پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۰، شماره ۴، صفحه ۴۷ (دی - اسفند ۱۳۷۵)

اثر کلونیدین بر پاسخ الکتریکی عصب چشایی نسبت به مزه‌های شوری و ترشی در موش سفید آزمایشگاهی

دکتر مهناز کسمتی* و دکتر محسن شکوهی‌نژاد**

خلاصه

چشایی به عنوان یک حس حیاتی و خوشایند در کنترل نیاز غذایی بدن نقش مهمی دارد. این حس می‌تواند تحت شرایطی نظیر بیماریها و داروهای مختلف تغییر یابد. عوامل مختلف می‌توانند با تحت تاثیر قراردادن مراکز عصبی و یا شرایط محیطی در آستانه چشایی تغییراتی ایجاد کنند. مطالعات نشان داده است که احساس چشایی تحت تاثیر داروهای کاهش‌دهنده فشار خون نظیر کاپتوپریل و یا داروهای متسع کننده عروقی مانند اکسی‌فدرین کاهش می‌یابد، اما چگونگی این اثر معلوم نشده است. در این مطالعه نشان دادیم که کلونیدین (clonidine) به عنوان داروی کاهش‌دهنده فشار خون در دوزهای پایین، موجب کاهش پاسخ الکتریکی عصب چشایی (کورداتمپانی) به کلریدسدیم (مزه شوری) و اسید سیتریک (مزه ترشی) می‌شود و نیز مشخص شد که کلونیدین جهت جبران فشار خون- نسبت به کلریدسدیم- به عنوان ماده موثر در فشار خون اثر ویژه‌ای اعمال نمی‌کند، بلکه موجب کاهش هر دو مزه می‌شود. در دوزهای بالاتر پاسخ به کلریدسدیم را کاهش نداده، موجب افزایش پاسخ به اسید سیتریک می‌شود. به نظر می‌رسد کلونیدین در دوزهای پایین با اتساع عروق محیطی موجب کاهش پاسخ به مزه‌های فوق شده و در دوزهای بالا با انقباض سرخرگ زبانی (Lingual) و کاهش جریان بزاق موجب عدم تغییر چشمگیر در پاسخ به کلریدسدیم و افزایش پاسخ به اسید سیتریک می‌شود.

* استادیار بخش زیست شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز

** استاد بخش فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]

مقدمه

پژوهندگان زیادی اثر بیماریها و داروهای مختلف را بر حس چشایی بررسی و تغییرات آن را در بیماران مختلف گزارش کرده‌اند. اختلالات حس شیمیایی مشکلات آزار دهنده‌ای هستند که می‌توانند لذت زندگی را کاهش دهنده (۱ و ۲) از جمله آنها کاهش فشار خون (۴ و ۵) و یا افزایش آن (۳) در اثر بیماری و یا داروهای موثر بر آن می‌باشد که بعضا" موجب افت و یا از بین رفتن کامل حس چشایی نسبت به نمک و یا مواد غذایی دیگر می‌شود. گزارشهایی مبنی بر کاهش موقتی در حس چشایی در اثر برخی داروهای تغییر دهنده فشار نظیر کاپتوپریل (داروی ضد فشار خون) (۴ و ۵)، متسع کننده‌های عروقی مانند اکسی‌فدرین (۱۹) و داروهای مقلد سمپاتیک مانند آمفتامین‌ها (۲۱) موجود است. چگونگی اثر عوامل تاثیر کننده داروها بر حس چشایی کاملا" مشخص نیست (۲۰). کلونیدین به عنوان یک داروی ضد فشار خون که به دلیل اثرات ضد درد و کمک بیهوشی (۶ و ۷) مصارف بالینی‌اش رو به تزاید است، مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است. در این مطالعه چگونگی اثر غلظت‌های مختلف این دارو بر پاسخ الکتریکی عصب کوردا تمپانی (CT) Chordatympani (شاخه حسی از عصب هفتم مغزی) که به دو سوم قدامی زبان موش سفید آزمایشگاهی عصب می‌دهد (۸ و ۱۷) و بیشترین حساسیت را به نمک دارد (۹) مورد بررسی قرار گرفت. در این راستا مقایسه پاسخهای الکتریکی این عصب به مزه‌های شوری و ترشی در حضور کلونیدین به عنوان معیاری جهت انتخابی و یا غیرانتخابی عمل کردن داروهای پایین آورنده فشار خون جهت جبران فشار و اهمیت فیزیولوژیک آن مورد توجه واقع شده است.

