بررسی اثر توأم $ATP\text{-}MgCl_2$ با محلولهای هیپرتونیک در احیاء شوک هموراژیک دررات

افشین نظری✦ حمید فراهانی ✦✦

یافته / سال پنجم / شماره ۱۷

چکیده

مقدمه : در سالهای اخیر کارا یی محلولهای هیپرتونیک در احیا، شوک هموراژیک در مطالعات آزمایشگاهی وبررسی های کلینیکی نشان داده شده است. ازطرفی تجویز $ATP\text{-}MgCl_2$ نیزدر درمان شوک هموراژیک جهت بهبود برون ده قلبی، کارایی قلب ،پرفوزیون بافتی بکار می رود. در این تحقیق اثرات محلولهای هیپرتونیک همراه با محلول$ATP\text{-}MgCl_2$ 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 وحیوانات بمدت ۳۰دقیقه در حالت شوک نگهداری شدند. سپس به گروه اول محلول هیپرتونیک کلرور سدیم ۵٪،به گروه دوم $ATP\text{-}MgCl_2$ و به گروه۳ هر دو محلول تزریق شد. فاکتورهای فشارخون ،الکترولیتهای سرم(سدیم و پتاسیم)،هماتوکریت،پروتئین توتال، آلبومین،ضربان قلب، اسمولالیته سرم و ادرار قبل، ،بلافاصله بعد از شوک ویک ساعت پس از تزریق محلولها اندازه گیری شد. فشار خون با استفاده از دستگاه فیزیوگراف و سدیم و پتاسیم با فلم فتومتر و سایر فاکتورهای خونی توسط کیت های مخصوص اندازه گیری شد. همچنین اسمولالیته سرم و ادرار توسط دستگاه اسمومتر اندازه گیری شد.

یافته ها : میانگین غلظت سدیم یکساعت بعد از احیا، در گروه ۱و۳ نسبت به گروه ۲ افزایش معنی داری داشت ($p<۰/۰۵$) ومیانگین غلظت آلبومین سرم در گروه ۲ نسبت به گروههای دیگر افزایش معنی داری از خود نشان داد ($p<۰/۰۵$).از نظر اسمولالیته سرم وادرار در سه گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت.میانگین فشار خون سیستولی در ۱۵ دقیقه اول بعد از احیا، در گروه ۲ کاهش معنی داری را نسبت به گروه ۱و۳ از خود نشان داد ($p<۰/۰۵$) و در بین گروه ۱و۳ ،گروه ۳ افزایش بیشتری داشت هر چند که اختلاف معنی دار نبود.

نتیجه گیری : اگر چه تغییراتی در غلظت سدیم یا آلبومین پلاسما بعد از درمان در گروه ۲ نسبت به سایر گروهها مشاهده شدو نیزدر گروه سه در ۱۵ دقیقه اول بعد از احیاء موفق شد که فشار خون را از دیگر گروهها بالاتر ببرد؛ ولی نتوانست در پایان احیاء، فشار خون را در آن محدوده حفظ کند، به نظر میرسد محلول $ATP\text{-}MgCl_2$ به تنهایی و توام آن با محلول هیپرتونیک در مقایسه با محلول هیپرتونیک به تنهایی اثرات مفیدی را در بهبود پارامترهای همودینامیک و آزمایشگاهی در احیاء شوک نداشته باشد.

واژه های کلیدی : ،محلولها ی هیپرتونیک،شوک هموراژیک، $ATP\text{-}MgCl_2$

✦ مربی ـ عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان
✦✦ مربی ـ عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک

مقدمه

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 ا ی 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 ویکی از علل آن شوک هموراژیک است.در شوک هموراژیک کاهش حجم خون بر اثر خونروی بازگشت وریدی را کاهش می دهد، برون 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 بیهوازی 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 وقلب را بیشتر تضعیف می کند. همچنین ممکن است نوتروفیلها ،پپتید گشاد کننده عروق را آزاد کرده و از طرفی اسیدوز شدید نیز سبب گشاد شدن عروق شود ودر نهایت آزاد سازی آنزیمهای لیزوزومی و تخلیه فسفاتهای پر انرژی همراه با تخریب سلولی ایجاد شود (۴،۳).

