اثر حفاظتی اتانل بر فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم در عضله دو بطنی گردنی جوجه

دکتر علی‌اکبر مقدم‌نیا[۱]، **دکتر نیما بیشه‌سری** [۲]

خلاصه

سابقه و هدف: *با توجه به عوارض جانبی شل‌کننده‌های عضلانی به ویژه داروهای غیردپلاریزان، این مطالعه به بررسی اثرحفاظتی اتانل بر فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم در عضله ایزوله دوبطنی گردنی جوجه می‌پردازد.*

مواد و روش ها: *این مطالعه به صورت تجربی از نوع آزمایشگاهی در دو گروه ٦ تایی عضله جدا شده گردنی جوجه انجام‌شد. پس از نصب عضله در ارگان بس (حمام عضو) حاوی محلول فیزیولوژیک تیرود همراه با اکسیژن و با درجهٔ حرارت ۳۷ درجه، به گروه اول آتراکوریوم و به گروه دوم آتراکوریوم به علاوه اتانل اضافه شد. سپس درصد فلج عضلانی وطول مدت فلج در دو گروه ثبت شد. اطلاعات، با آزمون t مورد تجزیه وتحلیل قرار گرفت.*

یافته ها: *درصد فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم در حضور اتانل در عضله دو بطنی گردنی جوجه کاهش نشان داد ($p< ۰/۰۱$) و طول مدت فلج در نمونه‌هایی که آتراکوریوم در حضور اتانل در آن ها مورد استفاده قرار گرفته بود، کمتر از نمونه هایی بود که از آتراکوریوم به تنهایی‌استفاده شده بود($p< ۰/۰۱$).*

نتیجه‌گیری و توصیه ها: *اتانل با اثر احتمالی پیش سیناپسی از طریق افزایش ترشح انتقال دهنده های پیام عصبی و یا پس‌سیناپسی با خاصیت دپولاریزان و کاهش آستانه تحریک پذیری می تواند سبب بروز اثر حفاظتی در حضور آتراکوریوم شود.*

واژگان کلیدی: اتانل، آتراکوریوم، فلج عضلانی.

مقدمه

داروهای مسدودکنندهٔ عصبی- عضلانی ازجمله توبوکورارین، با دخالت در انتقال عصبی در ناحیه صفحه محرکهٔ انتهایی عصب- عضله مانع‌تحریک عضله می‌شوند. این داروها با اثر بر گیرنده های نیکوتینی سوماتیک عمل می کنند و بر روی سلسله اعصاب مرکزی تأثیری ندارند(۱). آتراکوریوم یک داروی شل کننده عضلانی غیر دپولاریزان شبیه توبوکورارین است که در جراحی‌ها، به ویژه جراحی های توراکوسیک کاربرد زیادی پیداکرده است(۲). شدت بالای فلج ناشی از این داروها به خصوص داروهای غیردپلاریزان و عوارض جانبی دیگر ازجمله دیسترس تنفسی و احتمالاً کلاپس عروقی از آثار نامطلوب این داروها می باشند (۱،۳،٤). عوامل زیادی می توانند نقش حفاظتی در مقابل آثار فلجی شدید این داروها نشان دهند. اتانل و سایر الکل‌ها و بعضی از داروها مانند کلرال هیدراته، فنوباربیتال و پارالدیید موجب آزاد شدن استیل کولین از انتهای اعصاب کولینرژیک در پره‌پراسیونهای ایزوله می‌شوند. به عبارت دیگر اتانل با اثر پیش سیناپسی خود سبب اثر تسهیلی و در نتیجه اثر حفاظتی در مقابل فلج ناشی از این داروها می شود (۵).