روش تحقیق

روی ۲۴ موش بزرگ سفید آزمایشگاهی نر با وزن تقریبی ۱۸۰-۲۴۰ گرم آزمایشهای زیر انجام گرفت: قبل از آزمایش حیوانات در حیوانخانه تحت شرایط روز و شب طبیعی نگهداری شده و از نظر مصرف مواد غذایی مخصوص موشها ممنوعیتی نداشتند. ابتدا حیوانات را با نسدونال (۱۰۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به طریق درون صفاقی) بیهوش کرده، جهت جلوگیری از اختلال در تنفس در حین جراحی کانولی در تراشه آن قرار داده شد. با چاقوی جراحی به موازات فک تحتانی برشی ایجاد کرده، با کنار زدن بافتها و ماهیچه‌ها، عصب کوردا تمپانی را نمایان کردیم؛ انتهای مرکزی آنرا با قیچی چشم پزشکی قطع کرده، پس از شستشو با سالین روی یک الکترود (از جنس استیل به قطر ۸۰ میکرومتر) فعال قرار داده شد. الکترود بی‌تفاوت را مجاور بافت و در نزدیکی انتهای محیطی عصب قرار داده، جهت جلوگیری از خشک شدن عصب روغن معدنی (Mineral oil از شرکت CVS امریکا) را روی آن اضافه کردیم. فعالیت الکتریکی عصب بوسیله رابطهایی به آمپلی‌فایر A.C. متصل و تقویت شد.

همزمان سیگنالهای خروجی روی اسیلوسکوپ مشاهده و توسط ادیومانیتور شنیده می‌شد. در ضمن فعالیتهای عصب توسط بخش انتگراتور فیزیوگراف هشت کاناله (Nihon Kohden) با ثبات زمانی برابر ۱ ثانیه جمع‌بندی و با دستگاه ثبات قلمی (Narcotrace 40) روی کاغذ ثبت می‌شد. در هر حیوان بیهوش فعالیت عصب کوردا تمپانی در پاسخ به مزه شوری (کلریدسدیم، ۰/۱ مولار) و مزه ترشی (اسید سیتریک، ۰/۰۵ مولار) و محلول استاندارد (کلرید آمونیم، ۰/۱ مولار) مطالعه شد. محرکهای چشایی از درون یک قیف به حفره دهانی (برسطح زبان) در دمای ۲۰-۳۰ درجه سانتیگراد محیط آزمایشگاه حدود ۳۰ ثانیه جاری شد و پس از آن به مدت

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]

۶۰ ثانیه با آب مقطر شسته می‌شد. میزان پاسخهای جمع‌بندی شده عصب به مزه‌های شوری و ترشی با محاسبه ۱۰ ثانیه پس از شروع پاسخ نسبت به محلول استاندارد (کلرورآمونیم، ۰/۱ مولار) نرمالیزه و محاسبه شد[1].

داروی کلونیدین (آگونیست آلفا-۲ آدرنژیک) به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد و پاسخهای عصب قبل و پس از تزریق دارو (درزمانهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه) محاسبه و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. پس از اطمینان از پارامتریک بودن داده‌ها جهت مقایسه زمانهای مختلف گروه آزمایشی با گروه کنترل از آزمون Student t استفاده شد و از آزمون Paired t و ANOVA جهت مقایسه پاسخهای عصب به محرکهای چشایی، قبل و پس از تزریق دارو، استفاده شد. هر آزمایش ۶ بار انجام شد و نتایج بصورت mean ± SEM و سطح معنی‌دار بودن $P<0/05$ در نظر گرفته شده است.

