

## اثر کلرید باریم روی فعالیت حرکتی شاخ رحم جدا شده خرگوش

اشرف امیرزرگر (M.S.)

مربی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اهواز، اهواز، ایران.

### چکیده

امروزه املاح محلول عنصر باریم بطور وسیعی در صنعت مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی دریافت آن از راه دهان منجر به مسمومیت شدید می‌گردد. انتشار املاح این عنصر در محیط شغلی، منجر به عوارض جانبی مختلفی همچون انقباضات دردناک سلولهای ماهیچه صاف احشائی می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر کلرید باریم روی فعالیت حرکتی شاخ رحم جدا شده خرگوش می‌باشد. برای این منظور ۱-۲ سانتی‌متر رحم خرگوش سفید نیوزیلندی (۲۳۰۰-۱۳۰۰ گرم) در حمام بافت قرار داده شد. حمام حاوی تیروید (pH=۷/۴ و دمای ۳۷° C) با اکسیژن ۹۵٪ و گازکربنیک ۵٪ گازرسانی می‌شد. تغییرات نیروی انقباضی عضله رحم خرگوش در پاسخ به مقادیر مختلف باریم با استفاده از ترانسدیوسر ازیرومتريک و یک پلی‌گراف ثبت گردید. بر اساس نتایج حاصل کلرید باریم بطور معنی‌دار و وابسته به غلظت، تونوس عضلات صاف رحم را افزایش می‌دهد. بنظر می‌رسد کلرید باریم از طریق اثر روی کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ و یا مهار کانال پتاسیم اثر خود را اعمال می‌نماید. البته پی‌بردن به مکانیسم اثر احتیاج به تحقیقات گسترده‌ای دارد. بنابراین در مواردی که کلرید باریم به طریقی وارد بدن می‌گردد، اثرات آن در رحم و سقط جنین در انسان و حیوان بایستی مورد توجه قرار گیرد.

کل واژگان: کلرید باریم، رحم، خرگوش، ناباروری، سقط جنین و عضلات صاف.

آدرس مکاتبه: اشرف امیرزرگر، بیمارستان شهید رجایی، باغ معین، خیابان شهید عطار، خیابان شهید محمدی، پلاک ۱۳۹، اهواز، ایران.

پست الکترونیکی: amirzargar\_a@yahoo.com.au

## مقدمه

با وجود پیشرفت‌های گسترده در تشخیص و درمان ناباروری، هنوز برخی از علل ناباروری و سقط جنین، ناشناخته مانده است. ترکیبات عنصر باریم ممکن است به عنوان یکی از عوامل محیطی و شغلی در ایجاد اختلالات باروری و سقط جنین نقش داشته باشد (۱).

باریم عنصری از دسته عناصر گروه قلیایی خاکی می‌باشد که در طی تولید و استفاده از ترکیبات محلول آن در صنعت، از طریق استنشاق و یا خوراکی، وارد بدن شده، مسمومیت‌های حاد و مزمن ایجاد می‌کنند، اثرات مسمومیت با این عنصر به شکل اختلالات معده‌ای، روده‌ای، قلبی-عروقی، سیستم تنفسی، عصبی و همچنین اختلالات اسکلتی و عضلانی ظاهر می‌شود (۲). املاح آن به دو صورت محلول و غیرمحلول بوده و در صنعت در محیط شغلی، املاح محلول آن به شکل آئروسول، آزاد می‌شوند و وارد مجاری تنفسی کارکنان آن محیط می‌شود. از مشاغل بیشتر در معرض خطر، شغل جوشکاری است. دودهایی که از الکترودهای جوشکاری جنس کربنات باریم خارج می‌شوند تقریباً ۳۰-۱۵٪ این دودها را املاح محلول باریم تشکیل می‌دهد که براحتی در آب حل شده و در درجه حرارت بالا بصورت اکسیدباریم در می‌آید. از طریق شبکه عروقی و انتشار به مایع بافت زیر مخاطی به آب میان بافتی انتشار یافته و بر تمام قسمت‌های بدن اثر می‌گذارد، برای مثال با اثر بر دستگاه تولیدمثل مردان، منجر به اختلال در عملکرد این سیستم و قدرت باروری آنها می‌گردد. براساس یک تحقیق انجام شده، ۷/۵٪ مردان مبتلا به عدم قدرت باروری، جوشکار بوده‌اند (۳-۴، ۱).

