مقایسه تأثیر دکستروز ۱۰٪ با اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر در جمع شدن رحم پس از سزارین

محمدرضا رفیعی[۱]، منصوره صمیمی[۲]، مهدی نورالدینی[۳]، فاطمه آذرمهر[۴]، سید غلام عباس موسوی[۵]

۱- استادیار، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارتش، گروه بیهوشی ومراقبت های ویژه

۲- استادیار، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه زنان ومامایی

۳- دکترای PHD فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه فیزیولوژی

٤- متخصص زنان ومامایی

٥- استاد آمار حیاتی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه آمار دانشکده بهداشت

یافته / دوره هشتم / شماره ۱ / بهار ۸۵ / مسلسل ۲۷

چکیده

دریافت مقاله: ۸۴/۶/۳۰، پذیرش مقاله: ۸۴/۹/۱۹

مقدمه: باتوجه به اهمیت عارضه خونریزی رحمی بعد از سزارین و بنا به تناقضات اثر داروهای مختلف بر روی آن، مطالعه‌ای به منظور مقایسه اثر دکستروز ۱۰٪ با اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر در سفت وجمع شدن رحم در زایشگاه شهید شبیه‌خوانی شهرستان کاشان در سال ۱۳۸۴ انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی دو سوکور به منظور مقایسه تأثیردو گروه دارویی دکستروز ۱۰٪ با اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر درجمع وسفت شدن رحم درزنان حامله‌ای که تحت سزارین الکتیو قرار می گرفتند وبصورت تخصیص تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده انفوزیون ۲۰۰ میلی لیتر دکستروز ۱۰٪ (۶۰ نفر) و دریافت‌کننده انفوزیون ۴۰ واحد در لیتر اکسی توسین (۶۰نفر)تقسیم شده بودند، انجام شد. اطلاعات لازم با روش مشاهده جمع آوری شد و نتایج با آزمون آماری کای - اسکور مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: نتایج حاصل ازاین مطالعه نشان داد که گروههای مورد مطالعه به لحاظ عوامل مؤثر بر پاسخ‌دهی به داروها مثل سن و وزن اختلاف معنی‌داری ندارند. همچنین نتایج تحقیق نشان داد که در گروه دارویی دکستروز ۱۰٪، میزان پاسخ دهی یعنی جمع وسفت شدن رحم بطور قابل توجهی دارای تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه دارویی اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر بود ($p<0/05$).

انفوزیون د کستروز ۱۰٪ درزنانیکه بیشتر از یک زایمان داشته اند موثرتراز زنان زایمان اول بود و روش دارویی اکسی توسین اضافی ۴۰ واحد در لیتر در زنان زایمان اول موثرتربود ($p<0/05$).

نتیجه گیری: تزریق دکستروز ۱۰٪ در جمع وسفت شدن رحم بعد از سزارین موثرتر از دوز اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر بود. به ویژه هرچه تعدادزایمان فرد بیشتر باشد این تأثیرواضح تراست لذا می توان جهت کنترل خونریزی وکمک به جمع وسفت شدن رحم بعد ازسزارین بدلیل عوارض دوز بالای اکسی توسین، از دکستروز ۱۰٪ به جای اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر استفاده کرد.

واژه های کلیدی: دکستروز، اکسی توسین، جمع شدن رحم، خونریزی، سزارین

آدرس مکاتبه: اصفهان، خیابان دانشگاه، خیابان سلمان (جنب آتش نشانی) کوچه سعدی، پلاک ۱۲

پست الکترونیک: mrrafiei2002@yahoo.com

مقدمه

بعد از به دنیا آمدن نوزاد جهت جمع وسفت شدن رحم[1] و از حالت خمیری خارج شدن آن و بند آمدن خونریزی از محل انسزیون جراحی نیاز است که اکسی توسین[2] با دوز ۲۰ واحد در یک لیتر سرم رینگر بطور انفوزیون برای بیمار برقرار شود (۳-۱).

