونیک کلرور سدیم ۵٪ به گروه دوم ATP-MgCl_2 و به گروه ۳ هر دو محلول تزریق شد. فاکتورهای فشارخون، الکترولیتهای سرم (سدیم و پتاسیم)، هماتوکریت، پروتئین تووال، آلبومین، سربان قلب، اسموالیته سرم و ادرار قبل، بلافاصله بعد از شوک ویک ساعت پس از تزریق محلولها اندازه گیری شد. فشارخون با استفاده از دستگاه فیزیوگراف و سدیم و پتاسیم با فلم فتومر و سایر فاکتورهای خونی توسط کیت‌های مخصوص اندازه گیری شد. همچنین اسموالیته سرم و ادرار توسط دستگاه اسومومتر اندازه گیری شد.

یافته‌ها : میانگین غلظت سدیم یکساعت بعد از احیاء، در گروه ۱ و ۳ نسبت به گروه ۲ افزایش معنی داری داشت ($p < 0.05$) و میانگین غلظت آلبومین سرم در گروه ۲ نسبت به گروههای دیگر افزایش معنی داری از خود نشان داد ($p < 0.05$). از نظر اسموالیته سرم و ادرار در سه گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت. میانگین فشارخون سیستولی در ۱۵ دقیقه اول بعد از احیاء، در گروه ۲ کاهش معنی داری را نسبت به گروه ۱ و ۳ از خود نشان داد ($p < 0.05$) و در بین گروه ۱ و ۳، گروه ۳ افزایش بیشتری داشت هر چند که اختلاف معنی دار نبود.

نتیجه گیری : اگرچه تغییراتی در غلظت سدیم یا آلبومین پلاسمای دامنه در گروه ۲ نسبت به سایر گروهها مشاهده شدو نیز در گروه سه در ۱۵ دقیقه اول بعد از احیاء موفق شد که فشارخون را از دیگر گروهها بالاتر ببرد؛ ولی نتوانست در پایان احیاء، فشارخون را در آن محدوده حفظ کند، به نظر میرسد محلول ATP-MgCl_2 به تنها یک و توام آن با محلول هیپرتونیک در مقایسه با محلول هیپرتونیک به تنها یک اثرات مفیدی را در بهبود پارامترهای همودینامیک و آزمایشگاهی در احیاء شوک نداشته باشد.

واژه‌های کلیدی : محلولهای هیپرتونیک، شوک هموراژیک، ATP-MgCl_2

♦ مری - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

♦ مری - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک

مقدمه

واين محلولها در درمان فوريتی ارزش دارند(۵). اصولاً اين مواد تمایل اندکی برای خارج شدن از طریق منافذ مویرگی بداخل فضای بینابینی دارند و این محلولها محتوى الکتروولیتهای مناسب برای جلوگیری از بر هم خوردن تعادل الکتروولیتهای مایع خارج سلولی هستند. از مایعات متداولی که استفاده می شود می توان دکستران، رینگر لاکتان و محلول ایزوتونیک نمکی را نام برد. مطالعات قبلی اثر توأم^۱ ATP-MgCl₂ با گلوکز، رینگر لاکتان و نرمال سالین و یا اثر مجزا ATP-MgCl₂ را در مقایسه با این محلولها مورد بررسی قرار داده است و هدف ما در این مطالعه بررسی تاثیرات داخل وریدی ATP-MgCl₂ همراه با محلولهای هیپرتونیک در شوک هموراژیک روی بهبود پارامترهای همودینامیک و فاکتورهای بیوشیمیایی خون در مقایسه با تزریق هرکدام از آنها به تنها است.