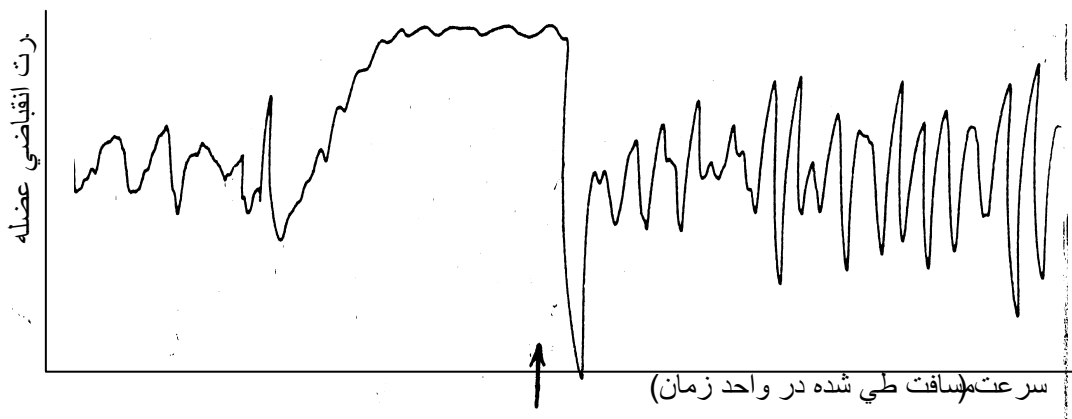
از لحاظ تاریخی می‌توان به اپیدمی مسمومیت سربازان انگلیسی در کشور هند، بعلت مصرف آرد آلوده شده به یک نوع سم کشنده جوندگان حاوی کربنات باریم اشاره کرد (۵). از طرف دیگر املاح غیرمحلول باریم بطور قابل ملاحظه بی‌ضرر بوده و در پزشکی مورد استفاده قرار

می‌گیرند (۶). مثلاً از املاح نامحلول آن، سولفات باریم است که در آب حل نمی‌شود و فاقد مسمومیت شدید شده و بصورت سوسپانسیون از راه دهان تجویز و بعنوان ماده حاجب در عکسبرداری اشعه X، از دستگاه گوارش (از راه دهان) یا سوسپانسیون بعنوان تنقیه تزریق می‌شود (۷).

املاح محلول باریم، بعلت ایجاد مسمومیت شدید مصارف درمانی نداشته، ولی در صنعت بطور وسیع بصورت اکسید، کلرید، نیترات، کربنات، سولفید، هیدروکسی، استات و برومید باریم مورد استفاده قرار می‌گیرند (۸-۷). مثلاً در آلیاژها، رنگها، صابونها، کاغذها، پلاستیکها، سرامیک، شیشه، فلوروسیلیکات و بصورت کربنات باریم در حشره‌کشها، جونده‌کشها، فشفشه‌های آتش‌بازی، در جوشکاری و همچنین در سوخته‌های دیزل برای کاهش دوده‌های تولید شده و در ساخت روژلب وجود دارد (۹-۱۰، ۲).

برحسب اطلاعات کمیسیون ارزیابی مواد بهداشتی و آرایشی اروپا، مقدار روژلب خورده شده توسط هر فرد در هر روز ۶۰ میلی‌گرم می‌باشد، بنابراین استفاده‌کننده روژلب ممکن است بطور متوسط ۶۰ میکروگرم باریم محلول بخورد. علاوه بر این، مقداری از روژلب که خورده نمی‌شود با شستشو پاک می‌شود و در محیط آزاد می‌گردد، که مقدار باریم محلول در محیط برابر با همین مقداری است که توسط فرد خورده می‌شود (۶۰ میکروگرم) و برای یک جمعیت یک میلیونی مقدار باریم آزاد شده در محیط در طی استفاده از روژلب معادل ۶۰ گرم باریم در روز است (۱۰).

موضوع انتشار باریم از طریق ظروف سرامیک (که بجای سرب حاوی عنصر باریم هستند) به داخل غذاهای داغ، اسیدی و آشامیدنی نیز نگران‌کننده است، بخصوص برای افرادی که فشارخون بالا و یا دیگر بیماری‌های قلبی-عروقی را دارند. این مسئله باعث افزایش فشارخون و مشکلات بیشتر در بیماران قلبی-



شکل ۱- اثر کلرید باریم بر عضلات صاف شاخ رحم جدا شده خرگوش (پولاریته رکوردر مثبت بوده است) فلش نشان‌دهنده محلی است که کلرور باریم افزوده شده است، با افزودن کلرور باریم در محلول اطراف عضله، تونوس و حرکات رحم افزایش می‌یابد

اسپریم) انسان و... بررسی نموده‌اند (۱۶-۱۲). با وجود تحقیقات درباره اثر باریم بر روی اعضاء و ارگانهای مختلف، اطلاعاتی در مورد اثر آن بر روی عضلات شاخ رحم جدا شده خرگوش در دسترس نیست، لذا تحقیق حاضر بر روی رحم ۱۲ خرگوش سفید نیوزیلندی به وزن ۲۳۰۰-۱۳۰۰ گرمی (۸-۵ ماهه) انجام گرفت.

عروقی و انقباض در عضلات صاف می‌شود که می‌تواند دردناک و خطرناک باشند و توسط تمام ترکیبات باریم محلول تحریک می‌شوند (۹-۸). ترکیبات باریم بر سیستم تنفسی و عصبی اثر دارد که اختلالات اسکلتی و عضلانی آن گاهی تا ۴۸ ساعت طول می‌کشد. سندرم حاد می‌تواند شامل اختلال در ریتم قلب بوده که ممکن است کشنده نیز باشد (۱۱). محققین اثر باریم را بر ایلئوم روده موش صحرایی و بر روی نای، سلولهای شریانی کوچک هندی، قلب خرگوش و سلولهای اپی‌تلیال مجرای وایران (برنده

#### مواد و روشها

برای انجام این مطالعه ۱۲ خرگوش سفید نیوزیلندی ۵-۸ ماهه به وزن ۲۳۰۰-۱۳۰۰ گرمی از (انستیتو پاستور تهران)، (انستیتو رازی شهر اهواز) تهیه گردید.