نتایج

همچنانکه در شکل ۱ مشاهده می‌شود پاسخ الکتریکی عصب کورداتمپانی نسبت به دو مزه شوری و ترشی (کلریدسدیم و اسید سیتریک) در حضور کلونیدین تغییر می‌یابد. شکل ۲ پاسخ عصب را نسبت به کلرید سدیم در حضور کلونیدین در دوزهای ۰/۱۵، ۰/۲۵، ۰/۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان نشان می دهد. همان گونه که مشاهده می شود کلونیدین در دوزهای ۰/۱۵ و ۰/۲۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان موجب کاهش قابل ملاحظه پاسخ عصب به کلریدسدیم در زمانهای ۳۰، ۶۰و ۹۰ دقیقه پس از تزریق نسبت به گروه کنترل می شود($P<0/01$). آزمون paired t بین زمانهای قبل و پس از تزریق دارو دستکم با ($P<0/01$) اختلاف نشان می‌دهد و آزمون ANOVA آن را برای هر دو دوز تائید می‌کند.

$F_1(3،20)=28/5$ $P<0/0001$

$F_2(3،20)=25/5$ $P<0/005$

کلونیدئن به مقدار ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به پاسخ عصب نسبت به کلریدسدیم اثر چشمگیری ایجاد نمی‌کند.

شکل ۳ پاسخ عصب را نسبت به اسیدسیتریک در حضور کلونیدین در مقادیر مذکور نشان می‌دهد. کلونیدین به مقدار ۰/۱۵ و ۰/۲۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم نیز باعث کاهش پاسخ عصب به اسیدسیتریک در زمانهای ۳۰، ۶۰، ۹۰ دقیقه پس از تزریق می‌شود ($P<0/05$). آزمون Paired-t اختلاف معنی‌داری بین زمانهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه را با قبل از تزریق نشان می‌دهد (حداقل با $P<0/001$) و آزمون ANOVA آنرا تائید می‌کند.

$F_1(3،20)=20/18$ $P<0/0001$

$F_2(3،20)=29/12$ $P<0/0001$

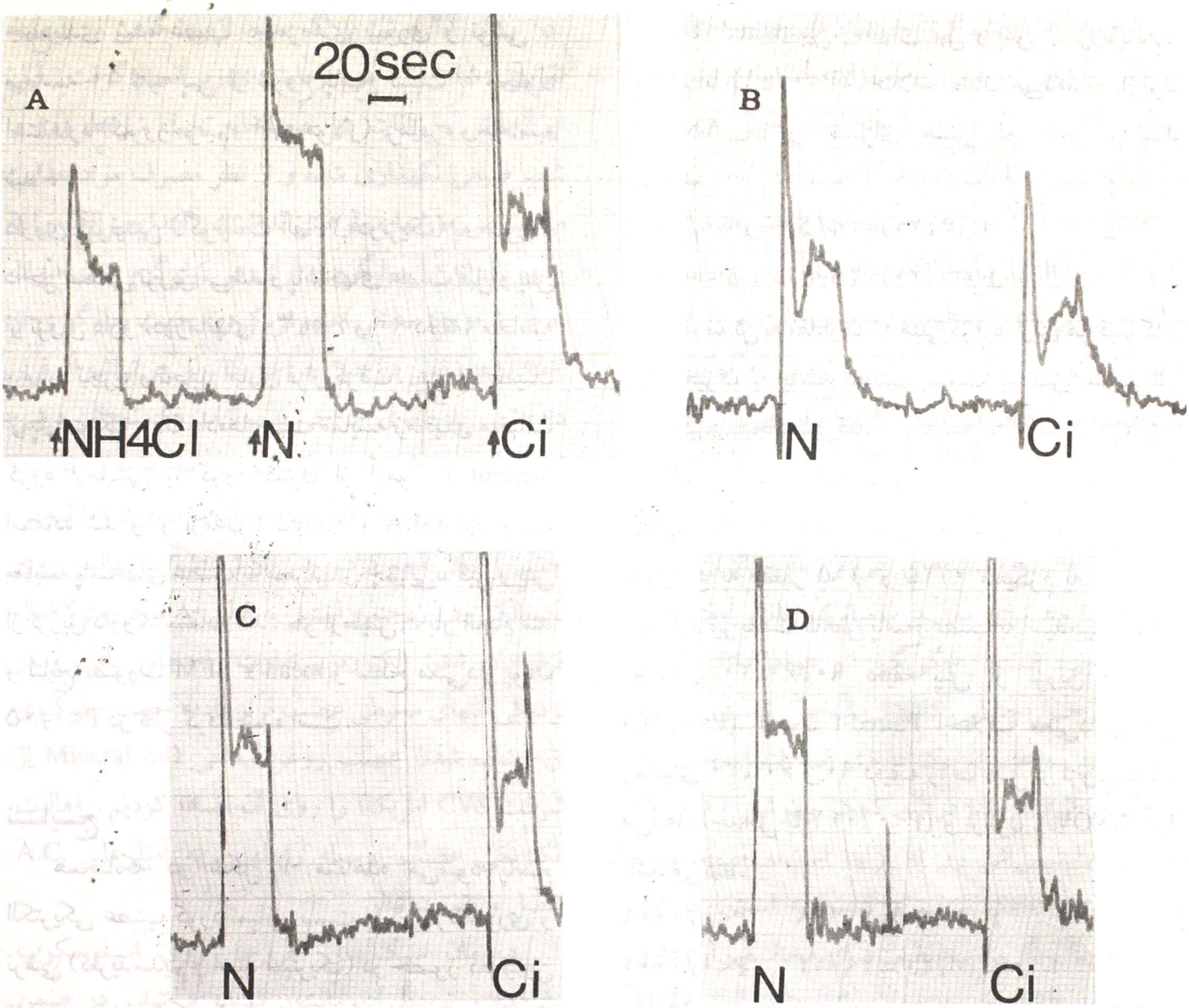
کلونیدین به مقدار ۰/۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان موجب افزایش پاسخ عصب به اسیدسیتریک در زمان ۶۰ دقیقه نسبت به گروه کنترل می‌شود ($P<0/05$). آزمون ANOVA نیز آنرا تائید می‌کند [$F(3،20)=4/27$؛ ($P<0/01$)].