در طی آتونی رحم وخوب جمع نشدن آن این خطر وجود دارد که در مدت ۵ دقیقه بیمار معادل ۲۰۰۰ سی سی خون در اثرخونریزی از دست بدهد، بطوریکه در پاره ای موارد جهت درمان چاره ای جز هیسترکتومی بیمار وجود ندارد. از جمله عللی که می توان برای آتونی ذکر کرد: لیبر طول کشیده، اتساع بیش از حد رحم (حاملگی چند قلویی)،داشتن تعداد آبستنی زیاد. کاربرد داروهایی که باعث کاهش انقباضات رحمی می شوند مثل داروی استنشاقی بیهوشی و آگونیست های بتا آدرنرژیک و سولفات منیزیم است. درمانی که در حال حاضر برای این حالت بکار می رود شامل استفاده از مواد تقویت کننده انقباضات رحمی مانند اکسی توسین وکربوپروست[3] و ترومتامین[4] و متیل ارگونوین که هرکدام از این داروها دارای عوارض زیادی برای بیمارمی باشد (۲).

دراغلب اوقات بعد از ۱-۲ دقیقه به دلیل خوب نبودن انقباضات رحمی و جمع و سفت نشدن رحم و در نتیجه تداوم خونریزی از محل انسزیون رحمی، جراح درخواست دوز بیشتر و اضافی و حتی غیر انفوزیونی یعنی بصورت تزریق وریدی اکسی توسین را می کند (۴). از آنجایی که این روش بدلیل عوارض مربوط به تزریق وریدی سریع و غیر انفوزیونی اکسی توسین ازقبیل کاهش فشار خون و تاکیکاردی رفلکسی و کاهش پرفیوژن عروق کرونر و ایست قلبی منع مصرف دارد و دوزهای زیاد ولی آهسته و انفوزیونی اکسی توسین نیز دارای عوارضی مثل احتباس و مسمومیت با آب و تشنج ناشی از هیپوناترمی و اثرات آنتی دیورتیک می باشد، ضروری است که به فکر یک راه حل کم عارضه تر از تزریق اضافی اکسی توسین باشیم (۷-۵).

درعمل وتجربه دیده ایم که با توجه به اینکه غلظت مجاز دکستروز جهت تزریق از طریق وریدهای محیطی ۱۰٪ است، می توان در این گونه شرایط به جای تزریق دوز اضافی اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر، با تزریق وریدی دکستروز ۱۰٪ به میزان ۲۰ گرم (^{CC} ۲۰۰ دکستروز ۱۰٪) بعد از ۲-۱ دقیقه شاهد رضایت جراح از انقباضات سفت رحمی و بند آمدن خونریزی محل انسزیون رحمی بود (۸، ۹). گلوکز با تجزیه به آب ودی اکسید کربن تولید ATP[5] می کند که آن نیز به نوبه خود با تجزیه به ADP و P باعث تولید انرژی می شود (۸).

از آنجائیکه مقایسه‌ای بین دکستروز ۱۰٪ و داروی رایج مورد استفاده فعلی، یعنی اکسی توسین وجود نداشت بر آن شدیم تا تحقیقی در مورد مقایسه اثر این دو دارو با هم انجام دهیم.

مواد و روش ها

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور[6] بر روی کلیهٔ زنان آبستن سنین ۴۰-۲۰ سال که جهت عمل سزارین با روش بیهوشی نخاعی به بیمارستان شهید شبیه خوانی کاشان در طی ۸ ماه در سال ۱۳۸۴ مراجعه کرده و به دلیل آتونی رحم در حین عمل، نیاز به دوز اضافی اکسی توسین داشتند انجام گرفت.

در این مطالعه کلیه بیماران از نظر درجه بندیASA[7] جزء کلاس I بوده ودر صورت داشتن ریسک فاکتورهایی مثل پلی هیدرآمینوس و تولد نوزادی با وزن بیش از ۴ کیلوگرم (ماکروزومی) مولتی پاریتی (زایمان بیش ازپنج

1. Firmly contracted
2. Oxytocin
3. Carboprost
4. tromethamin
5. Adenisine TriPhosphate
6. Double Blind Randomized Clinical Trial
7.American Society of Anesthesiologists

تا) و حاملگی چند قلویی و یا هر گونه بیماری داخلی (اعم از دیابت ...) از مطالعه حذف شدند.

