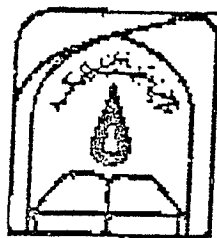


۱۳۸۲ / ۲ / ۳



دانشگاه تربیت مدرس

مرکز اطلاعات مدرک علمی ایران
تمتیه در آراک

دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم پزشکی

رساله برای دریافت درجه دکتري تخصصی (Ph.D)

در رشته فیزیولوژی انسانی

عنوان :

نقش پروستاگلاندین ها در تعدیل پاسخدهی گیرنده های آلفا- یک آدرنرژیک

عروق زانوی موش صحرایی به فنیل افرین در التهاب مزمن

نگارش:

اکبر پڑهان

استاد راهنما :

دکتر سهراب حاجی زاده

اساتیدمشاور :

دکتر علی خوش باطن - دکتر یعقوب فتح اللهی

تابستان ۱۳۸۱

۴۵۹۲۴

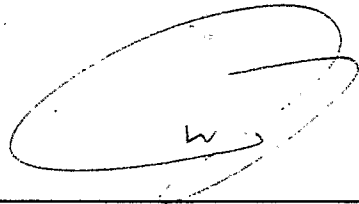
«فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در رساله دکتری»

بدینوسیله رساله دکتری خانم / آقای اکبر پڑهان

تقدیم می‌شود. اینجانبان نسخه نهائی این رساله را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می‌کنیم.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

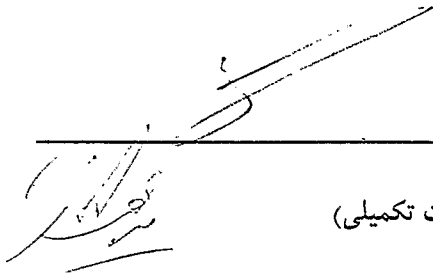
جناب آقای دکتر سهراب حاجی زاده (استاد راهنما)



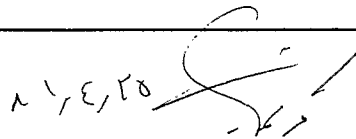
جناب آقای دکتر علی خوش باطن (استاد مشاور)



جناب آقای دکتر یعقوب فتح الهی (استاد مشاور)

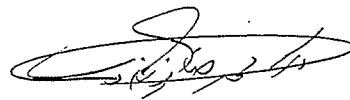


جناب آقای دکتر سیدجواد میرنجفی زاده (استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی)



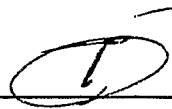
۸۱/۴/۲۵

جناب آقای دکتر سیدمرتضی کریمیان (استاد ناظر)



جناب آقای دکتر محمدرضا زرین دست (استاد ناظر)

جناب آقای دکتر محمدجواد رسائی (استاد ناظر)



چکیده :

در این مطالعه اثرات التهاب مزمن ناشی از تزریق ادجونت کامل فروند (FCA) روی قطر مفصل زانو و پاسخدهی عروق زانو به فنیل افرین (آگونیست گیرنده های آلفا - یک آدرنژیک) و همچنین اثرات تعدیلی پروستاگلاندین ها و نیتریک اکسید روی پاسخهای فوق در موشهای صحرائی مورد بررسی قرار گرفت.

التهاب مفصل با تزریق FCA به داخل حفره مفصلی زانوی راست ایجاد شده و آزمایشها روی مفصل زانوی راست و چپ به مدت ۲۸ روز پس از القاء التهاب انجام شد. اندازه گیری جریان خون مفاصل به کمک یک دستگاه جریان سنج لیزری داپلری انجام شد. تزریق FCA باعث افزایش معنی دار قطر زانوی راست و چپ شد. ایندومتاسین (یک مهارگر عمومی آنزیم سیکلواکسیژناز با غلظت روزانه 3mg/kg داخل صفاقی) توانست قطر زانوی ملتهب را به مقدار کنترل برگرداند.