مقایسه میزان درصد پاسخ عصب در حضور مقدار پایین کلونیدین (۰/۱۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم) به کلریدسدیم و اسیدسیتریک نسبت به قبل از تزریق کلونیدین نشان می‌دهد که بین میزان کاهش پاسخ عصب به این دو ماده محرک شیمیایی اختلاف معنی‌داری وجود دارد (جدول ۱).

---

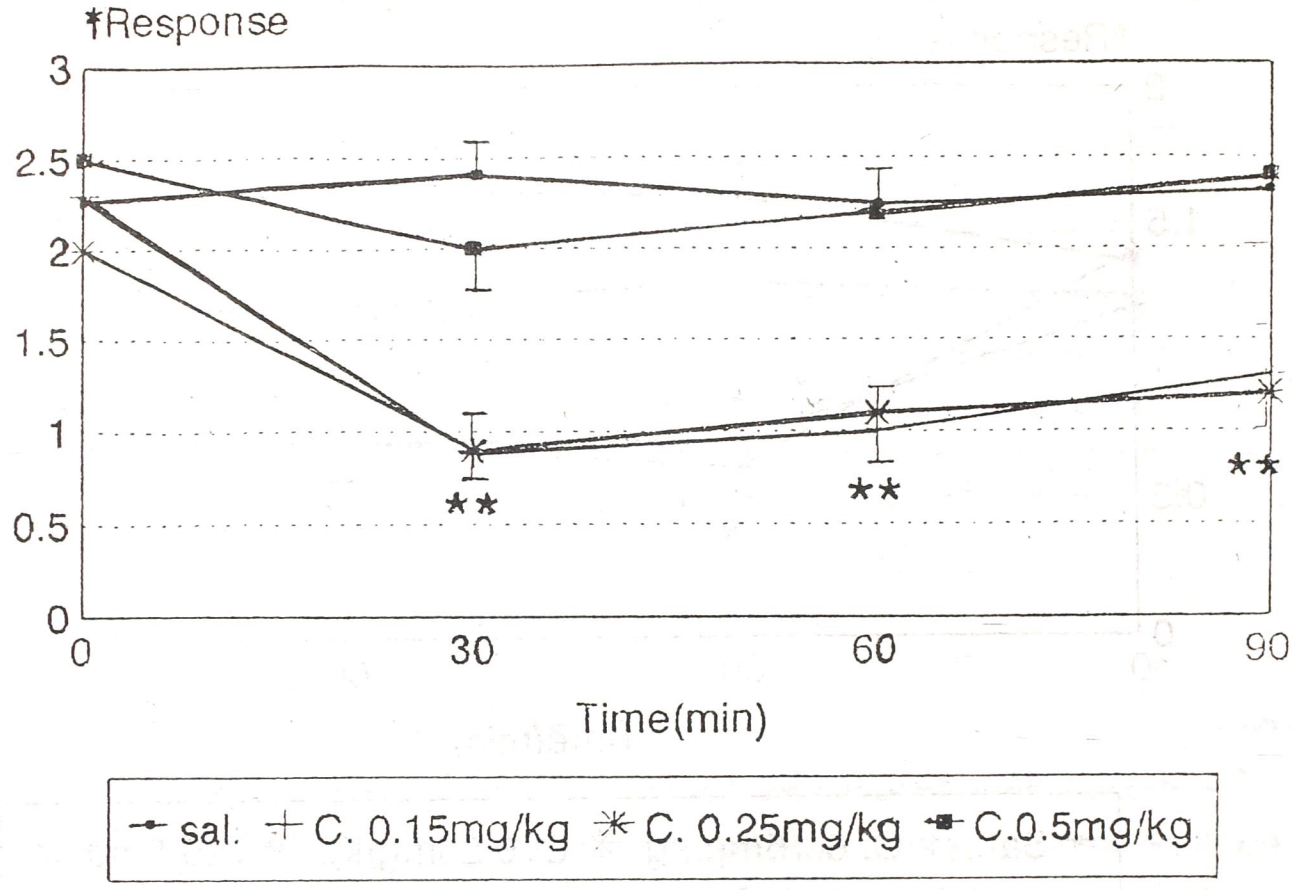
۱) محاسبه پاسخها با در نظر گرفتن میزان ارتفاع پاسخ عصب، ۱۰ ثانیه پس از فاز گذرا به محرک چشایی نسبت به ارتفاع پاسخ عصب به محلول استاندارد کلرور آمونیم می‌باشد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]