اثر اتانل بر انتقال عصبی- عضلانی از سال‌ها پیش مورد توجه قرار گرفته و نشان داده شده است که اتانل موجب تسهیل درانتقال پیام از محل عصب- عضله می‌شود(۵،٦). مطالعات زیادی این اثرات را به اثرات پس سیناپسی اتانل بر عملکرد استیل کولین نسبت می دهند (۸ـ۵). اتانل موجب افزایش قدرت انقباضی عضلات اسکلتی جدا شده از بدن که تحت تحریک الکتریکی قرار می‌گیرند، می‌شود. علاوه بر اثر پیش‌سیناپسی اتانل، اثر دپولاریزه‌کنندگی انتقال دهنده های پیام عصبی بر غشاء پس‌سیناپسی در حضور اتانل، برجسته‌تر خواهد شد. از این رو با توجه به آثار تسهیلی اتانل در پیش و پس سیناپس اعصاب کولینرژیک (۵،۸) و نیز وجود اثرات

[۱] متخصص فارماکولوژی ، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بابل

[۲] پزشک عمومی

حفاظتی اتانل بر فلج ناشی از داروی توبوکورارین (۹)، به نظر می رسد که اتانل در کاهش آثار نامطلوب فلج کنندگی آتراکوریوم به عنوان یک فلج کنندهٔ طولانی اثر (۱)، مؤثر باشد. از آنجایی که در این مورد خاص اطلاعات کافی در دسترس نمی باشد، مطالعه حاضر به منظور روشن شدن اثرات احتمالی حفاظتی اتانل بر فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم در دانشگاه علوم پزشکی بابل در سال ۸۱ ـ۱۳۸۰ انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت تجربی در آزمایشگاه روی عضله دوبطنی گردنی جداشده از گردن جوجه مرغ انجام گردید. در این مطالعه، الکل و آتراکوریوم (ویالهای ۵ میلی لیتری)، اتر و کلروفرم مورد استفاده قرار گرفتند. پس از تهیه جوجه‌ها (۱۴ـ۷ روزه از نژاد مرغ لاین، بابل)، هر جوجه با اتر کشته و عمل‌جداسازی و ایزولاسیون عضله مورد نظر انجام گرفت. این عضله دارای هر دو فیبر سریع و آهسته‌ی منقبض شونده است. یعنی هم به صورت کانونی و هم چندجانبه عصب دهی شده‌است. وقتی که عصب آن تحریک می‌شود (تحریک الکتریکی) این عضله دقیقاً مانند دیافراگم موش صحرایی پاسخ تویچ (Twitch) خواهد داد. وقتی که با ترکیبات شبه‌استیل‌کولین مجاور می‌شود، یک انقباض آهسته ی قوی (Contracture) توسط فیبرهای‌آهسته منقبض‌شونده ایجاد می‌کند که شبیه پاسخ عضله صاف شکمی قورباغه است. پس از اینکه جوجه ها (که تقریباً دو هفته عمر دارند) با پنبهٔ آغشته به اتر کشته شدند، پرهای پشت گردن آن‌ها چیده شده و در امتداد خط وسط از جمجمه تا زیر قاعده گردن، به طوریکه عضلات آسیب نبینند، بریدگی ایجاد شد. دو عضله دو بطنی گردنی، در طرفین خط وسط و چسبیده به آن به طور واضح دیده می‌شود. یک نخ به‌انتهای فوقانی تاندون عضله بسته شد به طوری که حلقه‌ای از نخ تشکیل شود تا بهتر بتوان در دستگاه سوار کرد. نخ دیگری به‌انتهای تحتانی عضله بسته شد و سپس از بدن جوجه آزاد شد. نخ قسمت فوقانی را از داخل الکترود عبور داده و درگیره زیر الکترود ثابت شد. سپس عضله در ارگان بس قرار گرفت. نخ قسمت‌تحتانی عضله به الکترود ثابت وصل شد و الکترود در قسمت انتهایی تاندون عضله به گونه ای تنظیم شد که هم با تاندون تماس داشته باشد و هم در موقع انقباض عضله از حرکات آن جلوگیری نکند(۹،۱۰). سپس مجموعه فوق در داخل Vessel ارگان بس (حمام عضو) که ۱۰ تا ۳۰ میلی‌لیتر حجم‌داشت، قرار گرفت. وسل از محلول کربس یا تیرود پر شد و به محلول، اکسیژن ۹۵ درصد همراه با دی‌اکسید کربن ۵ درصد داده شد. برای ثبت حرکات انقباض آهسته قوی (کنتراکچر) از اهرم Frontal Writing استفاده شد و نخ قسمت فوقانی‌عضله به این ثبات وصل شد و از کاغذ دوداندود شده (دوده‌ای که از سوختن خام نفت به دست می‌آید) و کیموگراف استفاده شد. خطوطی که در اثر حرکات کنتراکچر بر روی دوده ایجاد شد، نشانگر پاسخ بود. هم چنین برای ثبت حرکات تویچ‌همان نخ به ثبات الکتریکی متصل گردید و تحریک عصبی توسط الکترود موجب انقباض فیبرهای عضلانی شد. عضله با فرکانس یک هرتز و طول موج ۰/۵ Msec (یک هزارم ثانیه) به وسیلهٔ یک دستگاه محرک الکتریکی (Stimulator) که مولد امواج مربعی است، تحریک شد.

