

دانشگاه ملی ایران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه تخصصی

در

بیهوشی و آنیماسیون

موضوع

عمل وقفه دهنده های پروتئازها

(ترازیلول در شکم)

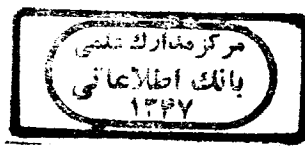
براهمنائی :

استاد محترم جناب آقای پروفیسور دکتر عباس مجیدی

نگارش :

دکتر فاطمه روشنک اشتیری

سال تحصیلی ۱۳۵۳-۵۴



سوگند نامه پزشکی (اعلامیه ژنو ۱۹۴۷)

هم اکنون که حرفه پزشکی را برای خود اختیار میکنم، با خود عهد می بندم که زندگی را یکسر وقف خدمت بشریت نمایم.

احترام و تشکرات قلبی خود را بعنوان دین اخلاقی و معنوی به پیشگاه اساتید محترم تقدیم میدارم و سوگند یاد میکنم که وظیفه خود را با وجدان و شرافت انجام دهم.

اولین وظیفه من اهمیت و بزرگ شماری سلامت بیمارانم خواهد بود .
اسرار بیمارانم را همیشه محفوظ خواهم داشت ، شرافت و حیثیت پزشکی را از جان و دل حفظ خواهم کرد .

همکاران من برادران من خواهند بود .

دین ، ملیت ، نژاد و عقاید سیاسی و موقعیت اجتماعی هیچگونه تاثیری

در وظایف پزشکی من نسبت به بیمارانم نخواهد داشت . من در هر حال به زندگی بشر کمال احترام را مبذول خواهم داشت و هیچگاه معلومات پزشکیم را برخلاف قوانین بشری و اصول انسانی بکار نخواهم برد .

آزادانه و بشرافت خود سوگند یاد میکنم ، آنچه را که قول داده ام ،

انجام دهم .

۹۰۵۵

تقدیم به :

استاد بزرگوار جناب آقای پروفیسور کترمجیدی
که مرا در نیل به هدفم یاری نموده و شرمندہ
محبتہای بی پایان خود نمود .

تقدیم به :

سرکار خانم دکتر مہین اصائلو
کہ درامہ آموزش من زجمات بسیاری
کشید

تقدیم به :

سرکار خانم دکتر سیمین عقیقی

که همواره با راهنماییهای خود مرا

یاری نمود .

" فهرست مطالب "

- ۱- مقدمه " شوك
- ۲- تاريخچه
- ۳- فارماكولوژى و اثرات دارو
- ۴- اثرات ترازيلول در شوك همپورولمى
- ۵- تغييرات ميكروسيركولا سيون در شوکهای هموراژيك و اثرات ترازيلول بر آن
- ۶- اثرات ترازيلول بر روى گردش خون و متابوليسم در شوکهای هموراژيك
- ۷- اثرات ترازيلول بر روى آنزيمهای ليزوزومال مضر در شوك
- ۸- رل آنزيمهای پروتئوليتيك در شوکهای غيرقابل برگشت و اثرات ترازيلول بر آن
- ۹- ترازيلول در گردش خون کليوى
- ۱۰- ترازيلول و شوکهای تروماتيك هموراژيك
- ۱۱- مطالعات بر روى متابوليسم چربى در آمبولى چربى تجربى .
- ۱۲- اثر ترازيلول بر عمل فاکوسيتوز گلبولهای سفيد .
- ۱۳- فاکتورهای پلاسمائى (پپتيد ها) که اختلالات متابوليکى وينومونى را در سپسيس هاى شديد سبب ميشوند و تاثيرات ترازيلول بر آنها .
- ۱۴- اثرات ترازيلول در کوآگولوپاتى که وسيله Liquid ایجاد شده است .
- ۱۵- خلاصه
- ۱۶- رفرانسها

.....