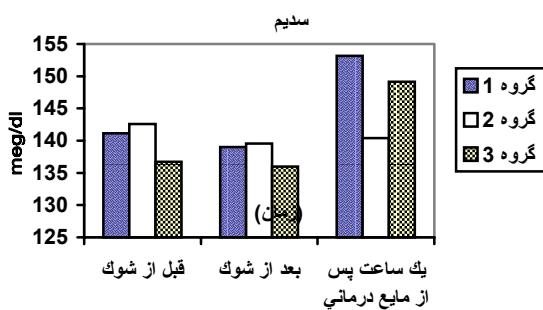
مواد و روشها

این مطالعه یک بررسی تحریی بود. تعداد ۲۱ رات نر از گونه ویستار^۲ با میانگین وزنی ۲۸۰-۳۳۶ گرم در سه گروه به طور تصادفی تقسیم شدند. گروه اول حیواناتی که محلول هیپرتونیک ۵٪ دریافت می کردند، گروه دوم محلول ATP-MgCl₂ و گروه سوم هر دو محلول را به صورت توان دریافت نمودند. ابتدا حیوان با پنتوباربیتال سدیم با دوز ۵۰ mg/kg داخل صفاقی بیهود شد و جهت بهبود وضعیت تنفسی بانمایان کردن تراشه، لوله تراشه را قرار داده و سپس دو شریان رانی و یک ورید رانی آن ایزوله و کانوله گردید، عمل کانوله کردن با کانولهایی از جنس پلی اتیلن که هپارینه شده بودند، انجام گرفت، یک شریان رانی به دستگاه فیزیوگراف Bioscience ساخت انگلستان) جهت ثبت کردن دائم فشار خون وصل شد و از شریان دیگر عمل خونگیری و نمونه برداری انجام گردید. از ورید رانی نیز عمل تزریق انجام گردید. مثانه حیوان را جهت گرفتن نمونه ادرار نمایان نموده، سپس نمونه ادرار به منظور اندازه گیری اسموالیته ادرار گرفته شد. نمونه خونی قبل از شوک جهت اندازه گیری الکتروولیتها، پروتئین

شوک در اثر ناکافی بودن میزان جریان خون در سراسر بدن تا حدی است که بافتها دچار آسیب می شوند (۱)، اما کاهش حجم موثر در حال گردش اهمیت پایه ای دارد و از نقص گردش خون تا نارسائی غیر قابل برگشت خون ادامه می یابد. شوک یک نارسائی گردش خون محیطی ناشی از اختلاف بین ظرفیت بستر عروقی و حجم مایع داخل عروقی است (۲). پس به نظر می رسد کاهش جریان خون اعضای حیاتی بدن، آخرین گام مشترک تمام انواع شوک است. شوک می تواند به علل مختلف ایجاد شود و یکی از علل آن شوک هموراژیک است. در شوک هموراژیک کاهش حجم خون بر اثر خونروی بازگشت وریدی را کاهش می دهد، بروان ده قلبی سقوط می کند، ضربان قلب زیاد می شود، فشار خون سقوط می کند و جریان خون ناکافی در بافتها منجر به افزایش گلیکولیز بیهودگی همراه با تولید مقادیر زیادی اسید لاکتیک می شود که اسیدوز ناشی از اسید لاکتیک، میوکارد را تضعیف می کند. از طرفی هنگامیکه فشار شریانی به اندازه کافی سقوط کند، میزان جریان خون کرونر از مقدار لازم برای تغذیه خود میوکارد کمتر میشود و قلب را بیشتر تضعیف می کند. همچنین ممکن است نوتروفیلها، پیتید گشاد کننده عروق را آزاد کرده و از طرفی اسیدوز شدید نیز سبب گشاد شدن عروق شود و در نهایت آزاد سازی آزمیمهای لیزوژومی و تخلیه فسفاتهای پر انرژی همراه با تخریب سلولی ایجاد شود (۴،۳). مطالعات نشان داده اند که میزان بقاء در حیوانات در شوک هموراژیک بعد از تجویز داخل عضله، داخل صفاق یا وریدی ATP-MgCl₂^۱ به طور مشخص، بهبود می یابد و بازده قلبی، حجم ضربه ای قلب و پرفوزیون بافتی و متابولیسم سلولی افزایش می یابد (۲). همچنین در شوک هموراژیک جایگزینی مایع خارج سلولی با در نظر گرفتن تغییراتی که در گردش خون محیطی و مایع بینا بینی رخ می دهد، لازم است و کلا محلولهای هیپرتونیک با کشیدن مایع از فضاهای بین بافتی حجم خون را زیادی کنند

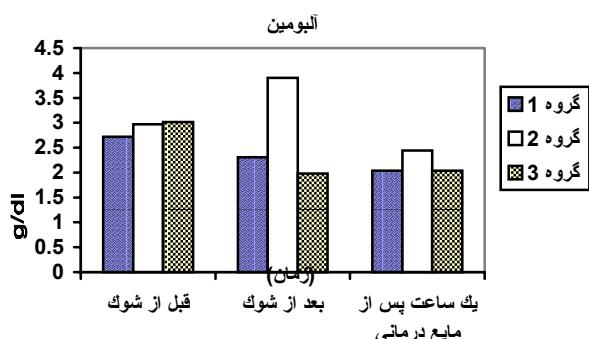
1. Adenosin three phosphate

2. Wistar



نمودار شماره ۱: اثر شوک هموراژیک بر روی غلظت سدیم سرم در گروه ۱ (۰.۵% NaCl)، گروه ۲ (ATP-MgCl₂) و گروه ۳ (ATP-MgCl₂ & ۰.۵% NaCl)

