

بررسی تغییر در گیرنده های عروقی آلفا - آدرنرژیک زانوی خرگوش در اثر التهاب مفصلی مزمن

دکتر سعید نیازمند^{۱*}، دکتر حمید نجفی پور^۲

۱- استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استاد گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

سابقه و هدف: نشان داده شده است که التهاب حاد منجر به تغییر در گیرنده های عروقی آدرنرژیک که واسطه عمل سیستم سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصلی می باشند، از اکثریت آلفا ۲- به تساوی آلفا ۱- و آلفا ۲ می گردد. در تحقیق حاضر اثر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک بر عروق مفصلی و تغییرات احتمالی در پروفیل گیرنده های آلفا آدرنرژیک در اثر التهاب مزمن مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها: برای این منظور در ۲۱ خرگوش نر نژاد سفید نیوزیلندی به روش ایجاد التهاب توسط آنتی ژن (Antigen-Induced Arthritis = AIA) در مفصل زانو التهاب مزمن ایجاد شد. در روز آزمایش پس از اعمال جراحی، شریان کاروتید حیوان جهت ثبت فشارخون و ورید ژوگولار جهت تزریق داروی بیهوشی تکمیلی در حین آزمایش کانول گذاری گردید و پس از برداشتن قلوئ میانی عضله دو قلو دسترسی به کپسول پشتی مفصل زان و امکان پذیر گشته و توسط یک جریان سنج لیزری جریان خون آن ثبت گردید.

یافته ها: تحریک الکتریکی این عصب منجر به کاهش $24/6 \pm 5/6$ درصد در جریان خون گردید که توسط فنتولامین (آلفا آنتاگونیست) پاسخ مذکور مهار و به افزایش $2/5 \pm 2/1$ درصدی در جریان خون مفصلی تبدیل گردید. پرازوسین (آلفا-۱ آنتاگونیست) کاهش جریان ناشی از تحریک عصب را به $11/8 \pm 4/1$ درصد و یوهمبین (آلفا-۲ آنتاگونیست) این کاهش را به $10/9 \pm 12/4$ درصد رساند. تزریق سه داروی آدرنالین (آلفا آگونیست)، فنیل افرین (آلفا-۱ آگونیست) و کلونیدین (آلفا-۲ آگونیست) منجر به کاهش جریان خون مفصلی به ترتیب اثر «فنیل افرین = کلونیدین > آدرنالین» گردید. در مطالعات قبلی در مفصل سالم و دچار التهاب حاد تحریک عصب پشتی مفصل با همین شدت به ترتیب $26/5 \pm 4$ و $9/9 \pm 2/25$ درصد کاهش در جریان خون ایجاد کرده بود که نشان دهنده تضعیف نقش سیستم عصبی سمپاتیک در کنترل جریان خون مفصل در التهاب حاد است.

نتیجه گیری: بطور کلی یافته های این تحقیق نشان داد که با مزمن شدن التهاب نقش سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصلی تا حد زیادی احیاء گردیده و هردو گیرنده های آلفا-۱ و آلفا-۲ تقریباً به یک نسبت در عروق مفصل زانوی دچار التهاب مزمن وجود دارند.

واژه های کلیدی: دستگاه اعصاب سمپاتیک، گیرنده های آلفا آدرنرژیک، التهاب مزمن.

مقدمه

بیماری های التهابی مفاصل از بیماریهای شایع در سنین بزرگسالی می باشند. راه های درمانی که امروزه برای درمان این بیماری ها اعمال می شود، هیچ کدام به بهبودی کامل و قطعی بیماری منتهی نگردیده و بیشتر نقش تسکینی برای بیماران دارند.

شاید علت این امر ناشناخته بودن علل و در نتیجه موجود نبودن داروهای اختصاصی و با اثر قاطع در درمان این بیماری ها باشد. □ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۸۱/۱۲ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تامین شده است.

برای بیماریهای التهابی مفاصل است بررسی میزان تأثیر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک و تغییر احتمالی گیرنده های آلفا آدرنژیک در این شرایط می تواند در درک مکانیسمهای دخیل در بیماریهای التهابی مزمن مفاصل نقش داشته باشد. بنابراین هدف این تحقیق بررسی نقش انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک و نوع گیرنده های عروقی آلفا آدرنژیک مفصل زانو در شرایط التهاب مزمن و مقایسه آن با نتایج تحقیقات قبلی در زانوی سالم (۸) وزانوی دچار التهاب حاد (۱۲) بود.