کاربرد موضعی فنیل افرین (10^{-7} تا 10^{-3} مول) در موش های نرمال یک پاسخ انقباضی وابسته به غلظت را در عروق مفصل زانو ایجاد کرد. در گروه ملتهب این پاسخ انقباضی در زانوی چپ به مدت ۲۱ روز کاهش یافت و در مقایسه با گروه کنترل در روزهای ۳ تا ۱۴ معنی دار بود. پس از درمان با ایندومتاسین در روزهای ۳ و ۷ پس از تزریق FCA پاسخ انقباض عروقی به فنیل افرین در زانوی چپ افزایش یافته و به حد کنترل برگشت. ولی هیچ اثر معنی داری روی پاسخ زانوی راست نداشت. ایندومتاسین در روز ۳ تا ۱۴ پس از تزریق FCA پاسخ فنیل افرین را در پای چپ به حد کنترل برگرداند گرچه در بعضی از دوزها اثری نداشت. کاربرد همزمان ایندومتاسین (3mg/kg i.p. daily) و آمینوگوانیدین ($120\text{ mg/kg i.p. daily}$) در روزهای ۳ تا ۱۴ پس از تزریق FCA پاسخ انقباض عروقی به فنیل افرین را در زانوی چپ افزایش داده و کاملاً آنرا به حد کنترل در حیوانات نرمال برگرداند. این درمان باعث افزایش پاسخ انقباض عروقی به فنیل افرین در پای راست شده ولی این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود.

این اطلاعات پیشنهاد می کنند که پروستاگلاندینها نقش مهمی در گسترش التهاب مزمن داشته و پروستاگلاندین و نیتریک اکسید ممکن است نقش تعدیلی در پاسخدهی گیرنده های آلفا یک آدرنژیک به فنیل افرین در شرایط التهاب مزمن داشته باشند.

واژه های کلیدی: مفصل زانو - التهاب مزمن - پروستاگلاندین - نیتریک اکسید - گیرنده آلفا - یک آدرنژیک - جریان خون

پروندگان را :

تو را سپاس می گویم که دوباره فرصتی عطا فرمودی تا بیشتر بتوانم
اسرار خلقت تو را جستجو نمایم و در برابر عظمت آفرینش تو سر تعظیم
فرود آورم .

سلام بر :

- محمد مصطفی (ص) خاتم پیامبران ، اسوه تقوی و انسان دوستی
- ائمه معصومین (ع) ، منادیان مساوات و برابری
- به مهدی موعود (عج) ، امیدبخش اعتلای حق بر باطل
- به امام راحل و شهیدان همیشه جاوید ، اسوه های صبر و استقامت
- مقام معظم رهبری ، اسوه ایثار و رشادت

تقدیم به :

- ارواح پاک و مطهر پدر و مادر بزرگوارم

- به همسر فداکار و صبورم

- به برادران و خواهر مهربانم

- به همه معلمان و استادان عزیزم

تقدیر و تشکر از :

- جناب آقای دکتر سهراب حاجی زاده استاد محترم راهنما که در همه مراحل این پایان نامه اینجانب را یاری نموده و همواره از مساعدت های علمی و اجرایی ایشان بهره مند بوده ام .
- جناب آقای دکتر خوش باطن استاد محترم مشاور که همواره از راهنمایی های علمی و ارزشمند ایشان در دوران تحصیل بهره مند بوده ام .
- جناب آقای دکتر فتح اللهی استاد محترم مشاور که نقش بسزایی در راهنمایی علمی و انجام مراحل مختلف پایان نامه داشته اند .
- جناب آقای دکتر سمنائیان ریاست محترم دانشگاه که نقش بسزایی در اعتلای وضعیت علمی و پژوهشی بخش فیزیولوژی دانشگاه داشته و همواره مشوق بنده در راه تحصیل و کسب علم بوده اند .
- جناب آقای دکتر میرنجفی زاده مدیر گروه محترم بخش فیزیولوژی که همواره از راهنمایی های ارزشمند ایشان در طول تحصیل بهره مند بوده ام .
- و همچنین از دوستان عزیزم جناب آقای محمدرضا پالیزوان - آقای محمد رستم پور - آقای فیروز قادری پاکدل و سایر دوستان و همکاران گرامی که همواره مشمول لطف و محبت آنان بوده ام .