در این مطالعه پس از ایزوله نمودن عضلات مورد نظر و نصب آنها در دستگاهOrgan bath (حمام عضو) و نیز متصل نمودن ترانسدیوسر (Harvard Bio Scinece Transducer, 0.5g) و محرک با تحریکات فوق الذکر، انقباضات سریع ایجاد شده و به وسیلهٔ دستگاه اوسیلوگراف (Harvard Bio Sciences)، به ثبت رسیدند. یک نمونه از این تحریکات ثبت شده در یافته ها آمده است(تصویر۱).

پس از انجام آزمایش های اولیه که عمدتا به آماده سازی دستگاه ها مربوط می شد، نمونه ها به دو گروه تقسیم شدند. برای گروه اول ۰/۲ میلی لیتر آتراکوریوم (باغلظت ۳×۱۰^{-۴} میلی گرم بر میلی لیتر) و برای گروه بعدی ۰/۲ میلی لیتر آتراکوریوم به علاوه ۰/۱ میلی لیتر اتانل (با غلظت ۳×۱۰^{-۳} میلی گرم بر میلی لیتر) به داخل ارگان بس (حمام عضو) اضافه شد. لازم به ذکر است که

جدول ١ـ میانگین و انحراف معیار درصد انقباض عضلانی ٦ سری نمونه عضله گردنی جوجه در زمان های مختلف پس از تماس با آتراکوریوم با و بدون حضور اتانل

گروه ها	درصد انقباض عضله در زمان های مختلف					
	″٠	″١٠٠	″٢٠٠	″٣٠٠	″٤٠٠	″٥٠٠
آتراکوریوم	١٠٠	٨٠/٨±٥	٦٣/٧±١٢/٦	٤٥/٥±١٧/٤	٣٧±١٤/١	٣٥/٣±١٨
آتراکوریوم + اتانل	١٠٠	*٩١/٥±٨/٩	٧٩/٨±١٥	*٦٨/٢±١٢/١	*٦٥±١٤	*٥٨/٢±١٤/٥

$* P < ٠/٠٥$

دوز هــــای متفاوت از آتراکوریوم آزمایش شدند کـه از بـین دوزهای مختلف مقدار فوق نسبت به بقیـه دوزهـا در پاسـخ دهی و نیز برگشت فلج مناسب تر تشخیص داده شـد. سـپس پتانسیل آسـتانه تحریـک عـضله در هـر مـورد در ثانیـه‌هـای مختلف ثبت شد.

برای محاسبهٔ پاسخ به اثر داروی شل کننده ی عضلانی و نیـز تداخل اثر اتانل در فلج ناشی از آتراکوریـوم دو معیـار مـورد استفاده قرار گرفت. اولین معیار سنجش میزان نسبی انقبـاض عضلانی در حضور آتراکوریوم و اتانـل بـود و معیـار بعـدی طول مدت انقبـاض بـود. در نهایـت داده هـا در روی کاغـذ مخصوص مـدرج دسـتگاه اوسـیلوگراف ثبـت شـده و بـرای تجزیه و تحلیل استخراج شدند.پس از ثبت نتـایج آزمایـشات فوق، داده‌ها با آزمـون آمـاری t مـورد تجزیـه وتحلیـل قـرار گرفتند.

