" یافته های جدیددرموردعدم توازن پروستا گلاندین $F_{2\alpha}$ وپروستا سیکلین "
درگاوهائی که دچارجفت ماندگی میشوند "

منبع : Ann. Rech. Vet.1986,17(4)

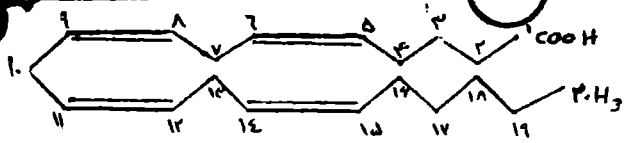
مترجم : دکترتقی گل محمدی

مقدمه :

پروستا گلاندینها ترکیباتی هستندکه برای اولین باردرسال ۱۹۳۰ ازمایعات سمینال افرادمختلف جداشدندوچون اولین ترکیبات ازغددپروستات استخراج شدندآنها راپروستا گلاندین نامیدند. ۳۰ سال بعدمشخص شدکه پروستا گلاندینها یک گروه ترکیبات بااثرات فیزیولوژیک مختلف ولی ساختمان شیمیائی مشابه هستند، مثل PGE_1 و PGF_1 . تااینکه درسال ۱۹۶۴ توسط Samuelsson وهمکاران مشخص شد که مبنای سنتزاین ترکیبات اسیدچرب غیراشباع ۲۰ کربنه بنام اسیدآراشیدونیک میباشد. درسال ۱۹۷۵ مشتق دیگری ازپروستا گلاندینها بنام ترومباکسین (TXA_2) ودرسال ۱۹۷۶ پروستا سیکلین که نقش ارزنده‌ای درحفظ جریان طبیعی خون دارندکشف شد.

پروستا گلاندینها بطورکلی خواص واثرات زیررا دارا هستند:

۱ـ این ترکیبات بجزگلبولهای قرمز، درتمام بافتها ومایعات بدن وجود



فرمول کلی اسیدآراشیدونیک

دارند.

۲ـ با مقادیرکم دارای اثرات بیولوژیکی بسیار وسیع هستندومقدار وسنتز آنها متناسب با تحریکات بافتی است .

۳ـ نیمه عمرکوتاه ۳۰ ثانیه تا ۵ دقیقه داشته واکثرا" هنگام عبور از ریتین متابلیزه میشوند.

۴ـ پروستا گلاندینها هورمونهای موضعی نیزنامیده میشوند، چراکه برخی از آنها اثرخودرا درسلولهای مجاورسلولهای سازنده ء خوداعمال مینمایند.

عدم توازن $PGF_{2\alpha}$ وپروستاسیکلین درجفت ماندگی

نقش پروستاگلاندینها روی مکانیسم فیزیولوژیکی جفت اندازی درگاودرطی مطالعات اخیرمشخص شده است ، بطوریکه نشان داده شده مهارآنزیم سیکلواکسیژناز کمی پس اززایمان موجب ابقاء جفت به مدت بیش از ۲۴ ساعت میشود.

اخیرا" آزمایشات بیشتری درتائیداین اثروافزودن اطلاعات به یافته های قبلی انجام شده است . دریکی ازاین آزمایشات ، روی اثرات پروستاگلاندینهای E_2 و F_2 آلفا دررابطه با مدت زمان لازم برای جداودفع شدن جفت وقدرت انقباض رحم مطالعاتی انجام یافته است . ازنتایج بدست آمده چنین برمیآیدکه PGE_2 روندد فع طبیعی جفت رامهارو $PGF_{2\alpha}$ این مکانیسم راتحریک میکند(تسریع دفع جفت) . درهمان مطالعه مشخص شدکه این اثرات مستقل از داروهای اکسی توسیک بوده وفرض گردیدکه عدم توازن درسنتزپروستاگلاندینهای E_2 و F_2 آلفا بلافاصله پس اززایمان رامیتوان به جفت ماندگی نسبت داد.

یافته های قبلی باتحقیقات Leidl وهمکاران (۱۹۸۰) همخوانی دارد. آنها متوجه شدندکه کوتیلودونهای جنینی وکارانکولهای رحمی درگاوهائی که دچار

جفت ماندگی میشوندنسبت به گاوهائی که دفع جفت درآنها بطورطبیعی انجام میشود بطورمعنی داری $PGF_{2\alpha}$ کمتری بصورت Invitro سنتز میکنند.

