

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

دکتر مهناز کسمتی* و دکتر محسن شکوهی نژاد**

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 قرار دادن 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 متسع‌کننده 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 زیست‌شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز

** استاد بخش فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

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 دهند (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 بعضاً "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 کاملاً 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 کورداتمپانی (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 کورداتمپانی را نمایان کردیم؛ انتهای مرکزی آنرا با قیچی چشم پزشکی قطع کرده، پس از شستشو با سالیین روی یک الکترود (از جنس استیل به قطر ۸۰ میکرومتر) فعال قرار داده شد. الکترود بی تفاوت 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 ادیومانیور شنیده می‌شد. در ضمن فعالیت‌های عصب توسط بخش انتگراتور فیزیوگراف هشت کاناله (Nihon Kohden) با ثابت زمانی برابر ۱ ثانیه جمع‌بندی و با دستگاه ثبت قلمی (Narcotrace 40) روی کاغذ ثبت می‌شد. در هر حیوان بیهوش فعالیت عصب کورداتمپانی در پاسخ به مزه شوری (کلرید سدیم، 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

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 می دهد و آزمون
ANOVA آن را برای هر دو دوز تأیید
می کند.

$$F_1(3, 20) = 28/5 \quad P < 0/0001$$

$$F_2(3, 20) = 25/5 \quad P < 0/005$$

کلونیدین به مقدار ۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم
وزن حیوان به پاسخ عصب نسبت به کلرید سدیم اثر
چشمگیری ایجاد نمی کند.

شکل ۳ پاسخ عصب را نسبت به اسیدستریک در
حضور کلونیدین در مقادیر مذکور نشان می دهد.
کلونیدین به مقدار ۰/۱۵ و ۰/۲۵ میلیگرم به ازای هر
کیلوگرم نیز باعث کاهش پاسخ عصب به اسیدستریک در
زمانهای ۳۰، ۶۰، ۹۰ دقیقه پس از تزریق می شود
($P < 0/05$). آزمون Paired-t اختلاف معنی داری بین
زمانهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه را با قبل از تزریق نشان
می دهد (حداقل با $P < 0/001$) و آزمون ANOVA آنرا
تأیید می کند.

$$F_1(3, 20) = 20/18 \quad P < 0/0001$$

$$F_2(3, 20) = 29/12 \quad P < 0/0001$$

کلونیدین به مقدار ۰/۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم
وزن حیوان موجب افزایش پاسخ عصب به اسیدستریک
در زمان ۶۰ دقیقه نسبت به گروه کنترل می شود
($P < 0/05$). آزمون ANOVA نیز آنرا تأیید می کند
[$F(3, 20) = 4/27$; ($P < 0/01$)].

مقایسه میزان درصد پاسخ عصب در حضور مقدار
پایین کلونیدین (۰/۱۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم) به
کلرید سدیم و اسیدستریک نسبت به قبل از تزریق
کلونیدین نشان می دهد که بین میزان کاهش پاسخ عصب
به این دو ماده محرک شیمیایی اختلاف معنی داری وجود
دارد (جدول ۱).