جدول ۱- اثر کلرید باریم بر فعالیت حرکتی شاخ رحم جدا شده خرگوش

غلظت (mg/ml)	* میانگین تونوس اولیه	میانگین تونوس ثانویه	خطای معیار	تعداد	P value
۰/۵	۰	۱/۰۹	۰/۶۸	۶	۰/۱۳
۱	۰	۱/۲۴	۰/۵	۵	۰/۰۳
۱/۵	۰	۲/۵۳	۰/۷	۱۰	۰/۰۰۳
۲	۰	۲/۸	۰/۸	۷	۰/۰۰۵

\* تونوسیتیه بر حسب گرم به ازای گرم بافت است.

در هر کدام از غلظتهای مذکور تونوس ثانویه بطور معنی‌دار بیشتر از تونوس اولیه بوده است.

## جدول ۲- اثر کلرید باریم بر ایجاد تونوس عضلات صاف شاخ رحم جدا شده خرگوش

غلظت (mg/ml)	* میانگین تونوس	خطای معیار	تعداد
۰/۵	۱/۶۳	۰/۱	۲۶
۱	۸/۵	۲/۲۶	۶
۱/۵	۱۹/۲۵	۵/۰۷	۱۰
۲	۱۸/۵۶	۴/۷۸	۹

\* تونوس برحسب میلی‌گرم به ازای گرم بافت است.

P value=۰/۰۰۰۰۰۱. با افزایش غلظت باریم، تونوس عضلات شاخ رحم جدا شده خرگوش بطور معنی‌دار افزایش یافته است.

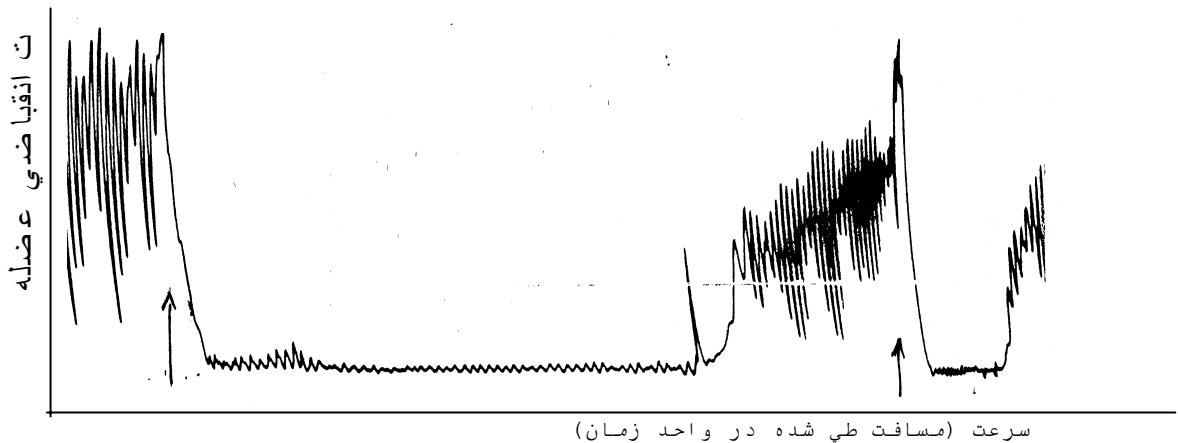
آبدار، ۱/۳ گرم منوفسفات سدیم آبدار، ۰/۱ گرم بی‌کربنات سدیم و ۰/۱ گرم گلوکز که با آب مقطر به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسیده و در دمای ۲۵-۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد (pH محلول تیروید در محدوده ۷/۳-۷/۴ با pH meter (Corning, USA) تنظیم شد. پس از جدا کردن بافت‌های اضافی متصل به رحم، ۱-۲ سانتیمتر از شاخ رحم با ترازوی دقیق توزین گردید (۳ نمونه بافت ۱-۲ سانتی‌متری از هر شاخ رحم خرگوش بالغ قابل استفاده بود) و سپس به قسمت خم لوله اکسیژن در حمام عضله حاوی تیروید متصل و به محلول تیروید، اکسیژن رسانده می‌شد و دمای آن در ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌گردید. جهت اندازه‌گیری تونوس عضله از ترانس‌دیوسر ایزومتریک نوع Dynamometer UFI استفاده شد. ترانس‌دیوسر با وزنه یک گرمی کالیبره و از یک طرف به بافت و از طرف دیگر به ترانس‌دیوسر اینترفیس، تقویت‌کننده، ثبات (نوع Harvard Universal Osillograph) مرتبط گردید. سرعت حرکت کاغذ ثبات (رکوردر) ۰/۱ میلی‌متر در ثانیه تنظیم گردید. به مدت ۱۶-۳ دقیقه غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ و ۲/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، کلرید باریم در حمام عضله بر روی بافت اثر داده شد. در آزمایشات بافت ایزوله روده «رحم و ... در حمام عضله» حرکات و

برای انطباق حیوانات با شرایط جدید برای مدت یکماه و رسیدن به سن بلوغ و وزن حدود ۲ کیلوگرم، در حیوانخانه نگهداری گردیدند. تغذیه حیوانات علاوه بر خوراک مخصوص دام (پلیت)<sup>۱</sup> بجای ویتامین از برگ سبز کاسنی، پنیرک (سبزیهایی که در منطقه به وفور یافت می‌شوند) و بعضی مواقع هویج بود. قبل از آزمایش، ۱۶-۲۴ ساعت خرگوشها را گرسنه نگهداشته تا اینکه خوراک قبلی منجر به اثر نمایان شده نباشد، در حالی که دسترسی آزاد به آب داشتند.