تمام این عوامل باعث اختلال در فونکسیون یک یا چند عامل از سه عنصر مهم دستگاه گردش خون میگردد. این سه عنصر عبارتند از مقدار حجم خون در گردش، دیگری مجاری خون یعنی عروق و مالاخره قلب یعنی تلمبه ای که خون را در مجاری عروقی به جریان میاندازد. بد شدن پروژویون بافتی تولید کمبود اکسیژن نموده و این عامل سبب ایجاد اسید و زوضایعات نسجی و آزاد شدن موادی میشود که سبب از یاد نفوذ پذیری عروق و تشدید هیپوولمی و کم شدن بازگشت خون وریدی و ایجاد دایره معیوب میشود. فعال شدن بعضی از آنزیمها سبب آزاد شدن موادی میشوند که در متابولیسم بدن به هنگام شوک رل مهمی را دارند. از قبیل تریپسین - کیموتریپسین و کالیکرین (سیستم کینین).

پلاسمین یا فیبرینولیزین و فعال کننده های آن (سیستم فیبرینولیتیکی)

فاکتورهای انعقادی VIII و IX و XII (سیستم انعقادی)

کاتپسین D و پروتئازهای گلبولهای سفید و سایر سلولها (پروتئازهای بافتی).
اختلالات میکروسیرکولاسیون شامل سه عامل زیر میباشد: انقباض عروق، بسته شدن مویرگها بعلت اجتماع ترومبوسیتها و تنگ شدن عروق بعلت خیزی که در اطراف مویرگهاست (ادم پری و اسکولر) پروتئازها در وجود آمدن در عسلت
آخری اهمیت بسیار دارند.

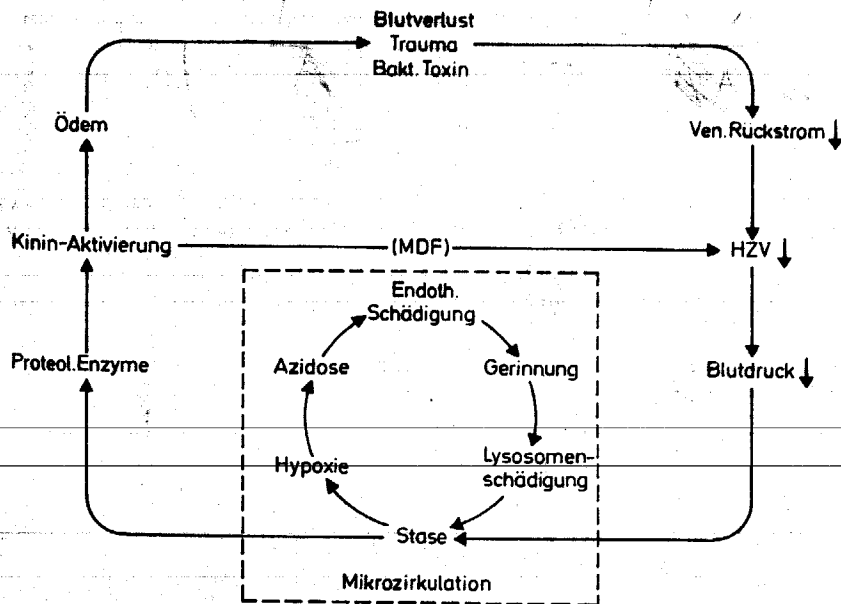


Abb. 4. Pathophysiologie des Schocks in bezug auf Störungen in der Makro- und Mikrozirkulation.

پاتوفیزیولوژی شوک از لحاظ ماکرو- و میکروسیرکولاسیون

تاریخچه :

در سال ۱۹۲۵ E.K. Frey در ازار انسان ماده ای کشف کرد که

خاصیت پائین آوردن فشارخون داشت و نام این ماده را جسم فرای یا جسم F گذاشت. این ماده در ازار بیماری که بعد از عمل رچا آنوری رفلکسی شده بود نیز با غلظت زیاد مشاهده شد، ولی این جسم F بصورت فعال نبود در ضمن ادرار هم خونی بود. از اینجا با فکر افتادند که شاید وجود خون سبب نفعال شدن جسم F شده باشد؟ و این موضوع در آزمایشات بعدی که با خون و سرم کردند ثابت شد و علت را مواد غیرفعال کننده سرم تلقی نمودند. با مواد اسیدی ضعیف میتوان فعالیت مجدد ماده F را سبب گردید. در تجسسات بعدی جسم F در کیست پانکراس بیماری بوفور مشاهده شد و بعداً که معلوم شد این جسم F در لوزالمعده تمام حیوانات وجود دارد منشأ آن را لوزالمعده دانسته و نامش را کالیکرین (Kalikrein) گذاشتند. (به یونانی کالیکراس یعنی پانکراس).