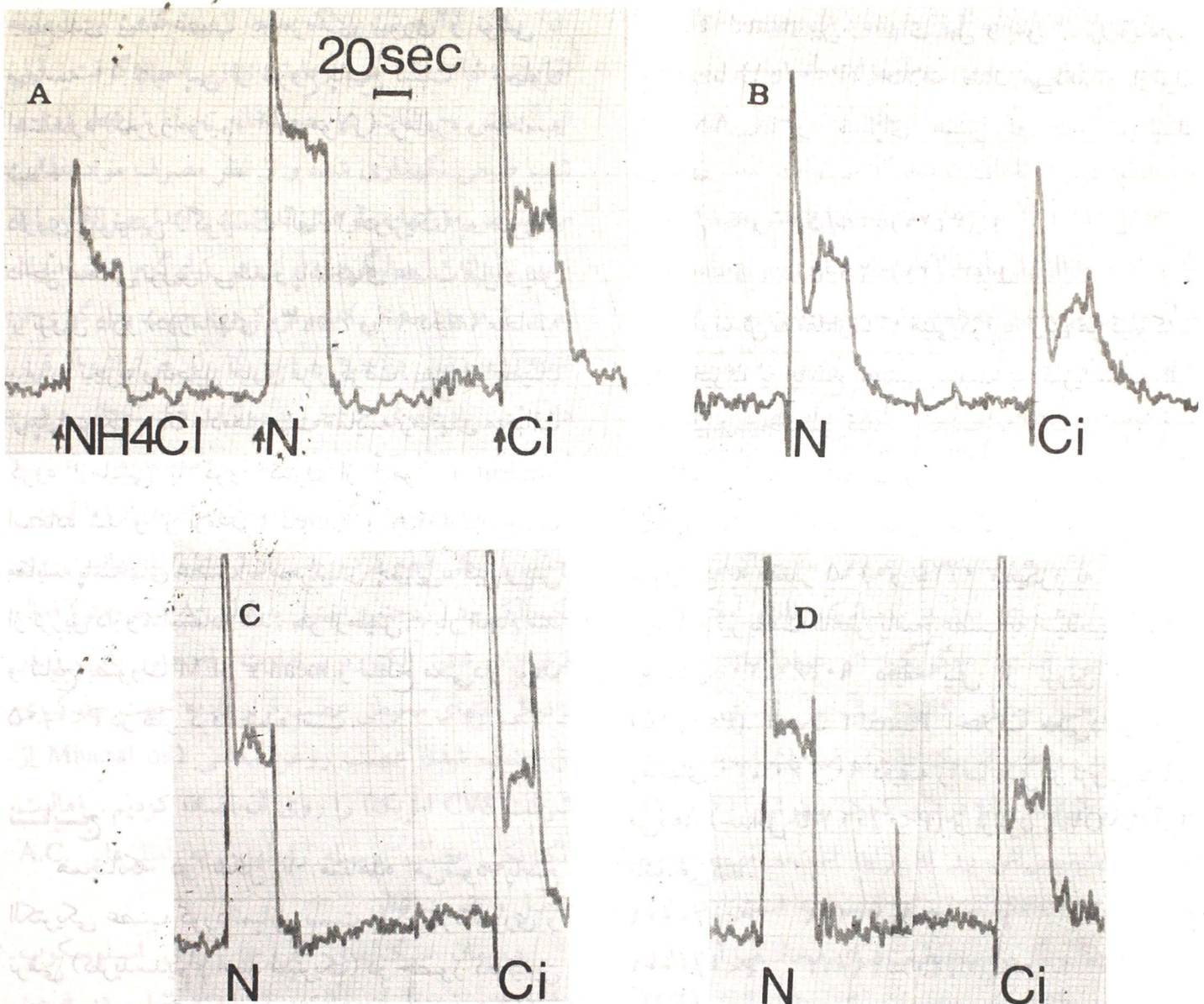
۶۰ ثانیه با آب مقطر شسته می شد. میزان پاسخهای
جمع بندی شده عصب به مزه های شوری و ترشی با
محاسبه ۱۰ ثانیه پس از شروع پاسخ نسبت به محلول
استاندارد (کلرور آمونیم، ۰/۱ مولار) نرمالیزه و محاسبه
شد^۱.

داروی کلونیدین (آگونیست آلفا-۲ آدرنژیک) به صورت
داخل صفاقی تزریق می شد و پاسخهای عصب قبل و پس
از تزریق دارو (در زمانهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه) محاسبه
و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. پس از اطمینان
از پارامتریک بودن داده ها 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 $\text{mean} \pm \text{SEM}$ و سطح معنی دار بودن
 $P < 0/05$ در نظر گرفته شده است.