در آزمایشات بافت‌های جدا شده از بدن مقدار زیاد دارو یا ماده مورد نظر مستقیماً بر روی بافت قرار داده می‌شود و اثر اعصاب، غدد داخلی، کبد و کلیه حذف شده است. آزمایشات در بدن حیوان دست نخورده، وقتی دارو به شکل خوراکی داده شود ممکن است مقدار جزیی جذب گردد و یا در بافتها، در پروتئینهای خون، کبد و کلیه ترکیب و یا تجزیه گردد.

کشتن خرگوشها توسط ضربه به پشت گردن صورت گرفت (۱۷، ۶-۵). پس از بازکردن شکم و جدا کردن رحم، بافت در محلول تیروید قرار داده شد (حاوی ۰/۸ گرم کلرور سدیم، ۰/۲ گرم کلرور پتاسیم، ۰/۲۶۵ گرم کلرور کلسیم حاوی ۲ ملکول آب، ۰/۰۲ گرم کلرور منیزیم

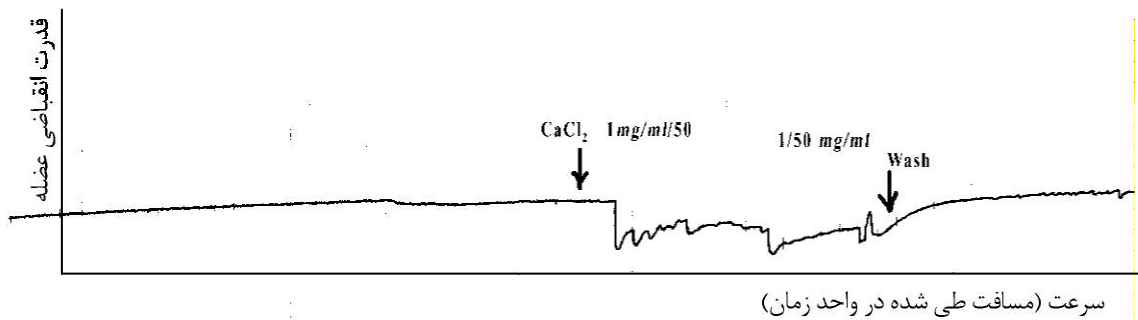
1-Plate



شکل ۲- اثر کلرید باریم بر عضلات صاف ایلیوم جداشده خرگوش (پولاریته رکورد مثبت بوده است)

آزمایش جهت سازگاری بافت با محیط جدید، ۱-۱/۵ ساعت در محلول تیروید قرار داده شد. وقتی که بافت تون اولیه خود را بدست آورد و تونوسیت آن ثابت شد، غلظتهای مختلف باریم به محلول تیروید اطراف بافت افزوده شد. پس از اندازه‌گیری دامنه انقباضات و قراردادن اندازه دامنه در تناسب کالیبره تونوسیت محاسبه گردید، یعنی وزنه ۱ گرمی به ترانسدیوسر وصل می‌کردیم، سپس جابجایی قلم را به ازای ۱ گرم بدست آوردیم، هنگامی که کلرید باریم به محلول اطراف بافت اضافه می‌شد و قلم جابجا می‌گردید، جابجایی قلم را اندازه می‌گرفتیم و از طریق تناسب محاسبه می‌کردیم که این جابجایی برابر چند گرم است. از روش t-test (جهت مقایسه تونوسیت بافت قبل و بعد از افزودن باریم) و آنالیز آماری ANOVA توسط برنامه کامپیوتری PCTAB استفاده گردید. مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی گردید. هدف از این تحقیق، مطالعه اثر کلرید باریم بر فعالیت حرکتی رحم بود و مکانیسم اثر کلرید باریم بر رحم مورد بررسی قرار نگرفت، ولی چون عوامل مختلفی فعالیت انقباضی رحم را تغییر می‌دهند اثر چندین ماده، چون کلرید پتاسیم، کلرید کلسیم، استیل کولین، آتروپین بعد از استیل کولین و فنیل آفرین نیز بر روی رحم مورد بررسی قرار گرفت.