مواد و روشها

تحقیق به روش تجربی بر روی ۲۱ خرگوش نر نژاد سفید نیوزلندی با محدوده وزنی ۲-۳ kg انجام گردید. برای ایجاد التهاب مزمن از روش Antigen - Induced Arthritis (AIA) استفاده شد (۱۳) در این روش ابتدا حیوان نسبت به یک آنتی ژن (در اینجا آلبومین متیله شده سرم گاوی (mBSA) Serum Albumin (methylated Bovien) حساس (Immunized) می شود. برای این کار مخلوط هموزنی از محلول 4 mg/ml mBSA در سرم فیزیولوژی با هم حجم آن از Freund's Complete FCA (Freund's Complete Adjuvant) تهیه می شود. پس از بیهوش کردن حیوان با استفاده از تیوپنتال سدیم (۵۰mg/Kg) و در صورت لزوم با اضافه کردن بیهوشی تنفسی (مخلوط گازی ۱٪ هالوتان در ۴۰٪ اکسیژن و ۵۹٪ N₂O) موی ناحیه پشت گردن حیوان را تراشیده و ۱ میلی لیتر از مخلوط mBSA+FcA را در ۵ نقطه پشت گردن (در هر نقطه ۰/۲ میلی لیتر) بصورت زیر جلدی تزریق می کنیم. این تزریق ۱۴ روز بعد نیز تکرار می گردد.

در روز ۲۱ یک تست ازدیاد حساسیت تاخیری Delay Type of Hypersensitivity (DTH) با تزریق ۰/۲ میلی لیتر از محلول mBSA ۰/۴ mg/ml بصورت زیر جلدی در پوست روی عضله پا از حیوان به عمل می آید. ۲۴ ساعت بعد در صورتی که محل تزریق کاملاً قرمز و متورم بود حیوان نسبت به mBSA حساس شده تلقی گردیده تحت بیهوشی موقت با عبور سوزن از طریق تاندون پاتلا ۱ml محلول mBSA (۴mg/ml) به داخل فضای مفصلی تزریق می گردد. ۲۸ روز پس از تزریق داخل مفصلی (که التهاب مزمن

غضروف های مفصلی، بافت های فاقد عروق هستند و نیازهای غذایی و اکسیژنی خود را از مایع سینوویال که از عروق مفصلی تراوش می شود تامین می نمایند.

تحقیقات قبلی انجام شده نشان داد که فشار اکسیژن مایع سینوویال (PSO₂) از فشار اکسیژن خون شریانی پایین تر بوده (۱) و در شرایط التهاب حاد هم، میزان PSO₂ کاهش بیشتری پیدا می کند (۲). رابطه قوی جریان خون مفصلی و PSO₂ اهمیت مکانیسم های تنظیم کننده جریان خون جهت تامین اکسیژن (و سایر مواد غذایی) را در مفصل تایید نمود (۱). با توجه به نقش سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصل زانو (۳ و ۴) و این که نقش این سیستم در بیماریهای التهابی مفصل دستخوش تغییر می شود (۷-۵)،

در تحقیقات قبلی که در جهت شناسایی نقش سیستم سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصلی انجام گرفت، در عروق مفصل زانوی سالم خرگوش نوع گیرنده های عروقی آلفا که واسطه عمل سمپاتیک می باشد از نوع اکثریت آلفا ۲ شناسایی شدند (۸) که با اکثر بافت های دیگر بدن که از نوع اکثریت آلفا ۱ می باشند متفاوت بودند.