شکل ۱) پاسخ انتگره شده عصب کورداتمپانی به کلریدسدیم و اسیدسیتریک قبل و پس از تزریق کلونیدین (۰/۱۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان) در زمانهای مختلف. پس از تزریق کلونیدین پاسخ عصب به میزان چشمگیری کاهش یافته و با گذشت زمان پاسخها برمی‌گردند. A= قبل از تزریق کلونیدین؛ B=۳۰ دقیقه بعد از تزریق کلونیدین؛ C=۶۰ دقیقه بعد از تزریق کلونیدین؛ D=۹۰ دقیقه بعد از تزریق کلونیدین؛ N= کلریدسدیم؛ Ci=اسیدسیتریک; NH_4CL= کلریدآمونیوم (محلول استاندارد).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]

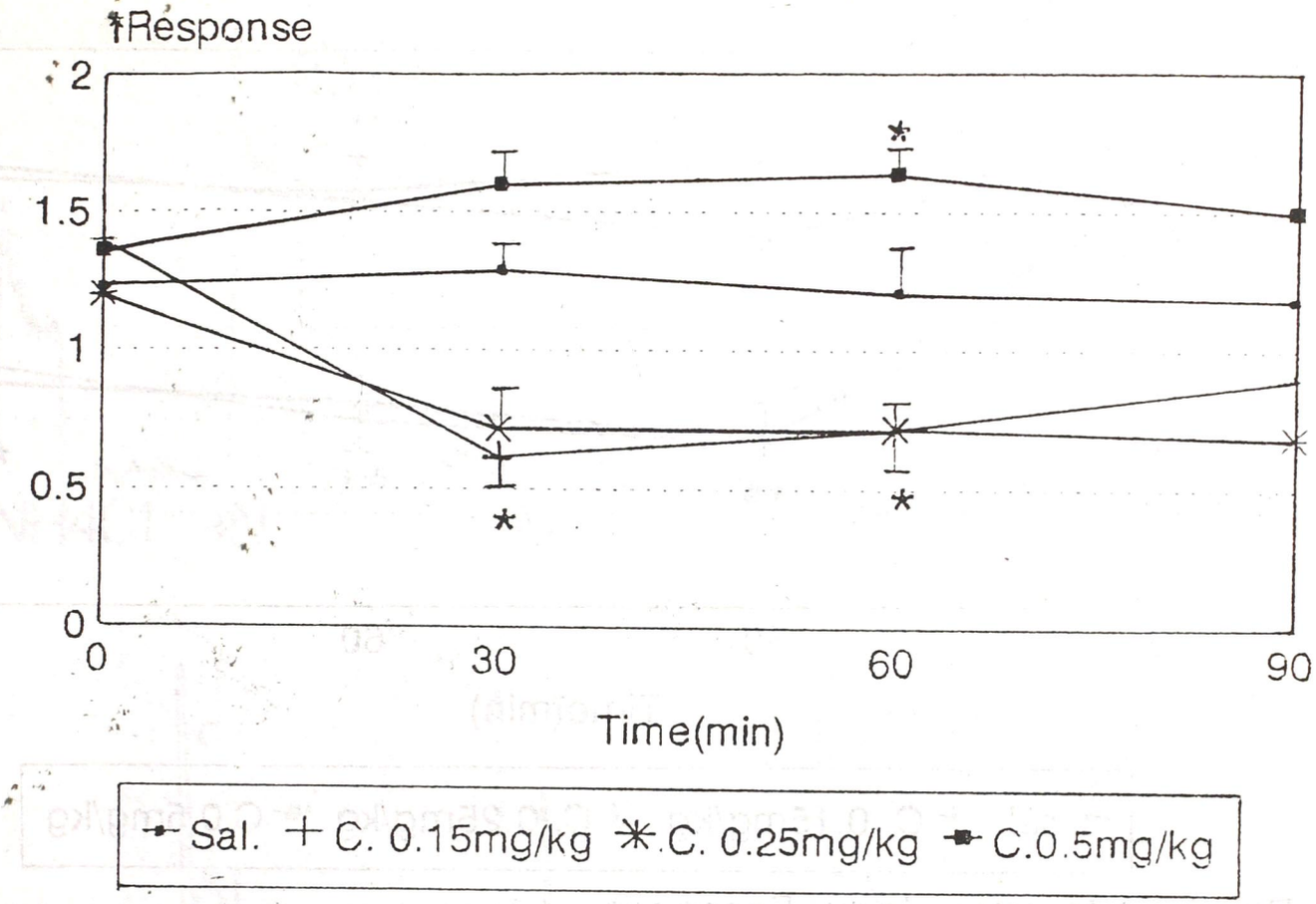


*Relative Integrated Neural Response
P<0.01

کلونیدین (C) با مقادیر ۰/۱۵ و ۰/۲۵ میلیگرم بر کیلوگرم در زمانهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش عصب کورداتمپانی نسبت به کلریدسدیم شده است (P<۰/۰۱)؛ در حالی که، بامقدار ۰/۵ میلیگرم بر کیلوگرم پاسخ عصب را تغییر نداده است.