این ماده بصورت غیرفعال یعنی پره کالیکرین در پانکراس وجود داشته و به

صورت همومونی در خون ترشح شده و غیرفعال میشود و بر حسب لزوم دوباره فعال

میکردد و بصورت فعال در ازار دفع میشود.

بعد ها معلوم شد که در گاوا این ماده بصورت کالیکرین در غده لنفی غیرفعال شده و بعداً در خون ترشح میشود و بهمین علت این روش را غیرفعال کننده غده های نامیدند . (Drusen Inaktivator) که با ماده غیرفعال کننده سرم فرق دارد . ماده غیرفعال کننده در غده پاروتید و ریتین گاو به مقدار زیاد یافت میشود ، چون تریپسین و کیموتریپسین هم در پانکراس ترشح میشوند آزمایشاتی بعمل آمد مبنی بر اینکه آیا این مواد هم با ماده غیرفعال کننده کالیکرین ، غیرفعال میشوند یا نه ؟ و چون این موضوع به ثبوت رسید لذا در معالجه پانکراتیت حاد قدم بزرگی برداشته شد .

کالیکرین از پلی پپتیدی بنام کالیدین جدا میشود که جزو سته کهنین های پلاسما بشمار میرود . یک کی نین دیگر نیز وسیله تریپسین از پلاسما جدا و آزاد میشود که درد و رابرای کی نین نام گذاری کرده اند .

میدانیم که کی نین ها قادرند در تمام علائم التهابی راسیب شوند و اگر بطور وریدی تزریق شوند شوک میدهند . در آزمایشگاه موفق شده اند که از آزاد شدن کی نین های پلاسما وسیله ماده غیرفعال کننده غده ای جلوگیری نمایند و این همان سرآغاز معالجه پانکراتیتها وسیله ماده غیرفعال کننده غده ای یا همان ترازیلول بود . چون ماده غیرفعال کننده ریه علاوه بر کالیکرین میتواند پلاسمین را نیز غیرفعال کند ،

لذا مطالعاتی درباره اثر این ماده در فیبرینولیز عمل آمد و معلوم گردید که -
 ترازیلول بر روی انعقاد خون و فیبرینولیز نیز اثر دارد . بایستی دانست که ترازیلول
 مواد غیرفعال کننده پانکراس کاملاً شبیه نیستند و اولی پولی والان است و دوم -
 فقط تریپسین را غیرفعال میکند . (اثر ترازیلول در داخل سلول است و اثر غیرفعال^{ماده}
 کننده پانکراس در پلاسماست . ترازیلول آنزیمهای را غیرفعال میکند که در دسته
 مرکزی شان یک سرین دارند مثل کالیکرین .

کولون بعنوان محل ساخته شدن کالیکرین پلاسما :

بین کالیکرین پلاسما و غذای آنزیم ادراری فرقهائی دست ، مثلاً آنزیم -

پلاسما سبب آزاد شدن برادی کی نین میشود و حال اینکه آنزیم بافتی و ادراری

سبب آزاد شدن کالیدین میشوند . فقط آنزیم پلاسماست که وسیله ماده غیرفعال

کننده جوانه گندم (Sojabohnen Trypsin Inaktivator (SBTI)) غیرفعال میشود . با احتمال

قوی در پلاسما کالیکرین های مختلف بصورت پره کالیکرین ها وجود دارند که ایجاد

عوامل پاتولوژیکی مینمایند) .