یافته ها

در این بررسی دو گروه ٦ تایی از عضله دوبطنـی گردنـی جوجه مورد مطالعه قرار گرفت که در گروه اول ٦ عدد عضله ایزوله دوبطنی گردنی جوجه تحت تاثیر آتراکوریوم به مقـدار $٣×١٠^{-٤}$ میلی گرم بر میلی لیتر قرار گرفتند. یافته های حاصل از بررسی پاسخ به اثر داروی شل کننده ی عضلانی با استفاده از معیارهای میـزان نـسبی انقبـاض عـضلانی و طـول مـدت انقباض عضلانی در جداول (١) و (٢) ارایه شده اسـت. لازم به ذکر است که در هر عـضله آزمایـشات فـراوان انقبـاض و شلی انجام شد و بهتـرین نتـایج بـرای اسـتنتاج نهـایی مـورد استفاده قرار گرفتند.

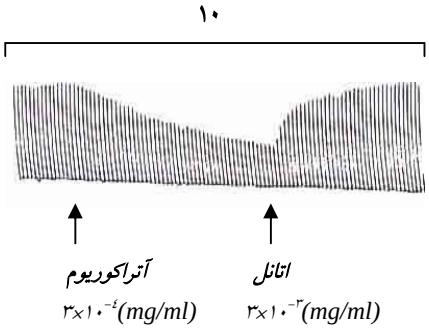
همان طور که در جدول (١) مشاهده می‌گردد، میانگین درصد فلج عضلانی ناشی از آتراکوریوم ($٣×١٠^{-٤}$ میلی گرم بر میلـی لیتر) در نمونه‌ها در ثانیه صفر ١٠٠ درصد است و با گذشت زمان این میزان کمتر می‌شود بـه طوریکـه در ثانیـه ٥٠٠ ایـن میانگین به ١٨ ± ٣٥/٣ درصد رسیده‌است. ایـن مـسئله نـشان دهنده ی روند فلجی ناشی از آتراکوریوم بـا غلظـت بـه کـار رفتـــــــــــــه می باشـد. هـم چنـین در گـروه دوم $٣×١٠^{-٣}$ میلـی گـرم بـر میلی لیتر اتانل و $٣×١٠^{-٤}$ میلی گرم بر میلی لیتـر آتراکوریـوم در داخل ارگان بس (حمام عضو) اضافه شـده بـود. میـانگین درصد فلج عضلانی نمونه ها ناشی از آتراکوریوم در حـضور اتانل در طول زمان کمتر می‌شود به طوری کـه در ثانیـه ٥٠٠ این میانگین‌به١٤/٥± ٥٨/٢ درصد رسیده است. این اعـداد بـا

جدول ٢ـ میانگین و انحراف معیار طول مدت فلج ناشی از آتراکوریوم در ٦ سری نمونه عضله گردنی جوجه در زمان های مختلف در غیاب و حضور اتانل

گروه ها	طول مدت فلج در زمان های مختلف (ثانیه)					
	″٠	″١٠٠	″٢٠٠	″٣٠٠	″٤٠٠	″٥٠٠
آتراکوریوم	٩/٢±٥/٤	٨/٧±٦/١	٧/٥±٥/٢	٦/٧±٥/٦	٦/٣±٥/٣	٥/٨±٥/١
آتراکوریوم + اتانل	٩/٣±٦/٦	٧/٧±٥/٤	٤/١±٥/٨	٤/٧±٣/٩	٤±٣/٤	٣/٥±٣/٣