آزمایش های بعدی نشان دادند که در هنگام التهاب حاد نقش سیستم عصبی سمپاتیک در کنترل جریان خون مفصل زانو تضعیف می شود (۲) و این امر یکی از علل افزایش جریان خون زانوی ملتهب می باشد، اما پروستاگلاندین ها و نیتریک اکساید عامل این تضعیف نبودند (۹ و ۱۰) گرچه التهاب مفصلی آزاد شدن نوروپپتیدهای گشاد کننده عروقی را افزایش می دهد (۱۱ و ۴) و این امر می تواند یکی از علل کاهش تأثیر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک باشد ولی با توجه به اینکه اثر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک از طریق گیرنده های آلفا اعمال می شود، یک اقدام دیگر جهت شناخت علت تضعیف اثر سیستم عصبی سمپاتیک در هنگام التهاب، بررسی نوع گیرنده های عروقی آدرنژیک در عروق مفصل ملتهب بود تا نقش احتمالی این گیرنده ها را در تضعیف پاسخ سمپاتیکی مشخص نماید. در این رابطه تحقیقات بعدی نشان داد که التهاب حاد موجب تغییر در گیرنده ها از آلفا ۲- به طرف آلفا ۱- می گردد (۱۲). با توجه به اینکه التهاب مزمن مدل تجربی مناسبتری

خشک شدن عصب و عروق و بافت‌ها در اثر تماس با هوای آزاد، پوست اطراف ناحیه جراحی را بالا کشیده و در حوضچه تشکیل شده پارافین مایع ریخته می‌شود. در پایان اعمال جراحی مخلوط گازی هالوتان، اکسیژن و N₂O قطع می‌شد و برای ادامه بیهوشی از پنتوباریتال سدیم (۳۰ mg/kg) برای شروع و ۱۰ mg/kg در هر ساعت دوز نگاهدارنده) استفاده می‌گردید.

قطع بیهوشی گازی به دلیل اثر متسع کننده عروقی هالوتان ضروری است. کانول شریان کاروتید به یک ترانسدوسر فشار و از آن جا به یک کانال فیزیوگراف متصل گردید تا فشار سیستولی و دیاستولی را ثبت نمایند. سیگنال دستگاه جریان سنج لیزری نیز به دستگاه فیزیوگراف متصل و بطور همزمان بر روی کانال دیگری از آن ثبت گردید.

داروهای مورد استفاده در تحقیق و منابع آنها به شرح زیر می‌باشد:

آدرنالین (آگونیست گیرنده‌های آدرنژیک آلفا (۲) از بوهرینگ - آلمان، کلونیدین (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا₂)، فیل افین (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا₁)، یوهیمین (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا₂)، پرازوسین (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا₁) از سیگما-آمریکا و فنتولامین (آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا₁ و ۲) از سیبا- انگلستان و FCA و mBSA از سیگما- انگلستان

داروهای آگونیست در غلظت‌های ۱۰^{-۷} تا ۱۰^{-۴} مولار تهیه و با حجم ۰/۲۵ میلی لیتر که به ترتیب معادل دوزهای ۲۵ میکرومول تا ۲۵ نانومول می‌باشد در کانول سرخرگ دمی رانی به فواصل ۵ تا ۲۰ دقیقه از یکدیگر تزریق گردیدند و به دنبال هر تزریق برای شستشوی کانول بلافاصله ۰/۲۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژی تزریق شد. (دوزهای پایین با فاصله ۵ دقیقه و دوزهای بالا با فاصله زمانی بیشتر تزریق می‌گردند تا قبل از تزریق دوز بعدی جریان خون و فشار خون به سطح قبل از تزریق برگردند) حیوانات بطور تصادفی به ۳ گروه ۷ تایی تقسیم و پس از آماده سازی توسط اعمال جراحی، تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصلی و سپس تزریق شریانی نزدیک مفصل دوزهای مختلف داروهای آلفا آگونیست انجام می‌شد. سپس در هر گروه یکی از داروهای آنتاگونیست آلفا