برای رعایت کامل اخلاق در پژوهش برای هر یک از افراد مورد مطالعه موضوع تحقیق کاملاً توضیح داده شد و بعد از پذیرش از سوی آنها و اخذ رضایت نامه آگاهانه در مطالعه شرکت داده شدند.

داروهای مورد آزمایش درحجم های مساوی و بصورت کد گذاری شده (نه جراح ونه فرد جمع آوری کننده اطلاعات از نوع دارو اطلاع نداشتند) مورد استفاده قرارگرفت. بعد از دادن ml/ kg ۷ مایع پره لود رینگر، بیهوشی به روش نخاعی و با نیدل اسپینال شماره ۲۵ و با تزریق ۱/۷ میلی لیترلیدوکائین ۵٪ در فضای مایع مغزی نخاعی(CSF) بیماران و یکسان برای همه انجام شد و بعد از خروج جنین و جفت دوز معمول انفوزیون اکسی توسین یعنی۲۰ واحد در لیتر بصورت IV برای همه بیماران برقرار شد (۲، ۳). بعداز ۲-۱ دقیقه وقتی جراح به دلیل سفت و جمع نشدن رحم درخواست دوز اضافه اکسی توسین کرد، بیماران را با روش نمونه گیری در دسترس و بصورت تخصیص تصادفی به دو گروه مساوی دریافت کننده یک دوز اضافه ۴۰ واحد در لیتر اکسی توسین بصورت انفوزیون IV (۶۰ نفر) و گروه دریافت کنندهٔ انفوزیون IV، ^{CC} ۲۰۰ دکستروز ۱۰٪ (۶۰ نفر) تقسیم شدند و مجدد بعد از ۲-۱ دقیقه بر اساس میزان پاسخ دهی رحم یعنی جمع و سفت شدن و از حالت خمیری خارج شدن آن و کنترل خونریزی از محل انسزیون جراحی تاثیر دو دارو مورد مقایسه قرار گرفت (۴).

در مواردیکه رحم به هیچیک از داروهای اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر و دکستروز ۱۰٪ جواب نمی داد جهت درمان از تزریق داخل عضلانی مترژین ۰/۲ میلیگرم و نیز ماساژ ممتد رحم توسط جراح کمک گرفته می شد (۱۰).

روش جمع آوری اطلاعات براساس مشاهده و پر کردن چک لیست مورد نظر در رابطه با سن، وزن،تعداد زایمان، پاسخ دهی به داروی مورد مطالعه از زمان بدنیا آمدن نوزاد تا کنترل و بند آمدن خونریزی از محل انسزیون جراحی بود بطوریکه میزان سفتی رحم براساس رضایت جراح از انقباضات محکم رحمی سنجیده می شد (۱، ۲).

سپس اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از تست آماری کای اسکوار[1] و نرم افزار spss مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت با توجه به تقسیم بندی افراد شرکت کننده در طرح به گرههای سنی و وزنی،برای مقایسه سن و وزن در دو گروه از تست آماری کای اسکوار استفاده شد.

یافته ها

نتایج حاصل از مطالعه روی ۱۲۰ بیمار در دو گروه مساوی ۶۰ نفره دریافت‌کننده دکستروز ۱۰٪ و دریافت کننده اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر به شرح زیر می‌باشد:

گروههای مورد مطالعه به لحاظ عوامل مؤثر بر پاسخ‌دهی به داروها مثل سن و وزن وتعداد وضع حمل اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

همچنین نتایج تحقیق نشان داد میزان پاسخ‌دهی رحم برای جمع وسفت شدن درگروه انفوزیون دکستروز ۱۰٪، ۴۱ نفر (۶۸/۳٪ موارد) و میزان پاسخ‌هی رحم برای جمع و سفت شدن در گروه انفوزیون اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر ۲۵ نفر (۴۱/۷٪ موارد) می‌باشد ($p<۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

تأثیر انفوزیون دکستروز ۱۰٪ در زنانیکه در دومین ($p<۰/۵$) و سومین وضع حمل خود قرار داشتند، بیشتر بود و در زنانیکه در اولین وضع حمل خود قرار داشتند روش دارویی اکسی توسین اضافی ۴۰ واحد در لیتر در ۶۳/۶٪ از افراد و روش دارویی دکستروز ۱۰٪ در ۴۳/۵٪ از افراد موثر بودند ($p<۰/۰۵$) (جدول۲).