شکل ۲) اثر غلظت‌های مختلف کلونیدین بر پاسخ عصب کورداتمپانی نسبت به کلریدسدیم (۰/۱ مولار)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]



†Relative Integrated Neural Response
*P<0.05

شکـــل ۳) اثر غلظت‌های مختلف کلونیدین بر پاسخ عصب کورداتمپانی نسبت به اسیدسیتریک (۰/۰۵ مولار)

کلونیدین (C) با مقادیر ۰/۱۵ و ۰/۲۵ میلیگرم بر کیلوگرم در زمانهای ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق موجب کـاهش پاسخ عصب کورداتمپانی نسبت به اسیدسیتریک شده است (P<۰/۰۵)؛ در حالی که، با مقدار ۰/۵ میلیگرم بر کیلوگرم در زمان ۶۰ دقیقه موجب افزایش پاسخ عصب شده است (P<۰/۰۵).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]

جدول ۱) مقایسه درصد پاسخ عصب کورداتمپانی به کلریدسدیم و اسیدسیتریک پس از تزریق کلونیدین (۰/۱۵ میلیگرم/ کیلوگرم) نسبت به قبل از تزریق

پاسخ عصب کورداتمپانی	کلریدسدیم	اسیدسیتریک	اختلاف
۳۰ دقیقه پس از تزریق کلونیدین	۳۹±۳	۴۶±۴	P<۰/۰۵
۶۰ دقیقه پس از تزریق کلونیدین	۴۲±۴	۵۰±۳	P<۰/۰۵
۹۰دقیقه پس از تزریق کلونیدین	۵۶±۳	۵۷±۳	NS

