

فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF)*

مقدمه:

تاریخچه:

اولین بار در سال ۱۹۷۱، شخصی بنام Hensen گزارش داد که فاکتوری از لکوسیت‌ها آزاد می‌شود که موجب بهم چسبیدن پلاکت‌ها می‌گردد (۶). در سال ۱۹۷۲ و پس از آن Bereniste و همکارانش این گزارشات را تایید نموده و این ماده را PAF یا فاکتور فعال کننده پلاکتی نامیدند (۵ و ۶) و نشان دادند که آزاد شدن آن از بازوفیل‌های خرگوش طی روندی وابسته به Ige صورت می‌گیرد. (۵) طی این مدت Mairhead یک لپید کلیوی ضد فشار خون بنام (Antihypertensive polar Renal Lipid) یا APRL را معرفی و نشان داد که خواص بیولوژیک مشابهی با PAF دارد. پس از آن ترکیب استیل - گلسیریل اتروفسفوریل کولین (AGEPC) توسط Hanahan و همکارانش سنتز و سپس با شناسایی آنزیم‌های مسئول بیوسنتز و خنثی‌سازی PAF در سال ۱۹۸۰ و مشخص شدن ساختمان شیمیایی آن،

فاکتور فعال کننده پلاکتی، ترکیبی از خانواده فسفولیپیدها می‌باشد که در اثر تحریک مناسب از لکوسیت‌ها و سلول‌های متعدد دیگر ترشح و موجب بهم چسبیدن پلاکت‌ها می‌گردد. طیف اثرات بیولوژیک این ترکیب بسیار گسترده بوده، قادر است آثار فارماکولوژیک خود را به دو صورت مستقیم و غیر مستقیم اعمال نماید. PAF رل مهمی را در بسیاری از حالات پاتولوژیک بعهده دارد که با تعیین مقدار این فاکتور در مایعات بیولوژیک می‌توان به نقش آن در این موارد پی برد. پاسخ نسوج مختلف به PAF متفاوت و از پیچیدگی زیادی برخوردار می‌باشد که این امر، راههای بسیاری را در مبحث تحقیق بر روی PAF به روی محققین گشوده است.

*Platelet Activating Facotr

** گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

(۴ و ۲ و ۶) دریافتند که AGEPC, APRL و PAF در حقیقت یک ترکیب هستند که به دلیل ویژگی اعمال بیولوژیک آن در پلاکت‌ها، از میان این اسامی، PAF مقبولیت بیشتری یافت

• پاسخ نسوج مختلف به فاکتور فعال کننده پلاکتی متفاوت، واز پیچیدگی زیادی برخوردار می باشد که این امر، راههای بسیاری در مبحث تحقیق بر روی این فاکتور را پیش روی محققین قرار داده است.

(۶). سرانجام در سال ۱۹۸۱ شخصی بنام God Froid توانست PAF صناعی را تهیه نماید که در حال حاضر این ماده به دو صورت صناعی و طبیعی در بازار تجارت وجود دارد (۲).

روش‌های تعیین مقدار

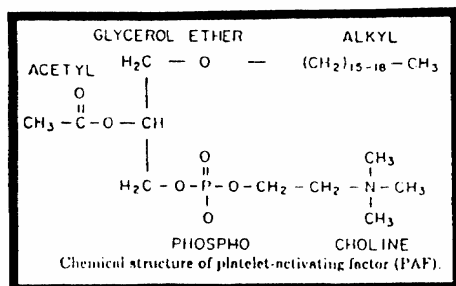
از آنجا که هنوز نتوانسته اند برای PAF آنتی بادی تهیه نمایند، بنابراین امکان بهره گیری از تکنیک رادیوایمونوآسی در تعیین مقدار آن وجود نداشته و فعالیت ترکیب، بیشتر به طریق Bioassay و روش‌های دیگر اندازه گیری از قبیل گاز کروماتوگرافی، تعیین مقدار می گردد. (۳)

بیوسنتز:

چنانکه گفته شد سلول‌های مختلف در پاسخ به تحریکات مختلف قادر به تولید PAF می باشند. بدنال وارد آمدن یک تحریک مناسب مثل پپتیدهای کموتاکتیک، ترومبین، کلاژن، واکنش آنتی ژن - آنتی بادی و... به سلول‌هایی از قبیل بازوفیل‌ها، نوتروفیل‌های پلی مرفونوکلتر، ماست سل‌ها، پلاکت‌ها،

ماکروفازها و منوسیت‌ها، PAF توسط این سلول‌ها تولید می شود. در نوتروفیل‌ها و بازوفیل‌ها PAF قادر به تحریک بیوسنتز خود می باشد (۴) پیش‌ساز PAF لیپیدی بنام ۱- الکیل ۲- آسیل گلیسر و فسفو کولین می باشد که در غشاء بسیاری از سلول‌ها با غلظت بالا یافت می شود. PAF طی ۲ مرحله از پیش‌ساز خود سنتز می شود.

۱- در نتیجه وارد آمدن تحریک مناسب، آنزیم فسفولیپاز A2 فعال شده و موجب تشکیل ماده واسطه Lyso PAF و یک اسید چرب آزاد (معمولاً اسید آراشیدونیک) می گردد. در برخی سلول‌ها مثل نوتروفیل‌ها، راه اصلی تشکیل آراشیدونات و متابولیت‌های آن، همین مسیر می باشد. ۲- Lyso PAF توسط استیل کوانزیم A و با عمل کاتالیزوری PAF استیل ترانسفراز به PAF تبدیل می شود. (۵ و ۴ و ۳ و ۶) آنزیم‌های فسفولیپاز A2 و استیل ترانسفراز هر



«شکل ۱»

دو آنزیم‌هایی وابسته به کلسیم هستند و سنتز PAF در حقیقت یک فرآیند وابسته به کلسیم می باشد (۴ و ۶). عوامل مهار کننده فسفولیپاز - A2 مثل مپاکرین و تری فلوپرازین و نیز

دیگری از قبیل لیزوفسفولیپاز D فسفولیپاز C و... را مسئول کاتابولیسم PAF دانسته اند اما دخالت آنها بطور قطعی روشن نشده است.