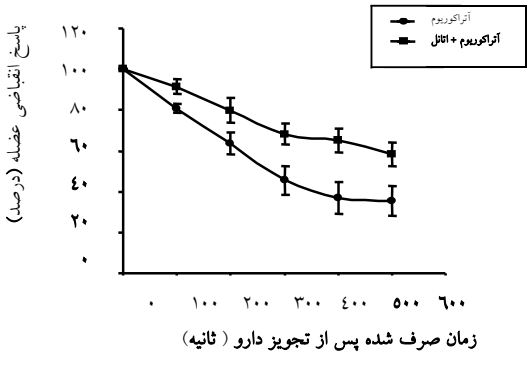
P:NS

داده های حاصل از گروه بدون اتانل قابل مقایسه می باشند. از متغیرهای دیگری که دراین بررسی استخراج شد، محاسبهٔ طول مدت فلج ناشی از آتراکوریوم در حضور یا غیاب اتانل بود که نتایج آن در جدول (۲) آمده است. هیچ کدام از زمان ها در دو گروه نسبت به هم تفاوت معنی داری نشان ندادند. اتانل با دوزهای به کار رفته در این مطالعه توانست فلج ناشی از آتراکوریوم را تا حدود ۵۰ درصد برگردانده و حتی سبب افزایش طول تویچ ها در مقایسه با زمانی که ماده شل کننده در محیط وجود ندارد، شود. این مسئله در تصویر ۱، نشان داده شده است.



تصویر ۱ـ برگشت فلج ناشی از آتراکوریوم به وسیله اتانل

رفتار اتانل در مقابل روند فلج ناشی از آتراکوریوم را می توان در نمودار (۱) نیز به تصویر کشید این نمودار اثرات حفاظتی اتانل را در مقابل فلج ناشی از آتراکوریوم بر حسب زمان نشان می دهد.



نمودار ۱ ـ منحنی دوز ـ پاسخ به آتراکوریوم در غیاب و حضور اتانل در ٦ عضله ایزوله دوبطنی گردنی جوجه ($p<۰/۰۵$)

بحث

این مطالعه نشان داد اتانل قادر است فلج ناشی از آتراکوریوم را برگرداند. این اثر کاملا وابسته به دوز آن است. اتانل با دوزهای به کار رفته در این مطالعه توانست فلج ناشی از آتراکوریوم را تا حدود ۵۰ درصد برگردانده و حتی سبب افزایش طول تویچ ها در مقایسه با زمانی که ماده شل کننده در محیط وجود ندارد، شود. مطالعات گذشته نشان داده اند که اتانل دارای اثرات تسهیلی در محل های تلاقی کولینرژیک نیکوتینی مثل فیبرهای‌عضلانی چندجانبه عصب‌دهی شده (Multiply Innervated Fibers) عضلهٔ دوبطنی گردنی جوجه، عضلهٔ تیبیالیس وعقده سمپاتیک فوقانی گردن گربه می‌باشد (۱۱). افزایش پاسخ به استیل کولین اگزوژن و انتقال منحنی دوز – پاسخ به استیل‌کولین اگزوژن به طرف چپ در حضور اتانل را می‌توان به اثر آنتی‌کولین استرازی آن نسبت داد. پایین‌آمدن آستانهٔ تحریک‌پذیری در نسج پس‌سیناپسی نیز می‌تواند موجب تسهیل پاسخ به استیل کولین شود. به علاوه اتانل می تواند موجب افزایش‌پاسخ به ترکیبات کولینرژیک نیکوتینی مقاوم به کولین استراز شود و منحنی دوز – پاسخ به کرباکول را به طرف چپ منتقل‌کند. خنثی‌شدن اثر فلج‌کنندگی توبوکورارین، پنکورانیوم و آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید در حضور اتانل قبلاً به اثبات‌رسیده است(۱۱). اتانل با مقادیر ۱۰-۱ میلی گرم بر میلی لیتر فلج عضلانی ناشی از کورار را برمی‌گرداند و در این موارد باعث برگشت فلج‌ایجادشده در اثر بلوک‌کننده‌های دیگر گیرنده‌های نیکوتینی چون پنکورانیوم و گالامین می شود (۱۰).