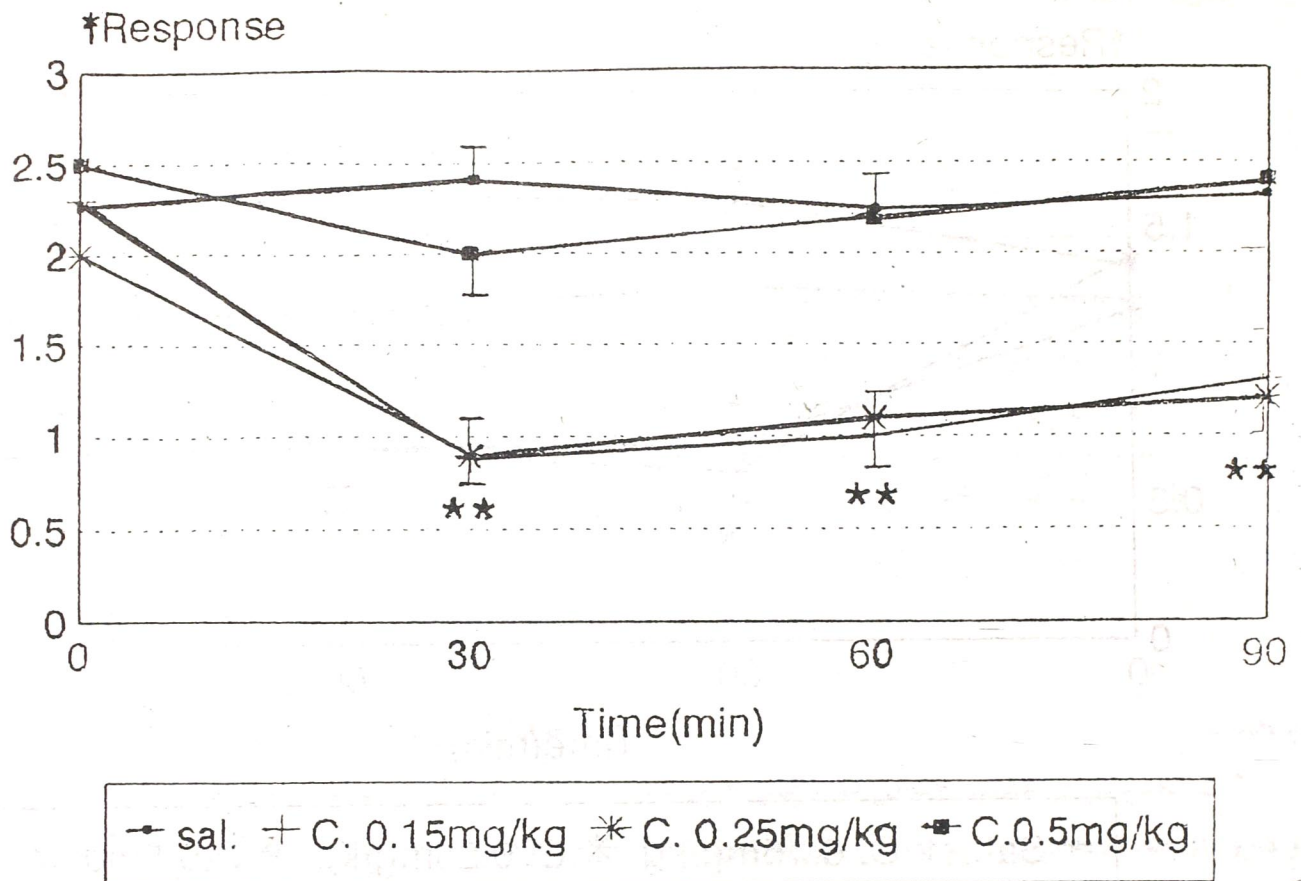
نتایج

همچنانکه در شکل ۱ مشاهده می شود پاسخ
الکتریکی عصب کورداتمپانی نسبت به دو مزه شوری و
ترشی (کلرید سدیم و اسیدستریک) در حضور کلونیدین
تغییر می یابد. شکل ۲ پاسخ عصب را نسبت به کلرید
سدیم در حضور کلونیدین در دوزهای
۰/۱۵، ۰/۲۵، ۰/۵، ۱ 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 کلرید سدیم در زمانهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه پس

(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
می باشد.