ایجاد شده است) (۱۴) حیوانات مورد آزمایش نهائی قرار می‌گیرند. در روز آزمایش ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰ mg/kg) بیهوش شده و سپس بیهوشی با مخلوط گازی ۱٪ هالوتان در ۴۰٪ اکسیژن و ۵۹٪ N₂O ادامه یافت. موی زیر گلو و پشت پای حیوان را تراشیده و نای حیوان و شریان کاروتید و ورید ژوگولار کانول گذاری گردید. کانول نای جهت تنفس مصنوعی به حیوان در مواردی که در حین آزمایش اشکال احتمالی تنفسی ایجاد گردد و کانول شریانی جهت ثبت فشار خون در طول آزمایش و کانول وریدی نیز برای تزریق داروی بیهوشی تکمیلی در طول آزمایش مورد استفاده قرار گرفت. سپس ناحیه پشت پای حیوان مورد عمل جراحی قرار گرفته و قولوی داخلی عضله دو قلو و چربی ناحیه poplitea را برداشته تا به کپسول پشتی مفصل زانو دسترسی پیدا شود. شریان دمی رانی (Caudal femoral artery) (۱۵) که از شریان تیبیال (Tibial) قبل از انشعابات عروق مفصلی جدا می‌شود و در سطح عضله دو قلو قرار دارد، در زیر میکروسکوپ جراحی با کانول بسیار ظریفی کانول گذاری گردید، به نحوی که نوک کانول در محل انشعاب این شریان از شاخه اصلی درست قبل از انشعابات مفصلی قرار گیرد و بتوان داروها را از طریق آن به جریان خون مشروب کننده مفصل زانو وارد کرد. عصب پشتی مفصلی (posterior articular nerve= PAN) که شاخه‌ای ظریف از عصب تیبیال و حاوی اعصاب سمپاتیک عروق کپسول پشتی مفصل زانو می‌باشد نیز در زیر میکروسکوپ آزاد گردید.

این عصب بعداً از سمت مرکز قطع گردیده و سمت محیطی آن با دستگاه استیمولیتور (Harvard - انگلستان) با ولتاژ ۱۰ ولت، فرکانس ۳۰ هرتز، عرض پالس ۱ میلی ثانیه و به مدت ۳۰ ثانیه تحریک می‌گردید تا اثر تحریک سمپاتیک بر روی جریان خون مفصل زانو بررسی گردد. جهت اندازه‌گیری تغییرات جریان خون از دستگاه جریان سنج لیزری (Moor Instruments - انگلستان) استفاده شده و پروب دستگاه بر روی کپسول پشتی مفصلی ثابت گردید. این دستگاه جریان خون (Flux) ناحیه زیر پروب را به صورت مقادیر بدون واحد (عدد اختیاری) نشان می‌دهد.

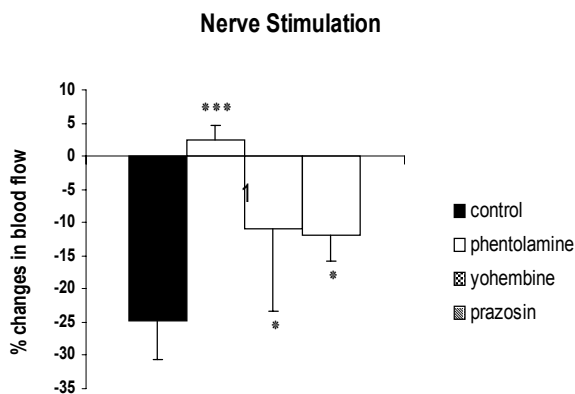
عواملی که بر روی جریان خون مؤثر باشند Flux را تغییر خواهند داد و می‌توان درصد تغییر را محاسبه نمود. برای جلوگیری از

افرین) و آگونیست اختصاصی آلفا ۲- (کلونیدین) در عروق کپسول پشتی مفصل زانو می باشد.

چنانچه ملاحظه می شود هر سه دارو پاسخ انقباضی عروقی وابسته به دوز ایجاد نموده اند. در این میان آدرنالین قویترین پاسخ را ایجاد نموده و در دوز ۲۵ نانومول جریان خون مفصل را به میزان 69.7 ± 4.7 درصد کاهش داد (شکل ۲) دو آگونیست دیگر پاسخ مشابهی ایجاد نموده اند.

شکل ۳ نشان دهنده منحنی دوز- پاسخ آدرنالین قبل و بعد از سه داروی آلفا آنتاگونیست فنتولامین، پرازوسین و یوهیمین می باشد. اثر انقباضی آدرنالین توسط فنتولامین، پرازوسین و یوهیمین به نحو موثری کاهش یافته است.

شکل ۴ منحنی دوز- پاسخ عروقی در برابر دوزهای مختلف داروی آلفا-۲ آگونیست اختصاصی کلونیدین را قبل و بعد از آلفا آنتاگونیستهای مختلف نشان می دهد. اثر انقباضی ناشی از کلونیدین توسط یوهیمین و فنتولامین به میزان معنی داری ($p < 0.05$) کاهش یافته است و انحراف به راست منحنی توسط پرازوسین معنی دار نیست.