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱.....	فصل اول - مقدمه ، اهداف و مروری بر مطالعات گذشته
۲.....	۱-۱- مقدمه
۳.....	۲-۱- اهداف
۴.....	۳-۱- تاریخچه
۵.....	۴-۱- التهاب
۶.....	۱-۴-۱- مراحل اول التهاب
۷.....	۲-۴-۱- مرحله دوم التهاب
۷.....	۳-۴-۱- مرحله سوم التهاب
۷.....	۱-۳-۴-۱- تنظیم سنتز PLA ₂
۸.....	۲-۳-۴-۱- منبع PLA ₂
۱۰.....	۳-۳-۴-۱- فعالیت بیولوژیکی PLA ₂
۱۲.....	۴-۳-۴-۱- PLA ₂ و بیماری انسانی
۱۲.....	۴-۴-۱- مرحله چهارم التهاب
۱۲.....	۵-۱- التهاب حاد
۱۳.....	۱-۵-۱- واکنش های عروقی
۱۳.....	۱-۱-۵-۱- تغییر میزان جریان خون
۱۴.....	۲-۱-۵-۱- تغییر در نفوذ پذیری عروق
۱۶.....	۲-۵-۱- وقایع سلولی در التهاب
۱۶.....	۱-۲-۵-۱- خروج لکوسیتها از عروق و بیگانه خواری
۱۷.....	۲-۲-۵-۱- شیمیوتاکسی
۱۸.....	۶-۱- التهاب مزمن
۱۹.....	۱-۶-۱- سلولهای درگیر در التهاب مزمن
۲۰.....	۱-۱-۶-۱- مونوسیتها
۲۱.....	۲-۱-۶-۱- لنفوسیتها
۲۱.....	۳-۱-۶-۱- پلاسماسلها

۲۱.....	۱-۶-۱-۴- ائوزینوفیلها و نوتروفیلها
۲۲.....	۱-۷-۱- میانجی های شیمیایی التهاب
۲۲.....	۱-۷-۱- هیستامین
۲۳.....	۱-۷-۲- سروتونین
۲۳.....	۱-۷-۳- پروتئازهای پلاسما
۲۳.....	۱-۷-۳-۱- سیستم مکمل
۲۵.....	۱-۷-۳-۲- سیستم کینین
۲۵.....	۱-۷-۳-۳- سیستم انعقاد خون
۲۷.....	۱-۷-۴- متابولیت های اسید آراشیدونیک
۲۸.....	۱-۷-۴-۱- مسیر سیکلواکسیژناز
۲۹.....	۱-۷-۴-۱-۱- ایزوفرمهای آنزیم سیکلواکسیژناز
۳۰.....	۱-۷-۴-۱-۲- انواع گیرنده های پروستاگلاندین ها
۳۰.....	۱-۷-۴-۱-۳- پروستاگلاندین ها و سیستم عصبی
۳۱.....	۱-۷-۴-۱-۴- پروستاگلاندین ها و سیستم عروقی
۳۱.....	۱-۷-۴-۱-۵- پروستاگلاندین ها و سیستم ایمنی
۳۲.....	۱-۷-۴-۱-۶- پروستاگلاندین ها بعنوان دارو
۳۳.....	۱-۷-۴-۲- مسیر لیپواکسیژناز
۳۴.....	۱-۷-۴-۳- لیپوکسینها
۳۴.....	۱-۷-۵- عامل فعال کننده پلاکتها
۳۵.....	۱-۷-۶- سیتوکاینها و کموکاینها
۳۶.....	۱-۷-۷- محتویات لیزوزومی لکوسیتها
۳۸.....	۱-۷-۸- رادیکالهای آزاد اکسیژن
۳۹.....	۱-۷-۹- نوروپپتیدها
۳۹.....	۱-۷-۱۰- نیتریک اکسید (NO)
۴۰.....	۱-۸- التهاب مفاصل
۴۰.....	۱-۸-۱- التهاب عفونی مفاصل
۴۱.....	۱-۸-۲- استئوآرتریت
۴۲.....	۱-۸-۳- روماتیسم مفصلی
۴۲.....	۱-۸-۳-۱- آسیب شناسی روماتیسم مفصلی
۴۴.....	۱-۹- پروستاگلاندین ها و نقش آنها در التهاب
۴۵.....	۱-۹-۱- نقش پروستاگلاندین ها در التهاب مفاصل