تونوس بافت قبل از کاربرد دارو به عنوان کنترل محسوب می‌شود و بعد از افزودن ماده مورد نظر ۲-۳ بار بافت با محلول تیروید شسته می‌شود تا اثر ماده برطرف گردد و تونوس و حرکات پایه بافت ظاهر گردد. رحم حیوانات در حالت دی‌استروس، فعالیت حرکتی خودبخودی ندارند (۷) لذا با دستگاه ثبات (gain پلی‌گراف) خط افقی از عضله رحم رسم می‌گردد که بعنوان تونوس اولیه محسوب گردید و اثری که بعد از افزودن کلرید باریم مشاهده گردید بعنوان تونوس ثانویه منظور گردیده در این نوع آزمایشات که عضلات روده، رحم، میزنای و... در حمام عضله گذاشته می‌شوند و اثر دارو یا مواد یا عصاره بر آنها آزمایش می‌گردد و نتایج حاصل توسط پلی‌گراف ثبت می‌گردد. اثر اولیه بافت قبل از افزودن ماده مورد نظر، بعنوان کنترل محسوب می‌گردد و نیازی به داشتن گروه کنترل مجزا نیست و اثر ایجاد شده بعد از افزودن دارو یا ماده مورد نظر، بعنوان test (یا اثر ثانویه) مطرح می‌گردد و بعد از آن چند بار با سرم فیزیولوژی مخصوص بافت حیوانی، اثر ماده شسته وقتی بافت به حالت قبلی برگشت، آزمایش ادامه داده می‌شود. برای اینکه بافتها به یک اندازه تحت کشش باشند قبل از افزودن ماده مورد آزمایش، بافت به اندازه یک گرم تحت کشش قرار داده شد. قبل از افزودن ماده مورد



شکل ۳- اثر کلرید باریم بر عضلات صاف ایلئوم جداشده خرگوش (پولاریته رکوردر منفی بوده است)

## نتایج

بر اساس نتایج این مطالعه کلرید باریم در غلظتهای ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر تونوس عضلات صاف شاخ رحم جداشده خرگوش را افزایش می‌دهد (جدول و شکل ۱) و این افزایش کاملاً معنی‌دار می‌باشد، تونوس عضلات صاف رحم خرگوش را بطور وابسته دوز افزایش می‌یابد (جدول ۲). با کاربرد کلرید باریم بر عضلات صاف ایلئوم جداشده خرگوش نیز افزایش تونوس مشاهده گردید (شکل ۲).

با افزودن کلرید کلسیم روی عضلات صاف شاخ رحم جداشده خرگوش، ظهور حرکات و افزایش تونوس مشاهده گردید (شکل ۳). با کاربرد کلرید پتاسیم بر عضلات صاف شاخ رحم جداشده خرگوش، افزایش تونوس مشاهده گردید. با کاربرد فنیل آفرین (ماده مهارکننده گیرنده آلفا) بر عضلات صاف شاخ رحم جداشده خرگوش، ظهور حرکات و افزایش تونوس مشاهده گردید. با کاربرد دیفن‌هیدرامین بافت رحم خرگوش از کار می‌افتد و به سختی اثر آن شسته می‌شود. با کاربرد استیل کولین بر روده و رحم جداشده خرگوش اثر افزایش تونوس مشاهده گردید.

## بحث

نتایج حاصل نشان داد کلرید باریم تونوس عضلات صاف شاخ رحم جداشده خرگوش را بطور وابسته به دوز افزایش می‌دهد (جدول ۱-۲) و باعث ظهور حرکات ریتمیک عضلات آن می‌گردد (شکل ۱). لذا احتمال دارد افزایش غلظت آن در بدن منجر به ممانعت از لانه‌گزینی و یا دفع جنین گردد. با اثر باریم بر عضلات صاف ایلئوم خرگوش نیز منجر به افزایش تونوس می‌گردد (شکل ۲) که این یافته با نتایج سایر محققین در مورد کاربرد اثر کلرید باریم بر روی ایلئوم موش صحرائی در جهت افزایش تونوس عضلات صاف روده مطابقت دارد (۱۲).

با کاربرد استیل کولین بر روی بافت روده و رحم جداشده خرگوش اثر افزایش تونوس مشاهده شد که این اثر تأییدی بر شباهت عضلات صاف در خرگوش و موش صحرائی است، زیرا سایر محققین با اثر استیل کولین بر روی ایلئوم موش صحرائی و بر رحم موش صحرائی نیز افزایش تونوس عضلانی را مشاهده کردند (۱۸، ۱۲).

به دلیل اینکه در این مطالعه، به‌مراه کلرید باریم، آتروپین روی ایلئوم موش صحرائی به کار برده‌اند و با مهارگیرنده موسکارینی، باریم همچنان تونوس عضلات

با قراردادن بافت روده در محلول کربس بدون کلسیم و به دنبال آن افزودن باریم در مقایسه با تونوس ایجادشده در محلول کربس دارای کلسیم تفاوتی مشاهده نمی‌شود، بنابراین احتمال می‌رود باریم از طریق کانالهای کلسیم وارد شده و عمل انقباض عضلات صاف را همانند کلسیم انجام می‌دهد (۱۲). در تحقیق حاضر نیز با کاربرد کلسیم، اثر افزایش تونوس در عضلات رحم خرگوش مشاهده شد (شکل ۳).

غشاء عضلات صاف، دارای کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L می‌باشند که دارای چندین گیرنده دارویی است که نیفندیپین<sup>۱</sup> و سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها به یک طرف این گیرنده متصل می‌شوند، در حالیکه وراپامیل<sup>۲</sup> و دiltiazem<sup>۳</sup> در محل دیگری متصل می‌شوند. این کانالها برای فعال شدن نیاز به دیپلاریزاسیون شدید داشته و با داروی وراپامیل و نیفندیپین مهار می‌گردند (۱۳، ۱۹).