مطالعات نشان داده اند که میزان بقاء در حیوانات درشوک هموراژیک بعد ازتجویز داخل عضله ، داخل صفاق یا وریدی $ATP\text{-}MgCl_2$[1] به طور مشخص، بهبود می یابدوبازده قلبی، حجم ضربه ای قلب وپرفوزیون بافتی ومتابولیسم سلولی افزایش می یابد (۲). همچنین در شوک هموراژیک جایگزینی مایع خارج سلولی با در نظر گرفتن تغییراتی که درگردش خون محیطی و مایع بینا بینی رخ می دهد، لازم است وکلا محلولهای هیپرتونیک با کشیدن مایع از فضاهای بین بافتی حجم خون را زیادمی کنند واین محلولها در درمان فوریتی ارزش دارند(۵). اصولا این مواد تمایل اندکی برای خارج شدن از طریق منافذ مویرگی بداخل فضای بینابینی دارند واین محلولها محتوی الکترولیتهای مناسب برای جلوگیری از بر هم خوردن تعادل الکترولیتهای مایع خارج سلولی هستند.از مایعات متداولی که استفاده می شود می توان دکستران ، رینگر لاکتات و محلول ایزوتونیک نمکی را نام برد. مطالعات قبلی اثر توأم$ATP\text{-}MgCl_2$ با گلوکز ،رینگر لاکتات ونرمال سالین ویا اثرمجزا $ATP\text{-}MgCl_2$ را درمقایسه با این محلولها مورد بررسی قرار داده است وهدف ما در این مطالعه بررسی تاثیرات داخل وریدی $ATP\text{-}MgCl_2$ همراه با محلولهای هیپرتونیک در شوک هموراژیک روی بهبود پارامترهای همودینامیک وفاکتورهای بیوشیمیایی خون در مقایسه با تزریق هرکدام ازآنها به تنهایی است.

مواد و روشها

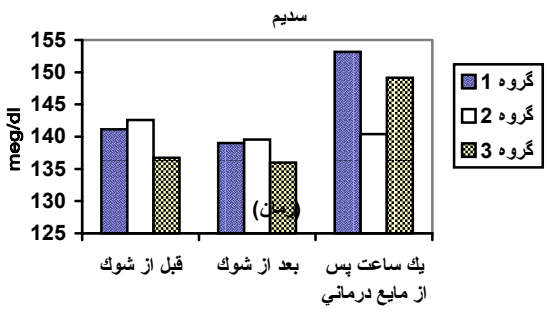
این مطالعه یک بررسی تجربی بود. تعداد ۲۱ رات نر از گونه ویستار[2] با میانگین وزنی ۳۳۶-۲۸۰ گرم در سه گروه به طور تصادفی تقسیم شدند. گروه اول حیواناتی که محلول هیپرتونیک ۵٪ دریافت می کردند، گروه دوم محلول $ATP\text{-}MgCl_2$ و گروه سوم هر دو محلول را به صورت توام دریافت نمودند. ابتدا حیوان با پنتوباربیتال سدیم با دوز ۵۰ mg/kg داخل صفاقی بیهوش شد و جهت بهبود وضعیت تنفسی بانمایان کردن تراشه، لوله تراشه را قرار داده و سپس دو شریان رانی ویک ورید رانی آن ایزوله وکانوله 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 واز 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 اسمولالیته ادرار گرفته شد. نمونه خونی قبل از شوک جهت اندازه گیری الکترولیتها ،پروتئین