استرپتومایسین نیز یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی است که موجب تضعیف پاسخ عصبی – عضلانی می‌شود و اتانل حتی می‌تواند فلج ناشی از آن را به راحتی برگرداند. در بررسی اثر اتانل در پاسخ به استیل کولین اگزوژن در عضله دوبطنی گردن جوجه، افزایش پاسخ به استیل کولین‌خارجی در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شده است (۱۱).

آتراکوریوم یک شل‌کنندهٔ عضلانی غیر دپولاریزان با اثرات طولانی است و به طور عمده در کبد متابولیزه می‌شود(۱،۱۲).

بر اساس نتایج این مطالعه اثرات فلجی آتراکوریوم، تا حد قابل توجهی در حضور اتانل برگشت کرد (تصویر ۱). نتایج نشان می‌دهد که درصد فلج ناشی از آتراکوریوم در حضور اتانل در عضلهٔدوبطنی گردن جوجه، کاهش می‌یابد(جدول ۲). به عبارت دیگر میانگین فلج عضلانی آتراکوریوم در حضور اتانل در مقایسه با عدم اتانل‌تفاوت معنی‌داری را نسبت به هم نشان می‌دهند ($p<0/05$). این نتایج در مقایسه با یافته های آتراکوریوم در غیاب اتانل(جدول۱)، به دست آمده اند. اثر حفاظتی اتانل در مقابل فلج ناشی از آتراکوریوم (نمودار۱)، ممکن است ناشی‌از خاصیت دپلاریزه‌کنندگی گیرنده‌های نیکوتینی به وسیله اتانل باشد(۱۰). این اثرات، فرضیه پس‌سیناپسی بودن مکانیسم عمل اتانل را مطرح می‌کنند. هر چند در مطالعه‌ای که به وسیله Kela و همکاران در سال ۱۹۹۷ در هند (۱۳) انجام شد، نشان داده شد که‌اثر شل‌کنندگی گالامین در حضور یا عدم حضور اتانل در افتادگی سر خرگوش تفاوت معنی‌داری با هم ندارند، امامشخص شده است که اتانل به طور وابسته به دوز می‌تواند به عنوان یک جایگزین منقبض‌کننده‌های عضلانی در شرایط invivo و invitro در بافت‌های پستانداران و دوزیستان عمل کند(۱٤). اثرات تسهیلی اتانل را می توان در تصویر (۱) یافته های این مطالعه مشاهده نمود. برای توجیه اثرات تسهیلی ذکرشده اتانل سه مکانیسم می‌توان قایل شد:

۱- اتانل واجد اثر آنتی‌کولین استرازی است(٦). در بررسی انجام‌شده، شاید بتوان افزایش پاسخ به استیل کولین خارجی را درحضور اتانل، در اثر مهار کولین استراز توسط آن دانست. در تسهیل پاسخ به استیل کولین با اتانل، اثر تسهیلی پس‌سیناپسی نیز می‌تواند موجب افزایش پاسخ به استیل کولین‌شود. بنابراین با توجه به نتایج به دست‌آمده نمی‌توان تسهیل پاسخ به استیل کولین را تنها به اثر آنتی‌کولین استرازی آن نسبت‌داد. زیرا ترکیبات کولینرژیک نیکوتینی مقاوم به آنتی‌کولین استراز هم می‌توانند اثر تسهیلی مشابه‌ای در محل تلاقی‌عصبی- عضلانی مخطط ایجادکنند(۱۱، ۱۰).

۲- اثر تسهیلی اتانل ناشی از تأثیر آن روی پیش‌سیناپس می‌باشد(۱۱، ٦). به طور غیرمستقیم می‌توان نقش اتانل را در پیش سیناپس (آزادشدن نوروترانسمیتر) مشخص نمود. یکی از این راه ها، استفاده از افزایش تواتر تحریک در حضور اتانل بر تویچ می‌باشد. اتانل باعث کاهش محسوس تویچ در فرکانس های بالاتر می‌شود و این مسأله را می‌توان یکی از دلایل اثر آن بر پیش‌سیناپس دانست، یعنی در حضور اتانل، تعداد بیشتری از وزیکول ها تخلیه می‌شوند و استیل کولین آماده آزادشدن کمترمی‌شود، که خود احتمالاً دلیلی بر افزایش آزادشدن استیل کولین است. بعد از تزریق اتانل تسهیل بارزی در تویچ مشاهده‌می‌شود که دلیلی بر پاره‌شدن بیشتر وزیکول ها در حضور اتانل و در نهایت آزادشدن بیشتر استیل کولین به شکاف سیناپسی است (۱۱، ٦).