NS =از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود ندارد

بحث

ثبت الکتریکی از عصب چشایی در حضور محرکها و داروهای مختلف یکی از شیوهای بررسی اثر داروها در حس چشایی می باشد. در تحقیق حاضر تاثیر کلونیدین به عنوان داروی کاهنده میزان فشار خون - در محیط گیرنده های چشایی - مورد توجه واقع شده است. چرا که قطع مرکزی عصب کورداتمپانی و ثبت الکتروفیزیولوژیکی از آن موجب ممانعت از اثر احتمالی کلونیدین بر مراکز چشایی در سیستم عصبی مرکزی و نقش آن در تفسیر نتایج می‌شود. در این مطالعه نشان داده شد که کلونیدین در غلظتهای پایین، پاسخ عصب کورداتمپانی را به هر دو مزه شوری و ترشی به میزان چشمگیری کاهش داده، با نتایج رفتاری بیمارانی که داروهای کاهش دهنده فشار خون دیگر را دریافت کرده‌اند مطابقت دارد (۴ و ۵). آنچه که در این زمینه اهمیت دارد این است که کلونیدین دستکم بخشی از اثر خود را با تغییر شرایط محیطی در ارسال پیامهای چشایی اعمال می‌کند و این امر می‌تواند در حیوان و یا انسان بهوش تغییراتی را در تفسیر چشایی ایجاد کند (۱۱ و ۱۷). نمکها با ورود مستقیم یونهای سدیم از کانالهای سطح فوقانی سلولهای گیرنده موجب دپلاریزاسیون آنها و در نهایت، رها شدن انتقال دهنده عصبی و پتانسیل عمل در فیبرهای حسی می‌شوند. اسیدها با اندك تفاوتی با ورود یونهای H^+ و بلوك کانالهای پتاسیم در سطح فوقانی سلولهای گیرنده موجب دپلاریزاسیون و پتانسیل عمل در فیبرهای حسی می‌شوند (۱۲ و ۱۶)، لذا هر گونه تغییر در شرایط محیطی اطراف سلولها می‌تواند در پاسخ الکتریکی تاثیر زیادی بر جای گذارد.

کاهش همزمان پاسخ عصب کورداتمپانی به دو مزه یاد شده تحت تاثیر غلظتهای کم کلونیدین نشان می‌دهد که به احتمال، این دارو با تغییر میزان جریان خون اطراف سلولهای گیرنده چشایی و فیبرهای عصبی مربوطه پاسخ آن را کاهش داده است (۱۸). و به نظر می رسد این دارو در مقادیر کم بر دو مزه فوق اثر اختصاصی اعمال نمی‌کند. اما تفاوت معنی دار بین میزان درصد کاهش پاسخ به این دو مزه را می‌توان در اثرات جانبی مصرف کلونیدین جستجو کرد.

مطالعات نشان می‌دهد که کلونیدین با کاهش مقاومت عروق محیطی، ضربان قلب و برونده قلبی موجب کاهش فشار خون شده، همچنین کاهش ترشح

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]