۴۶.....	۱۰-۱- اعمال نیتریک اکسید و نقش آن در التهاب
۴۷.....	۱-۱۰-۱- نقش NO در التهاب مفاصل
۴۸.....	۱۱-۱- تداخل بین NO و پروستاگلاندین ها
۴۹.....	۱۲-۱- کنترل عصبی عروق خونی بافت سنوویال
۵۰.....	۱۳-۱- پاسخ عروق زانو به تحریک گیرنده های آلفا- آدرنرژیک
۵۱.....	۱۴-۱- تاثیر التهاب بر تنظیم جریان خون بافت سینوویال
۵۱.....	۱۵-۱- نقش اعصاب در التهاب مفصل
۵۲.....	۱۶-۱- اثر التهاب بر پاسخ عروق زانو به تحریک گیرنده های آلفا- آدرنرژیک
۵۳.....	۱۷-۱- ارتباط عمل NO و سیستم آلفا - آدرنرژیک
۵۵.....	۱۸-۱- فرضیه ها
۵۶.....	فصل دوم - وسایل ، مواد و روشها
۵۷.....	۱-۲- حیوانات مورد آزمایش
۵۷.....	۱-۱-۲- گروه بندی حیوانات
۵۷.....	۱-۱-۱-۲- آزمایشهای مربوط به مطالعه تغییرات قطر مفصل زانو
۵۷.....	۱-۱-۱-۲- گروه شاهد سالیین
۵۸.....	۱-۱-۱-۲- گروه ملتهب
۵۸.....	۱-۱-۱-۲- گروه ملتهب درمان شده با ایندومتاسین
	۱-۱-۲- آزمایش های مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به تجویز
۵۹.....	مقادیر مختلف فنیل افرین
۵۹.....	۱-۲-۱-۱-۲- گروه حیوانات شاهد
۵۹.....	۱-۲-۱-۱-۲- گروه حیوانات ملتهب
۶۰.....	۱-۲-۱-۱-۲- گروه حیوانات ملتهب درمان شده با ایندومتاسین
۶۰.....	۱-۲-۱-۱-۲- گروه حیوانات ملتهب درمان شده با ایندومتاسین و آمینوگوانیدین
	۱-۲-۱-۱-۲- آزمایش های مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به تجویز
۶۱.....	مقادیر مختلف پروستاگلاندین E ₂
۶۱.....	۱-۳-۱-۱-۲- گروه حیوانات شاهد
۶۱.....	۱-۳-۱-۱-۲- گروه حیوانات ملتهب
۶۱.....	۲-۱-۲- مراحل زمان بندی انجام آزمایشات