محققین با اثر وراپامیل به همراه کلرید باریم بر روی ایلئوم موش صحرائی، مکانیسم عمل باریم را از طریق اثر بر کانالهای کلسیمی نوع L عنوان نموده‌اند (۱۲). در غشاء عضلات صاف، کانالهای پتاسیم نیز وجود دارند که یک نوع آن با داروی گلی‌بنگلامید فعال می‌شود (یعنی باز نگهداشته می‌شود) و در نتیجه عضلات صاف عروق با این دارو هیپرپلاریزه می‌شود (۲۰). بر اساس یافته‌های محققین کاربرد گلی‌بنگلامید به همراه کلرید باریم بر روی ایلئوم موش صحرائی منجر به کاهش اثر انقباضی باریم می‌گردد، لذا احتمال می‌رود باریم در تداخل با کانالهای هدایت‌کننده پتاسیم رقابت می‌کند (۱۲).

هدف از تحقیق حاضر، مطالعه اثر باریم بر تونوس عضلات صاف شاخ رحم خرگوش بود که این اثر

روده را افزایش داده است، به نظر نمی‌رسد مکانیسم عمل باریم از طریق تأثیر بر روی گیرنده موسکارینی کولینرژیک باشد (۱۸).

محققین، با کاربرد کرومولین سدیم (ممانعت‌کننده آزاد شدن هیستامین، لکوترینهای C<sub>4</sub> و D<sub>4</sub> می‌نماید) به همراه کلرید باریم و ایندومتاسین (مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز و در نتیجه مهار ساخت پیش‌سازهای پروستاگلاندین)، دریافتند که مکانیسم عمل کلرید باریم از طریق لکوترینهای مذکور و از مسیر سیکلواکسیژناز و ساخت پیش‌سازهای پروستاگلاندین و تولید ترومبوکسان از اسید آراشیدونیک نمی‌باشد (۱۲).

محققین با کاربرد دیفن‌هیدرامین (مهارگیرنده هیستامینی H<sub>1</sub>) و سالبوتامول آمین (تحریک‌کننده گیرنده β<sub>2</sub> سمپاتیک) به همراه کلرید باریم بر روی ایلئوم موش صحرائی، نتیجه گرفته‌اند، باریم از طریق تحریک‌گیرنده هیستامینی H<sub>1</sub> و β<sub>2</sub> آدرنرژیک بر عضلات صاف اثر ننموده است (۱۲). در تحقیق حاضر نیز با کاربرد دیفن‌هیدرامین، حرکات رحم خرگوش و پاسخ بافت از بین می‌رود. پروستاگلاندین F<sub>2α</sub> موجب انقباض عضلات صاف می‌شود. استفاده از مهارکننده (عمل و یا سنتز) آن به همراه کلرید باریم مانع از اثر باریم بر روی تحریک عضله نمی‌گردد، بنابراین مکانیسم عمل باریم از طریق پروستاگلاندینها نمی‌باشد (۱۲). در مورد اثر هیستامین بر عضلات صاف دیواره روده نیز اثر انقباضی دیده می‌شود ولی با مهار گیرنده‌های هیستامینی با دیفن‌هیدرامین همچنان اثر انقباضی کلرید باریم مشاهده گردیده است، بنابراین مکانیسم عمل باریم از طریق گیرنده هیستامینی H<sub>1</sub> نیز نمی‌باشد (۱۲).

با اثر داروی محرک گیرنده β<sub>2</sub> آدرنرژیک (سالبوتامول آمین) به همراه کلرید باریم، همچنان تونوس عضلات ایلئوم افزایش یافت، پس باریم از طریق گیرنده β<sub>2</sub> آدرنرژیک، نیز اثر ننموده است (۱۲). عضلات صاف برای انقباض به کلسیم خارج سلولی وابسته‌اند.

1-Nifendipine  
2-Verapamil  
3-Diltiazem

بصورت ظهور حرکات و افزایش تونوسیتة مشاهده گردید.

بافت رحم خرگوش مقاومت زیادی دارد و در صورت نگهداری در سردخانه و تعویض محلول تیروید ۳-۴ روز می‌تواند بافت به دارو، عصاره یا کلرید باریم پاسخ دهد. عوامل مختلفی تونوس و حرکات رحم را افزایش می‌دهند، از آن جمله استروژن با اثر تحریکی قوی بر آندومتر رحم موجب شروع انقباضات رحمی می‌شود و نیروی انقباضی را افزایش می‌دهد (۲۱). این انقباضات در ابتدا آهسته و ضعیف بوده اما به تدریج فرکانس قدرت انقباض آن افزایش می‌یابد و اثرات حاد استروژن باعث کاهش فعالیت رحم می‌شود (۱۸). استیل‌کولین در رحم جداشده موش صحرایی دارای انقباضات خودبخودی موجب ایجاد انقباضاتی با تونوس زیاد می‌شود و با روندی وابسته به غلظت، باعث ایجاد انقباض در عضله صاف موش صحرایی می‌شود (۱۸). آتروپین انقباضات ناشی از استیل‌کولین را در رحم مهار می‌کند (۱۸). از آنجاییکه کاربرد داروی مهارکننده گیرنده موسکارینی کولینرژیک (آتروپین با غلظت  $10^{-6}M$ ) ممانعتی در ظهور اثر انقباضی باریم در روده موش صحرایی ایجاد نکرده بنابراین باریم از طریق تحریک گیرنده موسکارینی کولینرژیک عمل ننموده است (۱۲).