بزاق را نیز باعث می‌شود (۶ و ۷). این امر می‌تواند برای عمل فیبرهای عصبی موجود در آن موضع یک عامل محدوده کننده‌باشد. چون میزان ترشح بزاق به سبب الکترولیت بودن آن به عنوان حمل کننده شارژ الکتریکی برای دپلاریزاسیون سلولها در پاسخ به محرکهای چشایی بسیار اهمیت دارد (۱۲ و ۱۵) و کاهش سرعت ترشح آن موجب کاهش غلظت یونهای سدیم و بیکربنات می‌شود (۲۰). پس می‌توان بخشی از اثر کلونیدین در متفاوت عمل نمودن کاهش پاسخ به کلریدسدیم واسیدسیتریک را به این امر نسبت داد. به این ترتیب که کاهش ترشح یونهای سدیم در بزاق در روند تحریک سلولهای چشایی توسط کلرید سدیم عاملی محدود کننده بوده، در حالی که کاهش ترشح یونهای بیکربنات در بزاق می‌تواند در پاسخ عصب به اسیدسیتریک (به علت داشتن یون H^+) موثر و یا دستکم بی‌تاثیر باشد. عدم تاثیر کلونیدین در دوز بالاتر بر پاسخ عصب به کلریدسدیم این نظریه را تقویت می‌کند که ممکن است کلونیدین - که در دوزهای بالا به گیرنده‌های آلفا-۱ تمایل پیدا می‌کند - با اتصال به گیرنده‌های آلفا-۱ آدرنرژیک موجود در سرخرگ زبانی موجب انقباض اندك آن شده (۱۳، ۶ و ۷) و در نتیجه این عمل، از اثر محدود کننده حاصل از اتساع عروق محیطی‌تر بر عصب کاسته شده، پاسخ آن تعدیل می‌شود. اما افزایش پاسخ عصب اسیدسیتریک در این دوز را می‌توان به نقش احتمالاً" موثر کاهش بیشتر یونهای بیکربنات در بزاق نسبت داد. البته وجود شواهد ضد و نقیض مبنی بر دخالت احتمالی سیستم آدرنرژیک به عنوان انتقال دهنده عصبی در فیبرهای آوران چشایی نیاز به تحقیق بیشتری دارد که به سازوکار (مکانیسم) دقیق اثر این دارو بر حس چشایی پی برده شود.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]

مـــراجـــع

1) Schiffman S. Taste and smell in disease. The new England Journal of Medicine 1983; 308(21):1275-78.
2) Schiffman S.Taste and smell in disease. The new England Journal of Medicine 1983; 308(22):1337-34.
3) Fallis N, Lasagna L,Tetreault L.Gustatory thresholds in patients with hypertension. Nature 1982; 196:74-5.
4) MCNeil JJ, Anderson A, Christophidis N, et al. Taste loss associated with oral captopril treatment. Br Med J 1979; 2:1555-6.
5) Vlasses PK, Ferguson RK. Temporary ageusia related to captopril. Lancet 1979;2:526-9.
6) Pertovaara A. Antinociception induced by Alpha-2 adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. progress in Neurobiology 1993;40:691-709.
7) Aantaa R, Scheinin M. Alpha-2 adrenergic agents in anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scad 1993;37:1-16.
8) Hobsley M,Saunders KB, Fitzsimons JT. Neurophysiology. Second edition, Edward Arnold RHS carpenter 1991; PP 224-228.
9) Takamitsu H, Inglis J. Ninth International symposium on olfaction and taste in snowmass. Colorado, 1986; PP 20- 24.
10) Kalat JW. Biological psychology. Forth edition 1992; PP 215-21.
11) Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R. Textbook of physiology. 21st Edition, W B Saunders Company 1989;P 475.
12) Kinnamon SC, Cummings TA. Chemosensory transduction mechanisms in taste. Ann Rev Physiol 1992; 54: 715-31.
13) Skrbic R, Chiba S. Pharmacological Properties of Alpha- 1 adrenoceptor mediated vasoconstriction in dog and monkey lingual arteries. Heart Vessels 1992; 7: 82-90.
14) Bern RM, Levy MN. Cardiovascular Physiology. Fourth Edition, The CV Mosby Company 1981; PP 123-132.
15) Spielman Al. Interaction of saliva and taste. J Dent Res 1990;69:838-43.
16) Roper SD. The microphysiology of peripheral taste organ. J Neurosci 1992; 12: 1127-33.
17) Mountcastle VB. Medical Physiology. Fourteenth edition, The CV Mosby Company 1980; 1: 586-602.
18) Simon SA, Roper SD. Mechanisms of taste transduction. CRC Press, 1993; 275-293.
19) Whittington J, Reftery EB. A controlled comparison of oxyfedrine, isosorbide dinitrate and placebo in the treatment of patients suffering attacks of angina pectoris. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 211-5.
20) Ganong WF. Review of Medical Physiology. Fifteenth edition Appleton & Lange 1991; 174-177.
21) Turner P. Some observations on centrally; acting drugs in man. Proc R Soc Med 1965; 58: 913-4 [in reference 1].
22) Bradley KF, Hill Dl. An analysis of residual Nacl taste response after amiloride. Am J Physiol 1988; 255: R1002-R1007.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-05-21]