چون گردش خون امعاء و احشاء در بسیاری از بیماریها من جمله در شوک اهمیت زیادی

دارد لذا عده ای بر روی مواد کینینوژناز زوده دامطالعات بسیاری کرده اند و در

جداره کولون ماده ای بدست آورده اند که وسیله ترپسین فعال میشود . تزریق این ماده سبب سقوط فشارخون در سگ میشود یعنی مثل کالیکرین اثر میکند و وسیله (S.B.T.I.) غیرفعال میشود . از اینجابه نتیجه رسیده اند که در جدار کولون نیز پره کالیکرین ساخته میشود که قادر است از اجسام کینیژن انواع مختلف کین ها را بسازد .

(۸۶٪ برادی کینیژن و ۱۴٪ کالیدین است) . و حال آنکه کالیکرین پانکراس سبب آزاد شدن کالیدین میشود . از آزمایشات فوق نتیجه گرفته میشود که در جدار کولون پره کالیکرینی ساخته میشود که همانند پره کالیکرین پلاسماست یعنی سبب آزاد شدن برادی کینیژن میشود و یا S.B.T.I. میتوان در فعالیتهای آن وقفه ایجاد کرد .

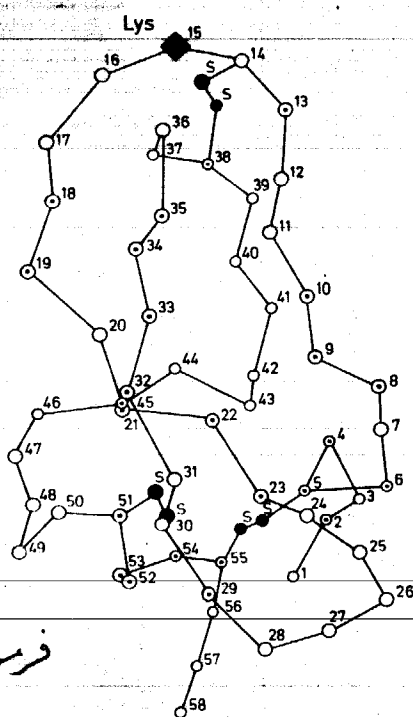
.....

ترازیلول و فارماکولوژی و اثرات آن :

از لحاظ شیمیائی ترازیلول یک پلی پپتید است که از ۸ اسید آمینه و ۵ گروه

آمیدی ساخته شده و وزن مخصوص آن ۶۵۱۳ است.

در ۶ تا ۸ درجه وسیله آنزیم ترمولیزین به پپتیدهای گوناگون تجزیه میشود.



فرمول گسترده ترازیلول

Abb. 4. Dreidimensionale Struktur des polyvalenten Protease-Inhibitors (Trasylol) aus Rinderlunge [R. Huber (17)].

قسمت فعال آن که باعث غیرفعال کردن کالیکرین و تریپسین و کیموتریپسین

میباشد عبارتست از گروه آمینی لیزین ۱۵ (Lysin 15) با کریستالیزه کردن

ترازیلول شکل سه بعدی آن ثابت شد. مولکول آن شکل گلابی را دارد و لیزین

۱۵ در رءس آن قرار گرفته است. گروه های بازی مثبت در قسمت های بالاستقر

شده اند و گروه های منفی اسیدی در قسمت پائین مولکول قرار دارند.

بنابراین مرکز فعال لیزین ۱۵ و شکل و قطبی مولکول، علت فعال بودن

زیاده از حد ترازیلول را توجیه مینماید.

علاوه بر فعالیت آنزیمی ترازیلول اثرات فارماکولوژی نیز دارد و ثابت شده که

ترازیلول با گشاد کردن سرخ رگها و تنگ کردن سیاه رگها باعث بهتر شدن گردش

خون محیطی میشود.

کم شدن ادم در پنبه های موشها را بر اثر وقفه آزاد شدن کی نین و همچنین

کم شدن نفوذ پذیری کاپیلرهای ملتهب توسط ترازیلول توجیه نموده اند.

ادغام میشود که ترازیلول سبب مستحکم شدن پوسته سلولی و پوسته ایزوزومهای

گلبول های سفید میشود.

ترازیلول وپسکوزیته خون را بعلل فوق کیم میکند.