1. Adenosin three phosphate
2. Wistar

توتال، آلبومین پلاسما و اسمولالیته سرم گرفته شد. الکترولیتهای سرم (Na^+, K^+) بوسیله فلم فتومتر[1] واسمولالیته پلاسما وادرار توسط اسمومتر Vapor pressure osmometer) مدل ۵۵۰۰ ساخت وسکور آمریکا) اندازه گیری شد. بلافاصله 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 الی ۴۵ نگهداشته شد. برای تثبیت 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 بلافاصله بعد از آن مایع درمانی انجام گرفت. به این ترتیب به گروه اول مایع هیپرتونیک (کلرور سدیم ۵٪) به مقدار ۱۵ cc/kg به مدت ۱۵ دقیقه تزریق شد. در گروه دوم ابتدا محلول $ATP\text{-}MgCl_2$ تهیه شد. بدین شکل که به شکل ATP دی سدیم (Sigma Chemical) به میزان ۱۰۰μmol/kg در آب بدون یون سرد حل شد و با NaOH ۱ نرمال PH محلول به ۷/۴ رسانده شد و همین عمل برای $MgCl_2$ نیز انجام شد. این دو محلول بلافاصله قبل از تزریق، به مقدار ۱۰۰μmol/kg با هم مخلوط شده وبرای هر رات به طور میانگین مقدار مصرفی$ATP\text{-}MgCl_2$ ۰/۲۵ میلی لیتر بودکه در مدت ۲۰-۱۵ دقیقه به حیوان تزریق شد. گروه سوم نیز هر دو محلول را تواما دریافت نمودند. یکساعت پس از پایان تزریق، سومین نمونه خونی وادرار گرفته شد. داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمونهای Anova مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

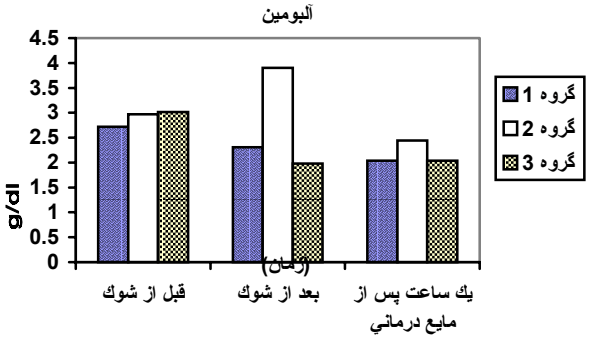
یافته ها

پس از مایع درمانی میانگین غلظت یون سدیم در گروه ۱ (۱۵۳/۱۴± ۱۲/۶ meq/dl) و گروه ۳ (۱۴۹/۱۴± ۳/۲۹ meq/dl) با گروه ۲ (۱۴۰/۴۳± ۳/۲۱ meq/dl) تفاوت معنی داری نشان داد (p<۰/۰۵) (نمودار ۱).



نمودار شماره ۱: اثر شوک هموراژیک بر روی غلظت سدیم سرم در گروه ۱ (NaCl ۵٪)، گروه ۲ (ATP-MgCl2)، گروه ۳ (ATP-MgCl2 & ٪۵NaCl)

غلظت آلبومین پلاسما در گروه ۲ (۲/۴۴ ± ۰/۳gr/dl) در مقایسه با گروه ۳ (۲/۰۴ ± ۰/۴۵gr/dl) افزایش معنی داری را نشان داد (p<۰/۰۵) (نمودار ۲).

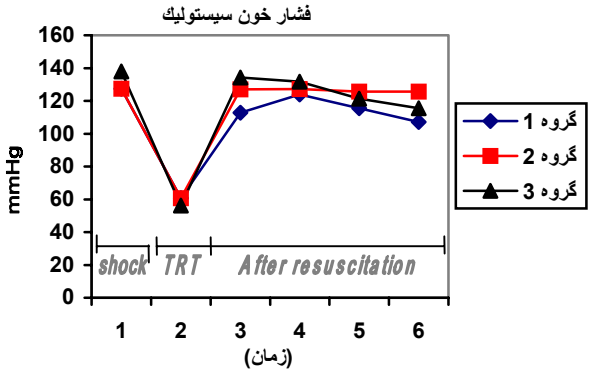


نمودار شماره ۲: اثر شوک هموراژیک بر روی غلظت آلبومین سرم در گروه ۱ (NaCl ۵٪)، گروه ۲ (ATP-MgCl2)، گروه ۳ (ATP-MgCl2 & ٪۵NaCl)

فشار سیستولی در ۱۵ دقیقه اول بعد از احیاء در گروه ۲ (۱۱۲/۸۶ ± ۳۰/۸۹ mmHg)کاهش معنی داری را نسبت به گروههای ۱(۱۲۷ ± ۱۱/۶۲ mmHg) (p<۰/۰۵) و گروه ۳ (۱۳۴/۲۸ ± ۱۸/۱۶ mmHg) (p<۰/۰۵) نشان داد و بین گروه ۱و۳ هر چند افزایش فشار سیستولیک در گروه ۳ بیشتر بود؛ اما تفاوت معنی دار نبود چرا که تا پایان ۶۰ دقیقه بعد از احیاء،