1. Chi – Square

جدول شماره ۱ـ توزیع فراوانی بیماران برحسب گروه دارویی و خصوصیات سن، وزن وتعداد وضع حمل

گروه دارویی		دکستروز ۱۰٪ (۶۰ نفر)	اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر (۶۰ نفر)	جمع	P value
سن	۲۰-۲۵	۱۶ (۲۶/۷)	۱۸ (۳۰)	۳۴	NS
	۲۶-۳۰	۱۸ (۳۰)	۱۵ (۲۵)	۳۳	
	۳۱-۳۵	۱۶ (۲۶/۷)	۱۴ (۲۳/۳)	۳۰	
	۳۶-۴۰	۱۰ (۱۶/۶)	۱۳ (۲۱/۷)	۲۳	
وزن	۶۰-۶۵	۴ (۶/۷)	۴ (۶/۷)	۸	NS
	۶۶-۷۰	۱۵ (۲۵)	۱۴ (۲۳/۳)	۲۹	
	۷۱-۷۵	۱۸ (۳۰)	۱۷ (۲۸/۳)	۳۵	
	۷۶-۸۰	۱۴ (۲۳/۳)	۱۵ (۲۵)	۲۹	
	۸۱ <_	۹ (۱۵)	۱۰ (۱۶/۷)	۲۹	
تعداد وضع حمل	۱	۲۳ (۳۸/۳)	۲۲ (۳۶/۷)	۴۵	NS
	۲	۲۰ (۳۳/۳)	۲۲ (۳۶/۷)	۴۲	
	۳	۱۷ (۲۸/۴)	۱۶ (۲۶/۶)	۳۳	

NS= Non significant

جدول شماره ۲ـ توزیع فراوانی پاسخ دهی بیماران به گروههای دارویی برحسب تعداد وضع حمل

گروه دارویی		دکستروز ۱۰٪ ۶۰ نفر	اکسی توسین ۴۰ واحد در لیتر ۶۰ نفر	جمع	P value
تعداد وضع حمل	گروه دارویی				
اول	دکستروز ۱۰٪	۱۰ (٪۴۳/۵)	۱۳ (٪۵۶/۵)	۲۳	>۰/۰۵
	اکسی توسین اضافی	۱۴ (٪۳۶/۶)	۸ (٪۳۶/۴)	۲۲	
دوم	دکستروز ۱۰٪	۱۷ (٪۸۵)	۳ (٪۱۵)	۲۰	< ۰/۰۱
	اکسی توسین اضافی	۹ (٪۴۰/۹)	۱۳ (٪۵۹/۱)	۲۲	
سوم	دکستروز ۱۰٪	۱۴ (٪۸۲/۴)	۳ (٪۱۷/۶)	۱۷	< ۰/۰۰۰۱
	اکسی توسین اضافی	۲ (٪۱۲/۵)	۱۴ (۸۷/۵)	۱۶	
کل	دکستروز ۱۰٪	۴۱ (٪۶۸/۳)	۱۹ (٪۳۱/۷)	۶۰	< ۰/۰۱
	اکسی توسین اضافی	۲۵ (٪۴۱/۷)	۳۵ (٪۵۸/۳)	۶۰	

۵۴ نفر (۴۵٪) از کل ۱۲۰ نفری که رحم آنها بعداز سزارین به دوز معمول IU/L ۲۰ اکسی توسین جواب نداده بود وسپس به هیچیک از دو داروی انفوزیون دکستروز ۱۰٪ واکسی توسین IU/L ۴۰ نیز پاسخ نداده بودند نیز با استفاده از تزریق داخل عضلانی مترژین ۰/۲ میلیگرم ونیز ماشاژ ممتد رحم توسط جراح درمان شد.