غلظت آلبومین پلاسمای در گروه ۲ ($2/44 \pm 0.3$ gr/dl) در مقایسه با گروه ۳ ($2/04 \pm 0.45$ gr/dl) افزایش معنی داری را نشان داد ($p < 0.05$) (نمودار ۲).



نمودار شماره ۲: اثر شوک هموراژیک بر روی غلظت آلبومین سرم در گروه ۱ (۰.۵% NaCl)، گروه ۲ (ATP-MgCl₂) و گروه ۳ (ATP-MgCl₂ & ۰.۵% NaCl)

فشار سیستولی در ۱۵ دقیقه اول بعد از احیاء در گروه ۲ ($112/86 \pm 30/89$ mmHg) کاهش معنی داری را نسبت به گروههای ۱ ($116/62$ mmHg) و ۳ ($127 \pm 11/62$ mmHg) نشان داد و بین گروه ۱ و ۳ هر چند افزایش فشار سیستولیک در گروه ۳ بیشتر بود، اما تفاوت معنی دار نبود چرا که تا پایان ۶۰ دقیقه بعد از احیاء،

توتال، آلبومین پلاسمای اسمولالیته سرم گرفته شد. الکتروولیتهای سرم (Na^+ , K^+) بوسیله فلم فتوتمتر^۱ و اسمولالیته Vapor pressure اندار توسط اسmometer (osmometer) مدل ۵۵۰۰ ساخت وسکور (آمریکا) اندازه گیری شد. بلافارسله بعداز گرفتن نمونه اول با عمل خون گیری توسط سرنگ حیوان در مدت ۳ الی ۷ دقیقه وارد مرحله شوک شد و به مدت ۳۰ دقیقه، فشار میانگین شریان حیوان در محدوده ۴۰ mmHg نگهداشته شد. برای تشییت فشار در این محدوده در صورت لزوم با سرنگ، خون را از بدن حیوان کشیده یا تزریق می شد. در پایان مرحله شوک دومین نمونه خونی و ادرار گرفته شدو بلافارسله بعد از آن مایع درمانی انجام گرفت. به این ترتیب به گروه اول مایع هیپertonیک (کلرور سدیم ۰.۵%) به مقدار ۱۵ cc/kg به مدت ۱۵ دقیقه تزریق شد. در گروه دوم ابتدا محلول ATP-MgCl₂ تهیه شد. بدین شکل که به شکل ۱۰۰ μmol/kg (Sigma Chemical) به میزان ۰.۵% سدیم در آب بدون یون سرد حل شد و با ۱ نرمال PH محلول به ۷/۴ رسانده شد و همین عمل برای نیز MgCl₂ انجام شد. این دو محلول بلافارسله قبل از تزریق، به مقدار میانگین مقدار مصرفی ۰/۲۵ ATP-MgCl₂ میلی لیتر بود که در مدت ۱۵-۲۰ دقیقه به حیوان تزریق شد. گروه سوم نیز هر دو محلول را تواما دریافت نمودند. یک ساعت پس از پایان تزریق، سومین نمونه خونی و ادرار گرفته شد. داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمونهای Anova مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

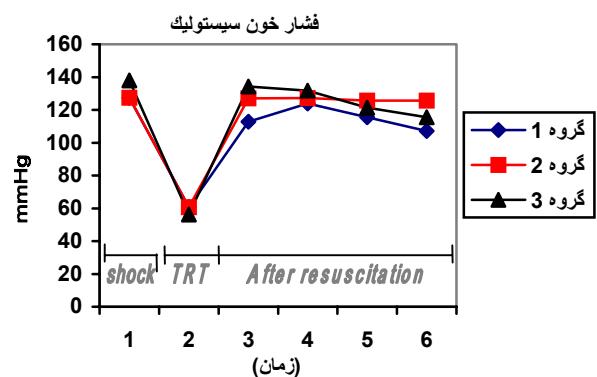
پس از مایع درمانی میانگین غلظت یون سدیم در گروه ۱ ($149/14 \pm 3/29$ meq/dl) و گروه ۳ ($153/14 \pm 12/6$ meq/dl) با گروه ۲ ($140/43 \pm 3/21$ meq/dl) تفاوت معنی داری نشان داد ($p < 0.05$) (نمودار ۱).