۳- اثر تسهیلی اتانل یک اثر پس‌سیناپسی است(٦). دلیلی که نشان دهنده اثر پس‌سیناپسی اتانل است اثر مستقیم دپلاریزان آن در صفحه محرکه انتهایی است که موجب‌تسهیل عملکرد کانال های سدیمی می‌شود. به طوری که اتانل باعث افزایش فعالیت پمپ Na+/K+ATPase غشاءمی‌شود (۱۱). این بررسی نشان داد که طول فلج در نمونه‌هایی که از آتراکوریوم در حضور اتانل استفاده شده بود کمتر از نمونه‌هایی‌است که از آتراکوریوم به تنهایی استفاده شده است. این مسئله به احتمال قریب به یقین به این دلیل است که اتانل سبب‌انقباضات تویچ (Twitch) و افزایش پاسخ به استیل کولین خارجی می شود و اثر تحریکی استیل کولین آندوژن و کولین را به طور مستقیم بر غشاء پس‌سیناپسی برجسته‌تر می‌کند(۱۱).

برای توجیه اثرات حفاظتی اتانل در مقابل آتراکوریوم، بهتر است به اثرات دیگر آن نیز اشاره شود. اتانل دارای اثر خنثی کنندگی انسداد ایجاد شده در اثر مسدود کننده‌های کانال های سدیم مثل لیدوکایین و پروپرانولول می‌باشد و نشان داده شده است که فعالیت انتقالی Na+/K+ATPase غشاء در حضور اتانل افزایش می‌یابد(۱٤). از این رو می‌توان پیشنهاد کرد که بخشی از اثرات اتانل در غشاء پس‌سیناپسی مربوط به تأثیر آن در کانال های سدیمی غشاءاست. در توجیه اثر تسهیلی اتانل، افزایش آزادی استیل‌کولین از اعصاب کولینرژیک

نیز می‌تواند مطرح شود. در حقیقت اتانل‌موجب افزایش تواتر [Minature End Plate Potential (Mepps)] می‌شود (۱۵).

مشخص شده است که اتانل تشکیل ۱،٤،٥- تری فسفات و فراهم شدن کلسیم داخل سلولی را از طریق فعال‌شدن Phosphoinositidase C حساس به نوکلئوتیدگوانین تحریک می‌کند (٥،١٦). از این رو افزایش برداشت یون کلسیم در حضوراتانل به وسیله عصب حرکتی (۱۷) و آزاد شدن انتقال دهنده های پیام عصبی از انتهای عصب می‌تواند مسئول بخشی از اثرات تسهیل کنندگی‌آن باشد. بنابراین اثرات حفاظتی اتانل در فلج ناشی از آتراکوریوم می‌تواند ناشی از تسهیل در آزادی استیل کولین باشد. هم چنین می‌توان این اثرات را به اثرات پس‌سیناپسی اتانل نیز نسبت داد. افزایش قدرت انقباضی و در نتیجه ایجاد آثار حفاظتی‌در مقابل بلوک ناشی از آتراکوریوم، ناشی از اثر پس‌سیناپسی آن در غشاء سلولی با خاصیت دپلاریزان و کاهش آستانهٔ تحریک پذیری می‌باشد که احتمالاً منجر به‌افزایش یون کلسیم داخل سلولی از شبکهٔ رتیکولواندوپلاسمیک یا افزایش برداشت آن‌توسط عصب می‌شود (١٦). به علاوه افزایش آزادشدن انتقال دهنده های پیام عصبی در محل های کولینرژیک نیز ممکن است در بهتر شدن قابلیت‌انتقال در این محل ها مؤثر باشد که به احتمال زیاد با افزایش برداشت کلسیم در حضور اتانل ایجاد می‌شود(۱۱). در پایان استفاده از داروهای هم خانواده ی آتراکوریوم و نیز استفاده از اتانل به عنوان عامل حفاظتی در مقابل فلج ناشی از شل کننده های عضلانی دیگر در مطالعات بعدی توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر مسعود پورهادی و کارکنان بخش فارماکولوژی، سرکار خانم هاشمی و سرکار خانم ذاکر عباسی و آقای قلی اسدالله زاده که در انجام این مطالعه همکاری و همراهی داشته‌اند، تقدیر و تشکر می‌شود.