Kindhal وهمکاران (۱۹۸۲) دریافتندکه سنتز $PGF_{2\alpha}$ پس اززایمان درگاوهای دچارجفت ماندگی مدت طولانی تری تداوم پیدا میکنند.

Basu وهمکاران (۱۹۸۴) به‌این نتیجه رسیدندکه نمونه های خون محیطی گاوهای مبتلابه جفت ماندگی که روزانه یکبارقبل ازگوساله زائی گرفته شده است ، حاوی مقدار بالاومعنی داری از ۱۳ و ۱۴ دی هیدرو۱۵ کتو PGF_{α} (متابولیت اصلی PGF_2) درروززایش نسبت به گاوهای بدون جفت ماندگی میباشد. منظورازاین مطالعه تحقیق درموردا ختلاف سنتز $PGF_{2\alpha}$ وپروستاسیکلین در گاوهای مبتلابه جفت ماندگی وغیرمبتلا ازطریق اندازه گیری سطح متابولیت های اصلی آنها بودکه دقیقا" پس ازمرحله دوم زایمان به‌ترتیب عبارتنداز : ۱۳ و ۱۴ دی‌هیدرو ۱۵ کتو PGF_{α} (PGFM) و ۶ کتو $PGF_{1\alpha}$ (PGIM).

مواد دوروشها

۱- دامهای موردآزمایش :

۲۵ راءس گاونژادهلشتاین - فریزین که درطول زایش تحت نظرقرارگرفتند ولحظه ء زایش وزمان لازم برای دفع جفت آنها ثبت گردید. کلیه ء گاوها حداقل یکبار زایمان کرده بودندومتعلق به یک گله بودند. طبق تعریف دراین مطالعه، جفت ماندگی عبارتست ازعدم خروج جفت ۱۲ ساعت پس اززایش . هیچکدام ازاین گاوها حداقل در طول ماه آخرآبستنی هیچگونه داروئی که بربیوسنتزپروستاگلاندینها موثرباشددریافت نکردند. درطول دوره ء خشکی ، گاوها بطورآزادبا سورقوم تازه خردشده (۷۵% جیره)،

سیلوی ذرت (۲۰٪) ویونجه (۵٪) تغذیه شدند.

۲ـ جمع آوری نمونه های خون ونگهداری پلاسما

ازکلیه ء گاوها درست دردقایق ۵، ۳۰و۶۰ پس اززایمان خونگیری شد.نمونه های خون گرفته شده ازورید وداجی به لوله هائی محتوی ملح پتاسیم EDTA (ضد انعقاد) واستیل سالیسیلات لیزین (مهارکننده آنزیم سیکلو اکسیژناز به مقدار ۱۸ میکروگرم برای هرمیلی لیترخون) منتقل شد، پس ازجمع آوری ، نمونه های خون فورا" دریخچال ۴ درجه سانتیگراد نگاشته شدو بمدت ۱۵ دقیقه در ۲۵۰۰ دورسانتریفوژ شد. سپس پلاسمای نمونه ها برداشته شده وتا انجام آنالیزدردمای منهای ۲۰-درجه سانتیگراد منجمدگردید.

۳ـ مراحل آنالیز

متابولیتهای اصلی $PGF_{2}\alpha$ و PGI_{2} که به ترتیب عبارتنداز ۱۳و ۱۴ دی هیدرو ۱۵ کتو (PGFM) PGFα و ۶ کتو (PGIM) $PGF_{1}\alpha$ بطریقه ء رادیوایمیونواسی (PIA) اندازه گیری شدکه مراحل آن عبارتنداز : استخراج ، رادیوایمیونواسی ، اندازه گیری غلظت ها وآنالیزآماری .

نتایـــــج :

۸ گاوازکل ۲۵ گاوی که دچارجفت‌ماندگی بودند، جفت آنها بیشتراز ۱۲ ساعت پس اززایش دفع شد(همه بجزیکی ، بیشتراز ۴۸ ساعت) که درگروه گاوان "جفـت مـانده " (RP) قراردادهشدند.

بقیهء ۱۷ گاو ۲/۲±۵/۵ ساعت پس اززایش جفت خودرا دفع کردند. میانگین روزهای شیردوشی وطول زمان آبستنی آنها یکسان بودووزن متوسط گوساله های آنهـا هنگام تولدمشابه بودوتعدادگاوهائی که دوقلوزائیده بوننددرگروه RP را عس ودر گروه NRP (غیرجفت مانده) وجودنداشت .