- ۶۲-۱-۲-۱-۲-۱- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات قطر مفصل زانو.....
- ۶۲-۱-۲-۱-۱-۲-۱- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات قطر مفصل زانو در گروه شاهد
- ۶۲-۱-۲-۱-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات قطر مفصل زانو در گروه ملتهب
- ۶۲-۱-۲-۱-۳- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات قطر مفصل زانو در گروه ملتهب درمان شده با ایندومتاسین.....
- ۶۳-۱-۲-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به فنیل افرین.....
- ۶۳-۱-۲-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به فنیل افرین در گروه شاهد.....
- ۶۴-۱-۲-۲-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به فنیل افرین در گروه ملتهب.....
- ۶۴-۱-۲-۲-۳-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به فنیل افرین در گروه ملتهب درمان شده با ایندومتاسین.....
- ۶۴-۱-۲-۲-۴-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به فنیل افرین در گروه ملتهب درمان شده با ایندومتاسین و آمینوگوانیدین.....
- ۶۴-۱-۲-۳-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به تجویز مقادیر مختلف پروستاگلاندین E₂.....
- ۶۴-۱-۳-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به تجویز مقادیر مختلف پروستاگلاندین E₂ در گروه شاهد.....
- ۶۴-۱-۳-۲-۱-۲- زمان بندی آزمایشات مربوط به اندازه گیری تغییرات جریان خون مفصل زانو در پاسخ به تجویز مقادیر مختلف پروستاگلاندین E₂ در گروه ملتهب.....
- ۶۷-۲-۲- مواد.....
- ۶۷-۳-۲- ابزار.....
- ۶۷-۴-۲- روشها.....
- ۶۷-۱-۴-۲- روش ایجاد التهاب مزمن.....
- ۶۷-۲-۴-۲- اندازه گیری تغییرات قطر مفصل.....
- ۶۷-۳-۴-۲- اندازه گیری تغییرات جریان خون در پاسخ به تجویز دارو.....
- ۶۷-۴-۴-۲- اندازه گیری فشار خون شریانی.....
- ۶۷-۵-۴-۲- ارزیابی مهار گیرنده های آلفا_آدرنرژیک.....
- ۶۷-۵-۲- روشهای آماری.....

مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران
تهیه مدارک

فصل سوم - نتایج ۷۵

- ۳-۱- اندازه گیری تغییرات قطر مفصل زانو ۷۶
- ۳-۲- تغییرات جریان خون بافت سینوویال در پاسخ به تحریک گیرنده های آلفا-آدرنرژیک ۷۹
- ۳-۳- بررسی مهار گیرنده های آلفا - آدرنرژیک ۸۶
- ۳-۴- اثر مهار آنزیم سیکلو اکسیژناز بر پاسخدهی عروق زانو به فنیل افرین ۸۹
- ۳-۵- اثر مهار همزمان آنزیمهای سیکلو اکسیژناز و NO سنتاز بر پاسخدهی عروق زانو به فنیل افرین ۹۷-۹۸
- ۳-۶- ثبت فشار خون شریانی ۱۰۶
- ۳-۷- تغییرات جریان خون بافت سینوویال در پاسخ به پروستاگلاندین E_2 ۱۰۸

فصل چهارم - بحث نتیجه گیری و پیشنهادها ۱۱۳

- ۴-۱- تغییرات قطر مفصل زانو ۱۱۴-۱۱۷
- ۴-۲- پاسخدهی عروق زانو به تحریک گیرنده های آلفا-آدرنرژیک ۱۱۷-۱۲۳
- ۴-۳- بررسی نقش همزمان پروستاگلاندین ها و نیتریک اکسید در پاسخدهی گیرنده های آلفا - آدرنرژیک ۱۲۳-۱۳۱
- ۴-۴- پاسخدهی عروق زانو به تحریک گیرنده های $PG E_2$ ۱۳۱-۱۳۲

نتیجه گیری کلی ۱۳۳-۱۳۴

پیشنهادها ۱۳۵-۱۳۶

فصل پنجم - منابع ۱۳۷

فهرست جدولها

صفحه	عنوان
۱۸	جدول ۱-۱- ملکولهای چسبنده ای که در انتقال لکوسیتها دخالت دارند
۳۷	جدول ۱-۲- بعضی از سلولهای التهابی و کموکاینهای آنها
۶۸	جدول ۲-۱- داروهای استفاده شده

فصل اول

مقدمه، اهداف و

مروری بر مطالعات گذشته