شکل ۱: تغییر در جریان خون کپسول پشتی زانوی خرگوش با تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصلی (PAN) قبل (شاهد) و ۴۵ دقیقه بعد از تزریق داخل شریانی نزدیک مفصلی فنتول آمین (آلفا آنتاگونیست) پرازوسین (آلفا-۱ آنتاگونیست) و یوهیمین (آلفا-۲ آنتاگونیست) در سه گروه خرگوش، $n = 21$ برای شاهد و $n = 7$ برای هر آنتاگونیست. $p < 0.0001$ و $p < 0.05$ * درمقایسه با شاهد.

فنتولامین، پرازوسین یا یوهیمین به میزان $1-1.5 \text{ mg/kg}$ بصورت 1.7 I تزریق و بعد از گذشت ۴۵ دقیقه مجدداً تحریک عصب مذکور و تزریق دوزهای مختلف آلفا آگونیست تکرار می گردید. درخاتمه آزمایش به زندگی حیوانات تحت شرایط بیهوشی و با تزریق محلول اشباع کلرور پتاسیم به داخل ورید ژوگولار خاتمه داده می شد. فشار خون متوسط شریانی با استفاده از مقادیر فشار سیستولی و دیاستولی که از روی نوار فیزیوگراف استخراج می گردید طبق فرمول زیر محاسبه گردید $P_{\text{mean}} = pd + \frac{1}{3}(ps - pd)$ که ps و pd به ترتیب فشارهای سیستولی و دیاستولی شریانی می باشند (۱۶). درصد تغییر جریان خون به دنبال تزریق هر دوز آگونیست نسبت به مقدار جریان درست در لحظه قبل از تزریق همان دوز محاسبه گردیده است، مقادیر موجود بر روی نمودارها میانگین \pm خطای معیار می باشند. مقایسه تغییرات جریان خون ناشی از تحریک عصب و قبل و بعد از آنتاگونیست ها با آزمون one way ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey و مقایسه منحنی های دوز- پاسخ برای هر کدام از آگونیستها قبل و بعد از آنتاگونیست آلفا با آزمون ANOVA Measurement Repeated مقایسه گردیده و مقادیر $p < 0.05$ معنی دار منظور گردید.

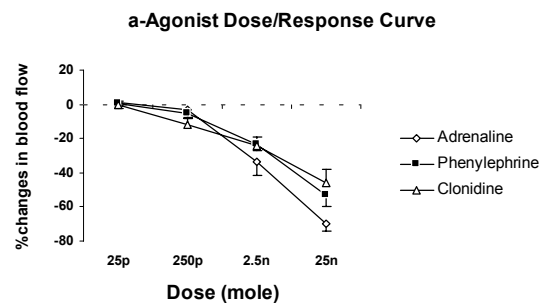
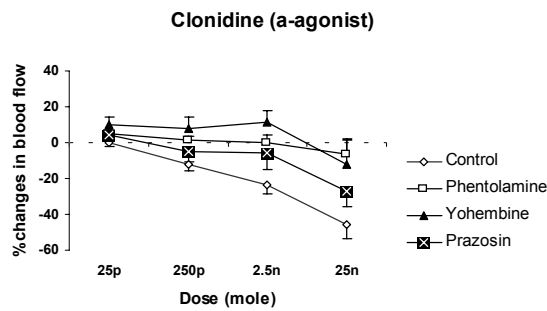
یافته ها

الف) اثر تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصل زانو بر جریان خون مفصلی قبل وبعد از داروهای آلفا آنتاگونیست

تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصل زانو (PAN) سبب کاهش جریان خون کپسول پشتی به میزان 25.6 ± 5.6 ٪ گردید (شکل ۱). مهار گیرنده های آلفا آدرنرژیک توسط فنتولامین پاسخ انقباضی را از بین برد و آن را به گشاد شدگی عروقی کوچکی به میزان 2.1 ± 2.5 ٪ تبدیل نمود. پرازوسین، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده های α_1 و یوهیمین، آنتاگونیست اختصاصی α_2 هر کدام نیمی از پاسخ انقباضی به تحریک عصب را بلاک نمودند (شکل ۱).