1. Flamephotometer

می دانند(۱۳). غلظت یون سدیم پلاسما یک ساعت پس از احیاء در گروههای ۱ و ۳ افزایش معنی داری نسبت به گروه ۲ نشان داد که ناشی از تجویز محلول کلرور سدیم هیپر تونیک به این دو گروه است. غلظت آلبومین پلاسما و پروتئین توتال در گروه ۲ افزایش معنی داری پیدا کرده بود (نسبت به دو گروه دیگر که محلول هیپر تونیک دریافت کرده بودند). تحقیقات نشان داده است که بدنبال تزریق مایعات هیپر تونیک جهت احیاء شوک همورازیک، غلظت پروتئین سرمی کاهش یافته و این کاهش حدود ۱۲ دقیقه پس از احیاء باقی ماند (۱۴). در این مطالعه نیز این کاهش غلظت پروتئین توتال و آلبومین مشاهده گردید که دلیل آنرا میتوان به رقت پلاسما در گروههای دریافت کننده محلول کلرور سدیم هیپر تونیک دانست هر چند که عده ای از محققین افزایش نفوذ پذیری مویرگی را نیز در این امر دخیل می دانند (۱۵). بررسی تغییرات فشار خون نشان داد که در ۱۵ دقیقه اول بعد از احیاء در گروههای ۱ و ۳ فشار سیستولیک افزایش معنی داری نسبت به گروه ۲ داشت و در بین گروه ۱ و ۳، گروه ۳ که هر دو محلول هیپر تونیک و ATP-MgCl₂ را دریافت نموده بود، افزایش فشار سیستولیک بیشتری داشت، هر چند که این اختلاف معنی دار نبود. اما این گروه (گروه ۳) نتوانست فشار خون را در آن محدوده تا پایان ۱ ساعت بعد از احیاء حفظ کند، در حالیکه محلول هیپر تونیک به تنهایی (گروه ۱) نتوانست فشار خون را در یک ساعت بعد از احیاء در مقایسه با دو گروه دیگر به میزان بالاتری حفظ کند ($P < 0.05$). با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می رسد ATP-MgCl₂ به تنهایی و توام با محلول هیپر تونیک در مقایسه با محلول هیپر تونیک (به تنهایی) اثرات مفیدی در بهبود پارامترهای آزمایشگاهی (سدیم و پروتئین سرم) و پارامترهای همو دینامیک نداشته باشد.

با توجه به نتایج به دست آمده پیشنهادات زیر مطرح می گردد:

فشار سیستولیک به تدریج در گروه ۳ کاهش پیدا نمود (نمودار ۳).



نمودار شماره ۳: اثر شوک همورازیک بر روی فشار سیستولیک در گروه ۱ (٪۵ NaCl)، گروه ۲ (ATP-MgCl₂)، گروه ۳ (ATP-MgCl₂ & ٪۵NaCl) و ا: زمان احیاء و ۳، ۴، ۵ و ۶: یک ساعت بعد از مایع درمانی به فواصل ۱۵ دقیقه

بررسی اسمولالیته ادرار و پلاسما در سه گروه نشان دهنده عدم تفاوت معنی دار بین سه گروه بود.

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی اثر توام ATP-MgCl₂ با محلول هیپر تونیک در احیاء شوک همورازیک بود. مطالعات انجام شده نشان داده است که محلول ATP-MgCl₂ در دوز ۲۰۰-۴۰۰ $\mu\text{mol/kg}$ باعث افزایش زمان بقاء می شود و پرورون ده قلبی، حجم ضربه ای، پرشدگی قلب، پروفوزیون بافتی و متabolیسم سلولی را افزایش می دهد (۶، ۷، ۸). از طرف دیگر مطالعات دیگری نشان داده است که تزریق محلول هیچ تاثیر مفیدی در بهبود فرآیند شوک نداشته است (۹، ۱۰، ۱۱). هر چند که در استفاده از این محلول میزان دوز اثر آن مهم است به طوریکه بیان شده دوز ۲۰۰-۴۰۰ $\mu\text{mol/kg}$ محلول سبب سرکوب سیستم قلبی-عروقی و مرگ در عرض یک ساعت می شود؛ ولی در دوز ۱۰۰ $\mu\text{mol/kg}$ (دوز به کار رفته در این تحقیق) سبب افزایش فعالیت همو دینامیک و متabolیسم میوکارد می شود (۱۲). اثر اصلی آن را در درمان شوک ناشی از اثرات آن در بهبود پروفوزیون محیطی