پروستاگلاندین  $F_{2\alpha}$  و اکسی توسین، میومتر را تحریک می‌کنند. اکسی توسین جهت تحریک زایمان، ضرورت تسریع زایمان و کاهش خونریزی به دنبال زایمان، مصرف می‌گردد. از جمله عوارض جانبی گزارش شده آن، مرگ مادران بعلت حملات فشارخون، پارگی رحم و مرگ جنین می‌باشد. آنتاگونیستهای صنایع آن جهت جلوگیری از زایمان زودرس در دست بررسی است (۱۸). بر اساس تحقیقات مختلف، اکسی توسین با روندی وابسته به غلظت، باعث ایجاد انقباضات می‌شود (۱۸). بر اساس این مطالعات عمل اکسی‌توسین به

کلسیم خارج سلولی وابسته است و برای ایجاد انقباضات خود نیاز به کلسیم خارج سلولی دارد (۱۸). با کاربرد اکسی توسین (آمپول یک میلی‌لیتری) اثرات ایجاد شده بسیار کمتر از اثر حاصل از ۴ میلی‌گرم کلرید باریم در یک میلی‌لیتر تیروید بوده است. افزودن یونهای پتاسیم خارج سلولی نیز اثر تحریکی بر رحم دارد. افزایش غلظت یون پتاسیم خارج سلولی، باعث کاهش گرادیان غلظت پتاسیم دو سوی غشاء شده و از خروج یون پتاسیم از درون سلول جلوگیری می‌کند، لذا پتانسیل استراحت را به آستانه تحریک نزدیک می‌نماید و پتانسیل عمل در سلول عضله صاف بوجود می‌آید و در زمان دیپولاریزاسیون پتانسیل عمل، کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ باز شده و ورود کلسیم باعث ایجاد انقباض ماهیچه صاف می‌گردد (۲۲). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که روند انقباض ماهیچه صاف به فرکانس پتانسیل عمل و زمان استراحت بین آنها بستگی دارد (۱۸) و انقباضات خودبخودی به ویژه فرکانس آنها، به میزان زیادی به درجه حرارت خارج سلولی و ترکیبات یونی (کلسیم، پتاسیم،...) خارج سلولی حساس می‌باشد (۲۵-۲۳، ۱).

افزودن کلسیم به محلول اطراف بافت شاخ رحم خرگوش، حرکات ریتمیک شروع می‌شود (شکل ۳). کلرور پتاسیم با روند وابسته به غلظت باعث تحریک انقباضات در رحم موش صحرایی شده است (۲۲). چون با کاربرد داروی مهارکننده کانالهای کلسیم به همراه کلرید باریم بر روی ایلئوم موش صحرایی، اثر انقباضی روی رحم خرگوش نیز از طریق ورود به کانالهای کلسیم می‌باشد. با افزودن فنیل‌فرین به محلول اطراف بافت در حمام عضله نیز افزایش تونوسیتة مشاهده شد. ولی چون اثر باریم بر روی روده موش صحرایی مثل اثر داروهای تحریک‌کننده گیرنده  $\beta_2$  آدرنرژیک نبوده است، پس کلرید باریم از طریق گیرنده آلفا آدرنرژیک



مصرفی و در محیطهای صنعتی رعایت گردد.

### تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر با استفاده از امکانات موجود در دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی و امکانات مربوط به طرح تحقیقاتی مصوب شماره ۹۷ (مطالعه اثر عصاره آبی و آبی الکلی برگ کلم پیچ سفید بر فعالیت حرکتی شاخ رحم جداشده خرگوش) در اسفندماه سال ۱۳۷۵ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اهواز، انجام گرفت، لذا از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و کلیه افرادی که به نحوی در انجام این تحقیق همکاری نموده‌اند تشکر می‌شود. از سرکار خانم دکتر فاتن چراغ که کلریدباریم و از بخش میکروبی‌شناسی که pH meter در اختیار اینجانب قرار دادند نیز تشکر می‌شود.

نیز بر رحم اثر ننموده است. لذا برای بررسی مکانیسم عمل کلرید باریم احتیاج به تحقیقات گسترده‌ای است و باید آزمایشات در حیوانات مختلف و بصورت *in vivo* و *in vitro* شاید بهتر بتوان بوسیله نمونه‌برداری بافتی و بررسی در مورد تغییرات آنزیمی، در مورد مکانیسم عمل آن نظر داد.

ولی بر اساس شواهد تاریخی موجود، سربازان انگلیسی در کشور هند بعلت مصرف آردی که در نزدیک یک نوع جونده‌کش حاوی کربنات باریم نگهداری شده بود دچار مسمومیت اپیدمیک گردیدند (۵). کلرید باریم بر عضلات روده جداشده موش صحرایی و خرگوش و رحم جداشده خرگوش، اثر انقباضی داشته است و افزایش تونوس و حرکات رحم یکی از عواملی است که ممکن است منجر به دفع جنین و یا جلوگیری از لانه‌گزینی جنین گردد، لذا باید حد مجاز باریم در موارد

## References

۱-عباسی همایون. چکیده مقالات سمینار عوامل محیطی و ناباروری: بررسی توزیع فراوانی شغل مردان نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری اصفهان اردیبهشت تا پایان تیرماه ۷۹. تهران، پژوهشکده ابن‌سینا، سال ۱۳۸۰، ص: ۱۸.