منابع

1- Katzung BG. ***Basic and Clinical Pharmacology.*** 6 th ed. California: Appleton & Lange; 1995: 404-18.

2- Tassonyi E, Charpantier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. The role of nicotine icacetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. ***Brain Res Bull*** 2002; 57(2): 133-50.

3- Chaudhari LS, Shetty AN, Buddhi M, Krishnan G. A comparison of continues infusion of vecuronium and atracurium in medline and paramedian laboratories. ***J Postgrad Med*** 1999; 45(1): 5-9.

4- Sundman E, Witt H. The incidence and mechanism of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. ***Anesthesiology*** 2000; 92(4): 977-84.

5- Rooney TA, Hager R, Thomas AP. Alcohols activate phosphoinositidase C in turkey erythrocyte. ***B J Pharmacol*** 1989; 262: 82.

6- Cooper SA, Dretchen KL. Biphasic action of ethanol on contraction of skeletal muscle. ***Eur J Pharmacol*** 1975; 31(2): 232-36.

7- Roebuck TM, Simmons RW, Richardson C, Mattson SN, Riley EP. Neuromuscular responses to disturbance of balance in children with prenatal exposure to alcohol. ***Alcohol Clin Exp Res*** 1998; 22(9): 1992-7.

8- Bradley DM, Beaman FD, Moore DB, Heaton MB. Ethanol influences on the chickembryo spinal cord motor system: effects of neuromuscular blockade and period of exposure. ***J Neurobiol*** 1997;32(7):684-94.

9- Ginsborg BL, Warriner J. The isolated chick biventer cervices nerve-muscle preparation. ***B J Pharmacol*** 1960; 96: 136.

10-Moghadamnia AA. The effects of ethanol on cholinergic junctions transmission. ***Undergraduate Pharm. D Thesis, Faculty of Pharmacy,*** Tabriz University; 1988: 39-41.

11- Ghandiha A, Moghadamnia AA, Toopha0n A. Ethanol effect on the somatic muscle contra activity. ***Journal of Tabriz University;*** 1991; 26(15, 16): 77-86.

12 - Clutton RE, Glasby MA. A comparison of the neuromuscular and cardiovascular effects of vecuronium, atracurium and mivacurium in sheep. ***Res Vet Sci*** 1998; 64(3): 233-7.

13- Kela AK, Sharma AK, Mehta SC, Mehta VL. Interaction of muscle relaxant effect of gallamine with ethanol: In vivo mammalian model. ***Indian J Exp Biol*** 1997; 35(3): 302-3.

14- Brodie C, Sampson SR. Role of Na/K ATPase in effects of ethanol on membrane potential of cultured rat skeletal myotubes. ***Prog Clin Biol Res*** 1987; 235-329.

15-Cuppini R. Effect of ethanol on the maturation of the spontaneous transmitter release by regenerated nerve endings. ***Drug Alcohol Depend*** 1989; 25: 86.

16- Jan BH, Andrew PT, Rubin R, Rubin E. Ethanol induced mobilization of calcium by activation of phosphoinositide specific phospholipase C in intact hepatocytes. ***J Boil Chem*** 1987; 262: 682.

17- Greenberg A, Corpenter CL, Messing RO. Ethanol induced component of calcium-45 uptake in p C 12 cells in sensitive to calcium channel modulating drugs. ***Brain Res*** 1989; 410:143.