(مطابق جدول ۱) .

جدول ۱ـ میانگین تعدادروزه های شیردهی ، طول آبستنی ، وزن گوساله وتعدادو قلوزائی در ۲ گروه .

	جفـــت مانـــدگـــی	
	مواردمثبت (۸)	مواردمنفی (۱۷)
تعدادروزه های شیر دهـــی	۲/۸±۱/۱(۱/۹ـ۳/۸)a	۲/۹±۱/۱(۲/۳ـ۳/۵) a
طول دوره آبستنی(روز)	۲۷۹±۵(۲۷۵ـ۲۸۳)	۲۸۰±۴(۲۷۸ـ۲۸۳)
وزن گوساله هنگام تولد (کیلـــو	۴۰±۵(۳۶ـ۴۴)	۴۰±۲(۳۹ـ۴۲)
تعدادوقلوزائی	۱	

a= میانگین ± انحراف معیار (حدوداطمینان تا P<۰/۰۵) .

میانگین مقدار PGFM درپلاسمای خون محیطی گاوهای RP ۶۰ دقیقه پس اززایش بطورمعنی داری نسبت به گاوهای گروه NRP پائین تر بود (۶۹۶۵± ۸۱۵۶ درمقابل ۶۸۱۱± ۱۲۰۱۶ Pg/ml، جدول۲ $P < 5\%$).

یکی ازگاوهای گروه RP نشانگرمقدارخیلی بالائی از PGFM دررابطه با میانگین یافت شده برای گروه‌خود(به ترتیب ۲۲۲۵۷، ۱۱۲۸۵ Pg/ml، دردقایق ۵، ۳۰و۶۰) بود.

اختلاف انفرادی درمیزان PGFM گروه RP که درهیچکدام ازگاوهای NRP دیده نشدازطریق میزان F ($P<1\%$ ، ۶/۷۸۸) واریانس آنالیزنشان داده میشود.

جدول ۲-PGFM,PGIMونسبت PGFM/PGIM درطول ۶۰ دقیقه پس اززایمان درخون گاوهای RP , NRP

متابولیتها ونسبت آنها وگروههای دامی	زمان پس اززایش (دقیقه) ۵	۳۰	۶۰	ارزش آماری
PGFM درگاوهای بدون جفت ماندگی	۶۴۲۲ ±۳۵۲۷ a^z	۶۲۲۵±۲۲۸۸a	۱۲۰۱۶±۶۸۱۱a	F(۲,۳۲)=۱۰/۵۲۴ P<۰/۰۱
درگاوهای باجفت ماندگی	۵۵۳۷±۶۸۶۷a	۵۳۰۲±۳۲۸۷a	۸۱۵۶±۶۹۶۵ b	F(۲,۱۴)=۱/۶۵۷ P>۰/۰۵
PGIM درگاوهای بدون جفت ماندگی	۷۶۴±۱۶۳ a	۸۵۱±۹۴a	۷۶۶±۱۵۳ a	F(۲,۳۲) ۲/۷۱۶ P>۰/۰۵
درگاوهای باجفت ماندگی	۸۰۴±۲۳۳a	۱۰۰۰±۲۴۶a	۹۳۱±۴۱۸ a	F (۲,۱۴)=۳/۶۲۷ P>۰/۰۵
PGFM/PGIM درگاوهای بدون جفت ماندگی	۸/۳۷±۴/۲۳a	۷/۲۶±۲/۲۵ a	۱۵/۵۴±۸/۵۶ a	F(۲,۳۲)=۱۱/۱۰۰ P<۰/۰۱
درگاوهای باجفت ماندگی	۵/۹۰±۴/۸۹ b	۵/۰۵±۲/۱۲b	۸/۷۸±۶/۶۹b	F(۲,۱۴)=۱/۸۷۴ P>۰/۰۵

z: برای یک متابولیت یا نسبت آن ، در یک ستون ، مقادیر مشخص شده با حروف مختلف با هم متفاوتند (P < ٪۵) .نتیجه جالب عبارت از افزایش قابل توجه PGFM در دقیقه ۶۰ پس از زایش در گاوهای گروه NRP میباشد (جدول ۲) ، این مطلب در مورد گاوهای RP که میزان PGFM آنها در طول مطالعه بدون تغییر ثابت ماند مشاهده نشد.