2-Tarasenko N. Y., Pronin D.A., Silayev A.A. Barium compounds as industrial poisons (an experimental study). J Hyg Eepidemiol Microbiol Immunol. 1977; 1: 361- 73.  
3-Dare P.R.M., Hewitt P.J., Hicks R. Barium in welding. Ann Accup Hyg. 1984; 28:445- 8.  
4-Hemmati A.A., Hicks R. A quantitative study of the effects of inhaled barium in guinea pig. Proceeding of British pharmaceutical society. 1996; 13- 6.  
5-Andrew B. Experimental physiology. 9<sup>th</sup> Edition. Great Britain, Churchill Livigstone, London. 1972; 46- 53.

6-Ghai L. Practical physiology. 4<sup>th</sup> Editioin. Vashist printing service. Delhi vij, 110053 tender. Jaypee brothers Medical publishers. 1987.  
7-Reynolds J.E., Martindale the extra pharmacopia. 13<sup>th</sup> Edition. Royal pharmaceutical society, London. 1996; 1006- 678.  
8-Gosselin R., Smuth R., Hodge H. Clinical toxicology of commercial products. 5<sup>th</sup> Edition. Williams and Wilkins, London. 1981; 11- 62.  
9-Klaassen C.D., Amdur M.O., Doull J. Casarett and Doulls toxicology, the basic stance of poisons. 5<sup>th</sup> Edition. Mc Graw-Hill companies, New York. 1996; 726- 996.  
10-Rastogi S.C., Pritzl G. Red Lipstick: a source of barium to humans and the environment. Bull Environ Contam Toxicol. 1998; 60: 507- 10.  
11-Ellenhorn M.J. Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. 2<sup>nd</sup> Edition. Williams and Wilkins, London. 1990; 1129.

- ۱۲-چراغ فاتن. بررسی اثر کلرید باریم بر روی ایلئوم جداشده موش صحرائی. پایان نامه دکترای داروسازی. دانشگاه علوم پزشکی اهواز، سال ۱۳۷۸، ص: ۳.
- 13-Cuthbert N. J., Gadiner P.J., Kash K., et al. Roles of calcium influx and intracellular calcium release in agonist induced contractions in guinea pig trachea. *Am J Physiol*. 1994; 266: 620-7.
- 14-Zang W.J., Boyett M.R. Barium block of the muscarinic potassium current in guinea pig a trial cells. *Pflugers Arch*. 1995; 430: 348-57.
- 15-Gillis A.M. Geonzon R.A., Mathison H.J., et al. The effects of barium, dofetilide and 4-aminopyridine (4-Ap) on ventricula repolarization in normal and hypertrophied rabbit heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998; 285(1): 2262- 70.
- 16-Sohma Y., Harris A., Argent B.E., et al. Anovel type of internal barium block of a maxi – k-channel from human vas deferens epithelial cells *Biophys J*. 1998; 74: 199-209.
- 17-Bllatner R., Classen H. G., Dehnert H., et al. Experiments on isolated smoot muscle preparations. Hugstetten, HSE biological measuring techniques Germany. 1980; 134- 41.
- ۱۸-مطاعی محمود. اثر آلومینیوم بر فعالیت انقباضی رحم ایزوله موش صحرائی. دانشگاه علوم پزشکی اهواز، سال ۱۳۷۶، ص: ۱۰-۱۰۷، ۲۷-۲۶، ۱۲.
- 19-Ebadi M. A review with questions and explanations pharmacology. 2<sup>nd</sup> Edition. Little Brown and company, London. 1992; 409- 13.
- 20-Goodman Gliman A., Hardman J., Limbird L.E., et al. The pharmacological basis of therapeutics. 9<sup>th</sup> Edition. Mc Graw-Hill, London. 1996; 273: 771- 6.
- 21-Yamamoto T., Effects of estrogens on channels in myometrial cells isolated from pregnant rats. *AM J Physiol*. 1995; 268(1): 64-9.
- 22-Mershon J.L., Mikala G., Schwartz A. Changes in the expression of the L type voltage dependent calcium channel during pregnancy and parturition in the rat. *Biol Reprod*. 1994; 51(5): 993- 9.
- 23-Kawarabayashi T. Effects of external calcium, magnesium and temperature on spontaneous contractions of pregnant human myometrium. *Biol Reprod*. 1989; 40: 942- 8.
- ۲۴-هاشمی مسعود. فیزیولوژی تولید مثل و تلقیح مصنوعی. تهران، انتشارات فرهنگ جامع، سال ۱۳۷۰، ص: ۹۱-۸۷.
- 25-Kyozuka M., Collins S. M., Crankshaaw J., et al. Calcium and contraction smooth muscle cells from rat myometrium. *Can J physiol Pharmacol*. 1987; 57:1966- 75.