References

1. Guyton AC, Hall JE. Text book of medical physiology. H.I.E. Sanders, Tenth ed, 2000; pp: 253-262
2. Schwartz SI, Shires GI, Spencer FC. Principle of surgery: From Mc Grow-Hill Inc, New York, 1994; pp: 119-144
3. Hurst JW, The heart .Vol 1. seventh Ed. From McGraw-Hill-Information Service Company, 1990; pp: 442-461
4. Clermont HG, and William JS. Lymph lysosomal enzyme acid phosphatase in hemorrhagic shock, Ann Surg, 1972; 175(1); 90-96
5. Ganong WF. Review of Medical Physiology Nineteen Ed, From Long medical Publication, 1999; pp: 612-613
6. Maningas, PA, Mattox KI and Pepe PE. Hypertonic saline-dextran solution for the prehospital management of traumatic hypotension. Am J Surg, 1989; 157:528
7. Distazio J, Warren M, Thompson B. Effect of ATP-MgCl₂-Glucose administration during hemorrhagic shock on cardiovascular function, metabolism and survival. Adv shock Res, 1980; 3:153-166
8. Julian T, Maley W and Distazio J. Determination of optimal dose of ATP-MgCl₂ on cardiovascular function in the pig. Circ shock, 1980; 7:215-216
9. Clemens MG, McDermott PH, Chaudry IH, and Baue AE. Hemodynamic effects of ATP-MgCl₂ infusion in conscious normovolemic and hypovolemic primates. Circ Shock, 1982; 9:185-186
10. Sharma GP and Eiseman B. Protective effect of ATP in experimental hemorrhagic shock. Surgery, 1966; 59:66-74
- اثرات همودینامیک محلولهای فوق در مدت زمان بیشتری بررسی شود(مثلاً ۴ ساعت بجای ۱ ساعت).
- در مورداخراط روشهای مختلف مایع درمانی واژه ATP-MgCl₂ بر دریافت اکسیژن بافتی، میزان افزایش بروون ده قلبی، قدرت انقباضی قلب و میزان مقاومت عروق محیطی در بافت‌های مختلف در این زمینه تحقیقات بیشتری انجام شود.
- مطالعات سیتولوژی و میکروسکوپی بافت‌های از بدن که در شوک احتمال آسیب به آنها می‌رود مانند کلیه، کبد و ریه و تعیین اثر محلولهای هیپertonیک NaCl(٪۵) و ATP-MgCl₂ برای آنها بعد از شوک.
- چون غلظت ATP-MgCl₂ ۱۰۰ μmol/kg ممکن است اثرات اینوتrop منفی داشته باشد این دارو در دوزهای کمتر مثلاً ۵۰ μmol/kg بکار رود.
- اندازه گیری بروون ده ادراری، کلیرانس کراتینین و زمان بقاء در این زمینه انجام شود.
- نمونه های بیشتر خون و ادرار، مثلاً در زمانهای بلا فاصله پس از تزریق و نیم ساعت پس از تزریق، تا بتوانیم فاکتورها را در گروههای مختلف بطور دقیق تری تجزیه و تحلیل کنیم.
11. Schloerb PR, Sierack IL, Botwin AJ and et al. Intravenous adenosine triphosphate (ATP) in hemorrhagic shock in rats. Am J Physiol, 1981; 240:52-60
12. Vassar MJ, Fiscner RPO and Bien PE. A multicenter trial for resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5 %NaCl versus 7.5 % NaCl with added dextran-a controlled trial. J Trauma, 1993; 34:622

13. Peitzman AB, Shires GT and Illner H. Effect of intravenous ATP-MgCl₂ on cellular function in liver and muscle in hemorrhagic shock. *Cur Surg*, 1981; 90: 300-304
14. Horton JW, Landreneau RJ and Coln CD. Cardiovascular effects of intravenously given ATP-MgCl₂ in Canine hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet*, 1985; 160(3): 195-203
15. Chaudry IH, Sayeed MM and Baue AE. Effect of adenosine triphosphate-magnesium chloride administration in shock. *Surgery*, 1974; 75:220-227