اگرچه میانگین سطح PGIM در گاوهای RP بالاتر از گاوهای NRP بود، ولی اختلافات از نظر آماری معنی دار نبوده (P ≥ ٪۵ ، جدول ۲)، و در دوره ء مشابه ثابت باقی میماند .واریانس انفرادی در این گروه قابل توجه بود. (F =۱۱/۳۳۸ و P ≤ ٪۱).

میانگین نسبت مقدار PGFM به PGIM در نمونه های اخذشده در دقیقه ۶۰ زایش در گروه RP نسبت به گروه NRP (۶/۷ ± ۸/۸ در مقابل ۸/۹ ± ۱۵/۵ ، P ≤ ٪۱) بطور مشخصی پائین بود .

در گروه RP نسبت PGFM به PGIM ثابت ماند در حالیکه در گاوهای گروه NRP بطور معنی داری در دقایق ۳۰ و ۶۰ پس از زایش افزایش یافت (F =۱۱/۱۰۰ ، P ≤ ٪۱ جدول ۲).

بحث

مشابه بودن شرایط زایمان در این تجربه در گاوهای هر دو گروه مبین آنست که ابقاء پرده های جنینی مربوط به ۴ علت اصلی شناخته شده این بیماری نیست ، (جدول ۱) .

نتایج ارائه شده (درجدول ۲) قویا" تائید میکند که حداقل در ۶۰ دقیقه اول

پس از زایش ، ظرفیت ساخته شدن $PGF_{2\alpha}$ درگروه RP پائین تر از گروه NRP میباشد، تفاوتهای موجوددرمیزان PGFM پلاسمای خون محیطی بین گاوهای RP و NRP مشهوداست ولی تنها ۶۰ دقیقه پس از زایمان معنی دار ، است . که باعث زیادنشان داده شدن مقادیر PGIM ۶۰-۳۰ دقیقه پس از زایمان درگاوهای NRP وثبات نسبی متابولیستها درگاوهای RP میشود.

Bosu وهمکاران (۱۹۸۴) میزان PGFM راپائینتر از مابدست آوردند. که ممکن است مربوط به زمان خونگیری باشد. این محققین نمونه ها را روزانه آنالیزمیکردند.

گرچه مهارآنزیم سیکلواکسیژناز قبل از زایمان میتواندباعث ایجادجفت ماندگی شودولی تولیدپائین $PGF_{2\alpha}$ درگاوهای RP دراین زمان میتواندبعلل دیگری غیراز عدم فعالیت سیکلواکسیژناز باشد.

این فرضیه ازاین حقیقت ناشی میشودکه بجای متوقف شدن سنتز PGI_2 بنظرمیرسدکه این ماده درگاوهای RP افزایش مییابد، چراکه PGIM در این گروه ازگاوها تمایل به افزایش داشته وبین سنتز PGFM و PGIM درگاوهای RP همبستگی مثبتی وجوددارد.

ازسوی دیگربالاتربودن نسبت PGFM به PGIM درگاوهای NRP درمقایسه باگاوهای RP یقینا" این مطلب راتائیدمیکندکه متابولیسم آندوپراکسیدهای PGG_2 و PGH_2 درگاوهای RP متغیربوده ومنجر به کاهش سنتز $PGF_{2\alpha}$ وافزایش سنتز PGI_2 میشود.

به نظرمیرسدعوامل ناشناخته دیگری سنتز PGI_2 رادرطول ۶۰ دقیقه اول پس از زایش درگاوهای NRP ثابت نگه میدارد، درحالیکه وقتی PGFM افزایش پیدا میکندهیچ افزایش متناسبی با PGIM ندارد. این مسئله

برخلاف چیزی است که درگاوهای RP که درآنها بین سنتزهردوپروستانوئید همبستگی مثبت معنی داری وجوددارد اتفاق میافتد .

بعلاوه وجودهمبستگی مثبت بین تولید PGFM و PGIM درگاوهای RP این فکررا زنده میکندکه ممکن است PGI_2 و PGF_2 آلفا درمرحله آخر زایمان اثرات آنتاگونیستی داشته باشند، بطوریکه PGI_2 دارای فعالیتی است که ازجدا شدن جفت وخروج آن ممانعت میکندواین اثرمشابه چیزی است که قبلا" برای PGE_2 نشان داده شد. درحالیکه $PGF_2\alpha$ اثرمحرک درجدا شدن و دفع جفت خواهدداشت .