بحث

این تحقیق نشان داد که در مواردیکه بعد از ۲-۱ دقیقه با عدم پاسخ دهی رحم به داروی اکسی توسین با دوز ۲۰واحد در لیتر برای جمع و سفت شدن پس ازسزارین روبرو می شویم، می توان به جای استفاده از دوز اضافی ۴۰ واحد در لیتر اکسی توسین و در نتیجه تحمیل عوارض دارویی مترتب بر آن بر بیماران از دکستروز ۱۰٪ استفاده نمود.

در توجیه این نتایج باید گفت که وجود کانالهای کلسیمی بخصوص نوع L-type وابسته به ولتاژ آن از دیر باز در سلولهای میومتر انسان شناخته شده است بطوریکه وجود این کانالها باعث می شود هم کلسیم از منابع خارج سلولی و هم از منابع داخل سلولی جهت تقویت انقباضهای رحمی در دسترس سلولهای میومتر قرار گیرد در این بین وجود کانالهای پتاسیمی حساس به ATP (K^+ ATP -channel) و نقش مهاری که آنهابر روی کانالهای کلسیمی L-type وابسته به ولتاژ دارند و باعث کاهش انقباضات رحمی می شوند نیز مورد توجه قرار گرفته است (۱۰).

درمطالعه ای درسال۲۰۰۳ توسط لونگو[1] مشخص شد که درسلولهای عضله صاف رحم کانالهای کلسیمی L- type وکانالهای پتاسیمی حساس به ATP وجود دارد و این کانالهای پتاسیمی حساس به ATP (K^+ -channel) ATP از طریق هیپرپلاریزه کردن غشاء سلولی باعث مهار ورود کلسیم بداخل سلول از طریق کانالهای کلسیمی L –type (Ca^{++} - channel) وابسته به ولتاژ شده و باعث کاهش انقباض عضله رحمی می شود (۱۱).

همچنین درمطالعه دیگری در سال ۲۰۰۴ توسط کینوشیتا[2] مشخص شد که هیپرگلیسمی حاد از طریق افزایش فعالیت پروتئین کیناز – C و آن نیز بنوبه خود با تولید سوپر اکسید باعث کاهش وازو دیلاتاسیون عروقی ایجاد شده توسط کانالهای پتاسیمی حساس به ATP (K^+ ATP-channel) می شود (۱۲).

البته این موضوع نه تنها در بعد انسانی بلکه در بعد آزمایشگاهی نیز به اثبات رسیده است بطوریکه در سال ۲۰۰۳ در مطالعه آقای لی[3] بر روی سلولهای عضلات صاف عروق کرونر موش انجام داد مشخص شد که غلظت بالای گلوکز از طریق کاهش فعالیت کانالهای پتاسیمی، شل شدن عضلانی و در نتیجه دیلاتاسیون عروقی با واسطه cAMP را تعدیل می کند (۱۳).

ازآنجائیکه وجود چنین کانالهای پتاسیمی حساس به ATP وکانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ درعضله صاف رحم انسان نیزبه اثبات رسیده است، تأثیر تزریق ۲۰۰ میلی لیتر دکستروز۱۰٪ بعد از سزارین وایجاد هیپر گلیسمی حاد درتقویت انقباضات رحمی وکاهش خونریزی بعد از سزارین را می توان قابل توضیح دانست.

در این تحقیق مشخص شد که روش دارویی دکستروز ۱۰٪ در زنانیکه تعداد وضع حمل بیشتری دارند موثرتر از زنانی است که تعداد وضع حمل کمتری دارند. از آنجایی که فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک و به طبع آن سطح آدرنالین خون در سنین بالا افزایش می یابد،این افزایش آدرنالین با اتصال به رسپتورهای بتا باعث افزایش سطح cAMP و در نتیجه باعث فعالیت پروتئین کیناز وابسته به cAMP وآن نیزبنوبه خود نقش تعدیلی در چسبندگی بین کیناز وابسته به زنجیره سبک میوزین[4] و مولکول کلسیم – کالمودولین[5] دارد، و نتیجه نهایی آن کاهش قدرت انقباضی عضله صاف خواهد بود ازاین رو

1. Longo
2. Kinoshita
3. Li
4. Myosin Light Chin Kinase
5. Calcium – Calmoduli

درسنین بالا نیاز به افزایش سطح دکستروز و به تبع آن افزایش سطح ATP برای مواجهه با سطح بالای کاتکولامین ها می باشد تا کمک به جمع وسفت شدن رحم کند (۱۴).