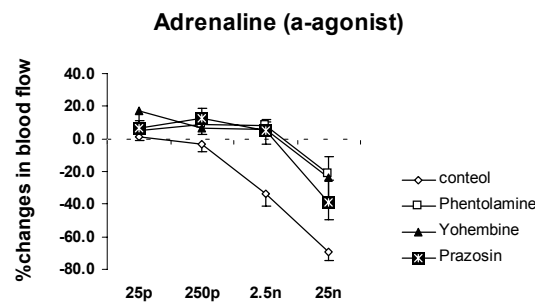
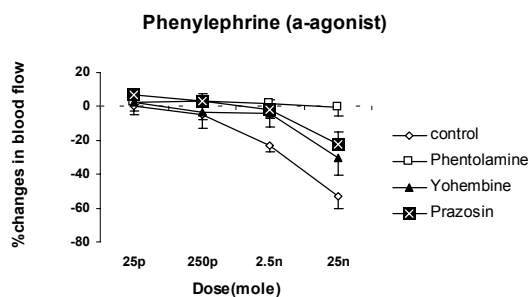
ب) اثر داروهای آلفا آگونیست بر جریان خون قبل و بعد از داروهای آلفا آنتاگونیست

شکل ۲ نشان دهنده منحنی دوز- پاسخ ناشی از تزریق سه داروی آگونیست آلفا (آدرنالین) و آگونیست اختصاصی آلفا-۱ (فنیل



شکل ۴. منحنی دوز- پاسخ کلونیدین (آلفا - ۲ آگونست) در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب مزمن قبل (شاهد) و بعد از سه داروی آلفا - آنتاگونیست، فنتولامین، پرازوسین و یوهمبین (n=7 برای هر آنتاگونیست و n=21 برای شاهد). انحراف به راست ناشی از یوهیمبین و فنتولامین معنی دار (p<0.05) و انحراف ناشی از پرازوسین غیرمعنی دار است.

شکل ۲. منحنی دوز-پاسخ جریان خون کپسول پشتی مفصل زانوی ملتهب مزمن نسبت به تزریق دوزهای مختلف سه داروی آلفا آگونست آدرنالین (آلفای غیراختصاصی)، کلونیدین (آلفا-۲) و فنیل افرین (آلفا-۱) (n=21). پاسخ به آدرنالین قوی تر و پاسخ به دو آگونست دیگر مشابه است.



شکل ۵. منحنی دوز- پاسخ فنیل افرین (آلفا - ۱ آگونست) در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب مزمن قبل (شاهد) و بعد از سه داروی آلفا - آنتاگونیست فنتولامین، پرازوسین و یوهیمبین (n=7 برای هر آنتاگونیست و n=21 برای شاهد). انحراف به راست ناشی از فنتولامین معنی دار (p<0.05) و در مورد یوهیمبین غیر معنی دار است. پرازوسین در دو دوز حداکثر اثر فنیل افرین را بطور معنی دار مهار نموده است.

شکل ۳. منحنی دوز- پاسخ آدرنالین در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب قبل (شاهد) و بعد از سه داروی آلفا - آنتاگونیست، آلفای غیراختصاصی (فنتولامین)، اختصاصی آلفا - ۱ (پرازوسین) و اختصاصی آلفا - ۲ (یوهیمبین) (n=7 برای هر آنتاگونیست و n=21 برای شاهد). هر سه آنتاگونیست منحنی دوز- پاسخ آدرنالین را به راست منحرف نمودند.