1. Flamephotometer

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



نمودار شماره ۳: اثر شوک هموراژیک بر روی فشار سیستولیک در گروه ۱ (NaCl ۵٪)، گروه ۲ (ATP-MgCl2)، گروه ۳ (ATP-MgCl2 & ٪۵NaCl) و ۱: زمان شوک، ۲: 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 $ATP\text{-}MgCl_2$ با محلول هیپرتونیک در احیاء شوک هموراژیک بود. مطالعات انجام شده نشان داده است که محلول $ATP\text{-}MgCl_2$ در دوز ۲۰۰-۴۰۰µmol/kg باعث افزایش زمان بقاء می شود وبرون ده قلبی،حجم ضربه ای، پرشدگی قلب ،پرفوزیون بافتی و متابولیسم 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 ۲۰۰-۴۰۰µmol/kg این محلول سبب سرکوب سیستم قلبی- عروقی و مرگ در عرض یک ساعت می شود؛ ولی در دوز ۱۰۰µmol/kg (دوز به کار رفته در این تحقیق) سبب افزایش فعالیت همو دینامیک و متابولیسم میوکارد می شود (۱۲). اثر اصلی آن را در درمان شوک ناشی از اثرات آن در بهبود پرفوزیون محیطی 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 هیپرتونیک دریافت کرده بودند). تحقیقات نشان داده است که بدنبال تزریق مایعات هیپرتونیک جهت احیاء شوک هموراژیک، 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 هیپرتونیک 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 سیستولی افزایش معنی داری نسبت به گروه ۲ داشت و در بین گروه ۱ و ۳ ،گروه ۳ که هر دو محلول هیپرتونیک و $ATP\text{-}MgCl_2$ 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 هیپرتونیک به تنهائی (گروه ۱) توانست فشار خون را در یکساعت بعد از احیاء در مقایسه با دو گروه دیگر به میزان بالاتری حفظ کند ($P<۰/۰۵$). با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می رسد محلول $ATP\text{-}MgCl_2$ به تنهائی وتوام با محلول هیپرتونیک در مقایسه با محلول هیپرتونیک(به تنهائی) اثرات مفیدی دربهبود پارامترهای آزمایشگاهی(سدیم وپروتئین سرم) و پارامترهای همودینامیک نداشته باشد.

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

- اثرات همودینامیک محلولهای فوق در مدت زمان بیشتری بررسی شود(مثلا ۴ ساعت بجای ۱ ساعت).
- در مورداثرات روشهای مختلف مایع درمانی واثر $ATP\text{-}MgCl_2$ بر دریافت اکسیژن بافتی، میزان افزایش برون ده قلبی،قدرت انقباضی قلب و میزان مقاومت عروق محیطی در بافتهای مختلف در این زمینه تحقیقات بیشتری انجام شود.
- مطالعات سیتولوژی و میکروسکوپی بافتهائی از بدن که درشوک احتمال آسیب به آنها می رود مانند کلیه،کبد و ریه و تعیین اثر محلولهای هیپرتونیک(NaCl ۷٫۵) و $ATP\text{-}MgCl_2$ براحیاء آنها بعد از شوک.
- چون غلظت$ATP\text{-}MgCl_2$ ۱۰۰µmol/kg ممکن است اثرات اینوتروپ منفی داشته باشد این دارو در دوزهای کمتر مثلا ۵۰ µmol/kg بکار رود .
- اندازه گیری برون ده ادراری،کلیرانس کراتینین و زمان بقاء در این زمینه انجام شود.
- نمونه های بیشتر خون وادرار،مثلا در زمانهای بلافاصله پس از تزریق ونیم ساعت پس از تزریق، تا بتوانیم فاکتورها را در گروههای مختلف بطور دقیق تری تجزیه و تحلیل کنیم.

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 $ATP\text{-}MgCl_2$-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 $ATP\text{-}MgCl_2$ infusion in conscious normovolemic and hypeovolumic 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
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. Amulticenter 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 $ATP\text{-}MgCl_2$ 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 $ATP\text{-}MgCl_2$ 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