نتیجه گیری

روش دارویی اکسی توسین اضافی ۴۰ واحد در لیتر با وجود یکه ازنظرتعداد و درصد در زنان با تعداد وضع حمل کمتر موثرتر از زنان با تعداد وضع حمل زیاد بود ولی این یافته از نظر آماری معنی دار نبود که دلیل آن می تواند تعداد کم حجم نمونه باشد. از این رو پیشنهاد می شود مطالعه ای با حجم نمونه بیشتر جهت تایید این موضوع انجام شود.

احتمالاً علت تأثیر بهتراکسی توسین ۴۰ IU/L در زنان با تعداد وضع حمل کمتر یا به عبارتی درزنان با سن پایین، نبودن عامل متقابلی مثل سطح بالای کاتکولامینها در آنها در مقایسه با افراد مسن است.

با توجه به یافته های این تحقیق در موارد تداوم خونریزی رحمی بدلیل آتونی و عدم پاسخ دهی آن به داروی روتین اکسی توسین حین سزارین، می توان در زنان با تعداد وضع حمل بالا از داروی دکستروز ۱۰٪ به میزان ۲۰۰ میلی لیتر بصورت انفوزیون استفاده کرد.

تقدیر و تشکر

از کلیه کسانی که ما را در انجام این طرح تحقیقاتی یاری نمودند،به خصوص معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان که مقدمات انجام این طرح را فراهم نمود قدردانی و تشکر می شود.

References

1. Norman F, Larry C, Kenneth J, Katharine D. Conduct of normal labor and delivery In: *Williams Obstetrics*. from: New york; McGraw – Hill, 2001: 309-328
2. Glosten B. Anesthesia for obstetrics In: *Miller RD Textbook of anesthesia*. Vol. 2, 5th From: Philadelphia; Churchill Livingstone; 2000: 2058
3. Prendiville W, Elbourane D. The effect of routine oxytocin administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:76-81
4. Keith L, Parker P. Hypopituitry hormones and their hypothalamic realising factors In: *Goodman & Gilmans*. from: New york, McGraw – Hill, 2002:1560
5. Hendricks CH, Branner WE. Cardiovascular effect of oxytocin drugs used postpartum. *Am J Obstet & Gynaecol* 1970 ; 108: 751
6. Secher NJ, Arnso P, Walling L. Haemodynamic effects of oxytocin (syntocinon) and methylergometrine on the systemic and pulmonary circulations of pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978; 57: 97
7. Whalley PJ, Prichard JA. Oxytocin and water intoxication. *JAMA* 1963; 186: 601

۸- قازیانی ت. ایران فارما: دکستروز. تهران: تیمورزاده، ۱۳۸۱؛ صص: ۲۲۱-۲۲۲

9. Marianna C. Postpartum Hemorrhage In: *Complication in Anesthesia*. from: Philadelphia, Saunders Company, 1999: 819
10. Barany M. Biochemistry of Smooth Muscle Contraction. *Academic Press*, San Diego, 1996; 269: 282
11. Longo M, Jain V,Vedernikov YP, Saade GR, Garfield RE. Effects of L-type Ca^{+} - channel blockade, K^{+} ATP – channel opening and nitric oxide on human uterine contractility in relation to gestational age and labour. *Molecular Human Reproduct*. 2003 ; 9(3): 159-164
12. Kinoshita H, Azma T, Nakahata K, Iranami H. Inhibitory effect of high concentration of glucose on relaxations to activation of ATP –sensitive K^{+}channel in human omental artery. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 2290: 2295
13. Li H, Chai Q, Gutterman D, Liu Y. Elevated glucose impairs Camp –mediated dilation by reducing KV channel activity in rat small coronary smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Sep; (12): 285-289
14. Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ. Plasma noradrenaline increases with age. *Nature*. 1976; 261: 333