بحث و نتیجه گیری

عروقی و کاهش جریان خون در هنگام تحریک عصب پشتی مفصل زانو بروز می نماید. در صورت مهار نمودن پاسخ آلفا امکان ظهور پاسخ بتا بصورت افزایش جریان خون مفصلی ایجاد می گردد. بعلاوه در مفصل دچار التهاب حاد اثر انقباضی سمپاتیکی به میزان معنی داری نسبت به مفصل سالم کاهش می یابد. در مطالعه حاضر در مفصل دچار التهاب مزمن تحریک عصب پشتی مفصل زانو سبب کاهش جریان خون مفصلی گردید (شکل ۱). در مطالعات قبلی در

افزایش جریان خون به دنبال التهاب مفصلی می تواند ناشی از کاهش تون سمپاتیکی عروق مفصل یا آزاد شدن موضعی مواد گشادکننده عروقی ناشی از فرآیند التهاب سلولی باشد (۱۱). تحقیقات قبلی نقش سیستم عصبی سمپاتیکی را در تنظیم جریان خون مفصل زانوی خرگوش روشن ساخته است (۸ و ۱۰). مطالعات قبلی همچنین نشان داد که هر دو گروه گیرندهای آلفا و بتا در عروق مفصل زانوی سالم وجود دارند ولی اثرات آلفا غالب می باشد و به صورت انقباض

به مهار اثر آدرنالین بوده‌اند که در تایید نتایج شکل ۲ مبنی بر وجود هر دو نوع گیرنده آلفا است. نتایج حاصل از شکل‌های ۴ و ۵ حاکی از اختصاصی عمل کردن دو آنتاگونیست یوهیمین و پرازوسین در دوزهای بکار رفته است زیرا آنها توانسته‌اند پاسخ‌های آگونیست‌های مربوط به خود را مهار و تأثیر معنی داری بر پاسخ آگونیست‌های غیر مربوط به خود نداشته باشند (۱۸).

نتیجه کلی از مجموع یافته‌های فوق وجود گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ به نسبت مساوی در عروق مفصل دچار التهاب مزمن را نشان می‌دهد. با مزمن شدن التهاب بدون اینکه تغییر بیشتری در پروفیل گیرنده‌های آلفا ایجاد شود پاسخ انقباضی ناشی از سیستم سمپاتیک به شرایط مفصل سالم نزدیک شده است اینکه این امر تا چه حد از نظر کلینیکی اهمیت دارد نیاز به بررسی بیشتری دارد. بنظر می‌رسد که افزایش پاسخ انقباضی عروقی به تحریک عصب PAN در التهاب مزمن درمقایسه با مطالعات قبلی در التهاب حاد (۱۲) بیانگر احیاء قدرت از دست رفته سیستم سمپاتیک در جهت تنظیم جریان خون مفصلی باشد.

تقدیر و تشکر

تحقیق حاضر در بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شده است و بدینوسیله از مساعدتهای بیدریغ معاونت محترم پژوهشی آن دانشگاه که با تامین هزینه‌های این تحقیق امکان انجام آنرا فراهم ساختند و از خانم فرزانه اسماعیلی که در طول این پژوهش همکاری نزدیک با ما داشته‌اند و نیز کلیه همکاران و پرسنل بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی افضلی پور کرمان تشکر و قدردانی می‌نمائیم.

مفصل سالم و دچار التهاب حاد تحریک عصب مذکور با همین شدت به ترتیب $36/5 \pm 4$ و $9/9 \pm 2/25$ درصد کاهش در جریان خون ایجاد کرده بود (۸ و ۲). این نتایج نشان می‌دهد که اثر انقباضی سمپاتیکی در مفصل دچار التهاب مزمن به میزان معنی‌داری به نسبت مفصل دارای التهاب حاد افزایش یافته است و به شرایط مفصل سالم نزدیک گردیده است. کاهش اثر انقباضی سمپاتیکی در التهاب میتواند بدلیل کاهش تعداد فیبرهای سمپاتیک مفصلی (۱۷) و یا افزایش آزاد شدن نوروپپتیدهای متسع کننده عروقی در موضع التهاب باشد (۴). امکان مهار کامل این پاسخ انقباضی توسط فنتولامین (شکل ۱) نشان دهنده واسطه‌گری گیرنده‌های آلفا آدرنژیک در پاسخ انقباضی در این عروق است. داروی آلفا-۱ آنتاگونیست (پرازوسین) نیمی از پاسخ انقباضی به تحریک عصب را مهار کرده است و داروی آلفا-۲ آنتاگونیست (یوهیمین) نیز اثری مشابه در مهار پاسخ انقباضی ناشی از تحریک عصب داشت این امر حاکی از این است که گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ تقریباً به یک میزان در عروق مفصل دچار التهاب مزمن وجود دارند. در تحقیقات قبلی در مفصل دچار التهاب حاد نیز همین نتایج بدست آمده بود (۱۲).