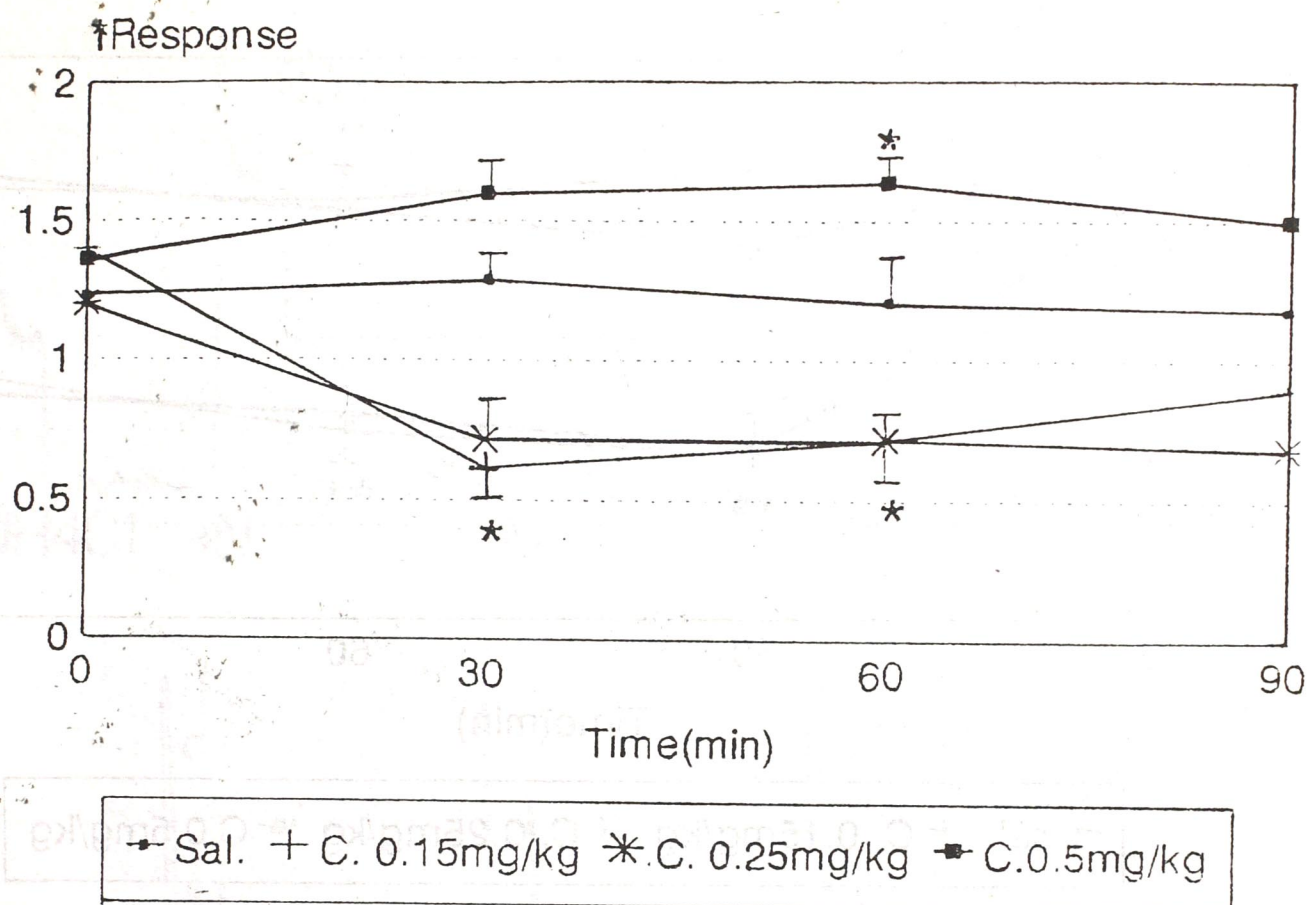
شکل ۱) پاسخ انتگره شده عصب کورداتمپانی به کلریدسدیم و اسیدسیتریک قبل و پس از تزریق کلونیدین (۰/۱۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان) در زمانهای مختلف. پس از تزریق کلونیدین پاسخ عصب به میزان چشمگیری کاهش یافته و با گذشت زمان پاسخها برمی گردند. A = قبل از تزریق کلونیدین؛ B = ۳۰ دقیقه بعد از تزریق کلونیدین؛ C = ۶۰ دقیقه بعد از تزریق کلونیدین؛ D = ۹۰ دقیقه بعد از تزریق کلونیدین؛ N = کلریدسدیم؛ Ci = اسیدسیتریک؛ NH_4Cl = کلرید آمونیوم (محلول استاندارد).