نتایج ماءخوذاین مطلب راتائیدمیکندکه $PGF_2\alpha$ درگاودارای اثرمحرک در جدا شدن جفتمیباشد. این اثرهمچنین درجریان استفاده ازفن پروستالن که یکی از آنالوگهای طولانی اثر $PGF_2\alpha$ میباشدتوسط Hershler و Lawrence (۱۹۸۴) درآزمایش درمانگاهی مشاهده شده است .

اگرچه کلیدا صلی برای پی بردن به مکانیسم های فیزیولوژیک جدا شدن پردههای جنینی هنوزبطورقطعی وکامل مشخص نشده،این تفکروجوددارد که تغییرا تحاصله دربافت همبندوتغییرات عروقی درمویرگهای پلاسنتومها نقش مهمی درفیزیولوژی مرحله سوم زایمان دارد. درغیراینصورت به نظرمیرسدکه ثابت ماندن تعداد سلولهای غول پیکرا پی تلیال درپلاسنتومها درطول مدت قبل اززایمان تایک ساعت پس ازآن باجفت ماندگی رابطه داشته باشد.

یکی ازاثراتی که مابرای نامتعادل بودن سنتزپروستاگلاندینها برروی PGI_2 درگاوهای RP واثرات فارماکولوژیکی PGE_2 درایجادجفت ماندگی برشمردیم توانائی آنها درایجادتجزیه ء کلاژن ودرنتیجه مهارروندکلاژنیزه شدن کارانکولها دراواخر آبستنی است .

اختلال ایمیونولوژیکی که اخیرا" توسط Gunnink (۱۹۸۴) درگاوهای مبتلابه جفت ماندگی پیدا شده وبه فقدان کموتاکسی لکوسیت ها نسبت داده شده، ممکن است با نتایج ما مربوط باشد.

اخیرا" دریافته اندکه لکوترین ها، که متابولیتهای اسیدآراشیدونیک درراه لیپواکسیژناز میباشندتنظیم کننده های اصلی کموتاکسی وکموکینز (Chemotaxis & ChemoKinesis) متعلق به لکوسیت ها هستند. ازطرف دیگر، ۵ هیدروکسی آیکوزاتترا انوئیک اسید (HETEA) وسایر فرآورده های راه لیپواکسیژناز بطورانتخابی میتوانندفعالیت آنزیم پروستاسیکلین سنتتازراکه اخیرا" درسلولهای جسم زردگاویافت شده رامهارنمایند. لذااحتمال اینکه عوامل تنظیم کننده سنتز PGI_2 درگاوهای NRP، فرآورده های حاصل ازلیپواکسیژناز باشندوهمچنین اینکه این عوامل درنتیجه کاهش تعداد لکوسیت ها و یا تولیدلکوترین درگاوهای RP عمل نکنندوجوددارد.

مکانیسم های واسطه ای دیگرکه منجربه عدم توازن سنتزپروستاگلاندین ها میشوند، شناخته شده مثل آنزیم ۹ کتوردوکتازکه توسط Gross و Williams (۱۹۸۱) به عنوان مسئول تبدیل $PGF_{2\alpha}$ به PGE_2 درپلاسنتمهای گاو پس اززایمان معرفی شده است.

نتایج ارائه شده دراین مقاله بطورقطع پیشنهادمیکندکه گاوهائی که مبتلا به جفت ماندگی میشوند، بلافاصله پس اززایمان سنتز $PGF_{2\alpha}$ درآنها بطور معنی داری کاهش مییابدکه بنظرمیرسددروهله اول مربوط به تغییرمتابولیسم آندوپراکسیدهای پروستاگلاندین بطرف PGI_2 واحتمالا" PGE_2 بجای سنتز PGI_2 باشد. اینتایج همچنین پیشنهادمیکنندکه درگاوهائیکه به موقع جفت خودرادفع کردند، بنظرمیرسدفعالیت پروستاسیکلین سنتاز در مقایسه با آنچه که درگاوهای دچارجفت ماندگی اتفاق میافتد، درسطح پایه ای باقی میماند.