تزریق داخل شریانی نزدیک مفصل آدرنالین، فیل افرین و کلونیدین در دوزهای مختلف نشان می‌دهد که آدرنالین اثر انقباضی قوی‌تری نسبت به دو داروی دیگر دارد (شکل ۲) که این امر می‌تواند ناشی از تحریک هر دو گروه گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ توسط این ماده باشد. دو داروی دیگر در کاهش جریان خون تقریباً هم قدرت بودند که در تایید یافته بالا مبنی بر وجود یک تعادل بین دو گروه گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ در این عروق است. منحنی دوز - پاسخ آدرنالین (شکل ۳) نشان می‌دهد که هر سه آنتاگونیست قادر

References

1. Ferrell WR, Najafipour H. Changes in synovial Po₂ and blood flow in the rabbit knee joint due to stimulation of the posterior articular nerve. J Phsio 1992; 449: 607-17.
2. Najafipour H, Ferrell WR. Comparison of synovial PO₂ and sympathetic vasoconstrictor responses in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. Exp physiol 1995; 80(2): 209-220.
3. Cobbold AF, Lewis OJ. The nervous control of joint blood vessels. J Physiol 1965; 133: 467-71.

4. Lam FY, Ferrell WR. Acute inflammation in the rat knee joint attenuates sympathetic vasoconstriction but enhances neuropeptide-mediated vasodilatation assessed by laser Doppler perfusion imaging. *Neuroscience* 1993; 52(2): 443-49.
5. Levine JD, Coderre TJ, Helms C, Basbaum AI. β_2 -adrenergic mechanisms in experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(12): 4553-6.
6. Geenen R, Godaert GLR, Jacobs LWG, Peters ML, Bijlsma JJJ. Diminished autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis of recent onset. *J Rheumatol* 1996; 23: 258-64.
7. Malfait AM, Malik AS, Mutafchieva LM, Butler DM, Maini RN, Feldmann M. The β_2 -adrenergic agonist salbutamol is a potent suppressor of the established collagen-induced arthritis: mechanisms of action. *J Immunol* 1999; 162: 6278-83.
8. Najafipour H, Ferrell WR. Sympathetic innervation and α -adrenoceptor profile of blood vessels in the posterior region of the rabbit knee joint. *Br J Pharmacol* 1993; 108(1): 79-84.
9. Najafipour H, Ferrell WR. Nitric oxide modulates sympathetic vasoconstriction and basal blood flow in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. *Exp Physiol* 1993; 78(5): 615-24.
10. Najafipour H, Ferrell WR. Role of prostaglandins in regulation of blood flow and modulation of sympathetic vasoconstriction in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. *Exp Physiol* 1994; 79(1): 93-101.
11. Lam FY, Ferrell WR. CGRP modulates nerve-mediated vasoconstriction of rat knee joint blood vessels. *Ann New York Acad Sci* 1992; 657: 519-22.
12. Najafipour H. Alteration in α - and β - adrenoceptor profile of rabbit knee joint blood vessels due to acute inflammation. *Exp Physiol* 2000; 85: 267-73.
13. Dawson J, Engelhardt P, Kastelic T, Cheneval D, MacKenzie A. Effects of soluble interleukin-1 typeII receptor on rabbit antigen-induced arthritis: Clinical, biochemical and histological assessment. *Rheumatology* 1999; 38: 401-6.
14. Tominaga K, Alstergren P, Kurita H, Kopp S. Clinical course of an antigen-induced arthritis model in the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 268-73.
15. Barone R, Pavaux C, Bli PC, Cuq P. Atlas of rabbit anatomy. Paris Masson & Co 1973; pp: 45-52.
16. Bern RM, Levy MN. Cardiovascular physiology, 7th ed, St. Louis Mosby Co 2000; pp: 159-62.
17. Miller LE, Justen HP, Schlerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *The FASEB J* 2000; 14: 2097-107.
18. Mc Grath JC, Brown CM, Wilson VG. Alpha-adrenoceptors: a critical review. *Med Res Rev* 1989; 9(4): 407-533.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۲۹۵۹۱-۷.

saeed_niazmand@yahoo.com