*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)



*Relative Integrated Neural Response

*P < 0.05

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

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).

کلونیدین (C) با مقادیر ۰/۱۵ و ۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در زمانهای ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش پاسخ عصب کورداتمپانی نسبت به اسیدسیتریک شده

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

اختلاف	اسیدسیتریک	کلرید سدیم	پاسخ عصب کورداتمپانی
$P < 0.05$	46 ± 4	39 ± 3	۳۰ دقیقه پس از تزریق کلونیدین
$P < 0.05$	50 ± 3	42 ± 4	۶۰ دقیقه پس از تزریق کلونیدین
NS	57 ± 3	56 ± 3	۹۰ دقیقه پس از تزریق کلونیدین

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 می شود. 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 بیماران که داروهای کاهش دهنده فشار خون دیگر را دریافت کرده اند 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 می کند و این امر می تواند 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 می شوند. اسیدها با اندک تفاوتی با ورود یونهای H^+ و بلوک کانالهای پتاسیم در سطح فوقانی سلولهای گیرنده موجب دپلاریزاسیون و پتانسیل عمل در فیبرهای حسی می شوند (۱۲ و ۱۶)، لذا هر گونه تغییر در شرایط محیطی اطراف سلولها می تواند در پاسخ الکتریکی تاثیر زیادی بر جای گذارد.

کاهش همزمان پاسخ عصب کورداتمپانی به دو مزه یاد شده تحت تاثیر غلظتهای کم کلونیدین نشان می دهد 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 نمی کند. اما تفاوت معنی دار بین میزان درصد کاهش پاسخ به این دو مزه را می توان در اثرات جانبی مصرف کلونیدین جستجو کرد.

مطالعات نشان می دهد که کلونیدین با کاهش مقاومت عروق محیطی، ضربان قلب و برون ده قلبی موجب کاهش فشار خون شده، همچنین کاهش ترشح

بزاق را نیز باعث می‌شود (۶ و ۷). این امر می‌تواند برای عمل فیبرهای عصبی موجود در آن موضع یک عامل محدوده کننده باشد. چون میزان ترشح بزاق به سبب الکترولیت بودن آن به عنوان حمل کننده شارژ الکتریکی برای دیپلاریزاسیون 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 کلرید سدیم و اسیدسیتریک 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 کلرید سدیم 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 آدرنژیک موجود در سرخرگ زبانی موجب انقباض اندک آن شده (۱۳، ۶ و ۷) و در نتیجه این عمل، از اثر محدود کننده حاصل از اتساع عروق محیطی تر بر عصب کاسته شده، پاسخ آن تعدیل می‌شود. اما افزایش پاسخ عصب اسیدسیتریک در این دوز را می‌توان به نقش احتمالا " موثر کاهش بیشتر یونهای بیکربنات در بزاق نسبت داد. البته وجود شواهد ضد و نقیض مبنی بر دخالت احتمالی سیستم آدرنژیک 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.

مراجع

- 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 Scand 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 AI. 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 DI. An analysis of residual NaCl taste response after amiloride. Am J Physiol 1988; 255: R1002-R1007.