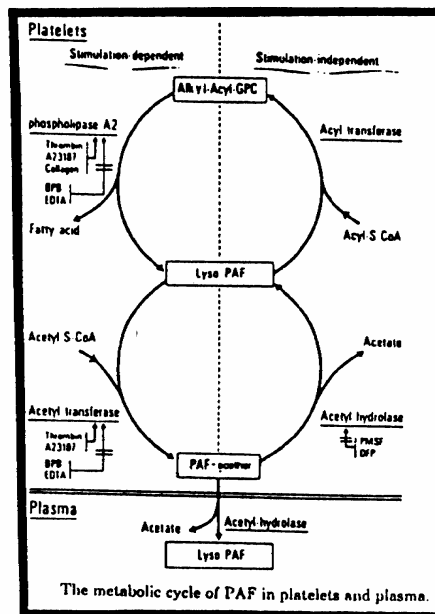
متابولیسم PAF سریعاً رخ می دهد و به این علت نیمه عمر فسفولیپید در گردش خون کمتر از ۳۰ ثانیه می باشد. (۴) تا کنون روشن نشده است که آیا تشکیل PAF، الزاماً ریلیز آنرا نیز بدنبال خواهد داشت یا خیر و اگر چنین باشد چه فاکتورهائی آزاد شدن PAF را کنترل می نمایند. در حقیقت بنظر می رسد سنتز و ترشح PAF دو فرآیند کاملاً مجزا می باشند که بسیار نزدیک بهم صورت می پذیرند و ارتباط بین این دو پدیده بستگی به نوع سلول، نوع تحریک و شرایط بکار گرفته در آزمایش دارد. (۳)

کاتیون های دی والان و بوئره یون کلسیم در تنظیم متابولیسم PAF نقش دارند. Ca^{++} در مسیر Remodelling، یون ضروری به حساب می آید. اخیراً ثابت شده که اسید آراشیدونیک و بخصوص محصولات راه ۵- لیبوکسی ژناز از طریق تثبیت عمل PLA_2 موجب افزایش تشکیل PAF می شوند. سلول هایی

• در سال ۱۹۸۱ فاکتور فعال کننده پلاکتی بصورت سنتتیک تهیه گردید و در حال حاضر این ماده به دو صورت سنتتیک و طبیعی در بازار وجود دارد.

که اسید آراشیدونیک آنها تخلیه شده باشد در اثر تحریک مناسب، قادر به تولید PAF نمی باشند. (۳)

پروستاگلین از تشکیل PAF جلوگیری می کنند. این روش بیوسنتز PAF را روش Remodelling گویند که محدود به سلول های التهابی است برخی از سلول ها قادرند



«شکل ۲»

PAF را به طریق denovo سنتز نمایند و از این راه PAF مورد نیاز در شرایط فیزیولوژیک برای تنظیم عملکرد غشاء های پلاسمایی فراهم می آید. (۲ و ۳)

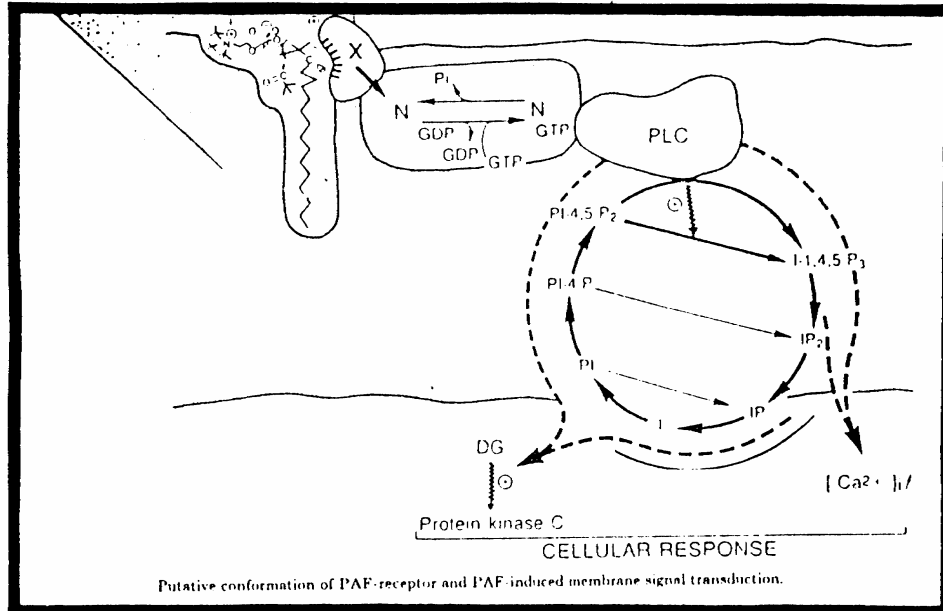
چنانکه گفته شد سلول های التهابی بزرگترین منابع PAF می باشند. این سلول ها علاوه بر توان تولید PAF در متابولیسم آن نیز دخالت دارند. تجزیه و غیر فعال شدن PAF مشابه بیوسنتز آن طی ۲ مرحله صورت می پذیرد.

علاوه بر آنزیم هیدرولاز، آنزیم های

مکانیسم عمل سلولی

صحرائی، PAF قادر به بهم چسباندن پلاکت‌ها نیست. نکته دیگر آنکه برای حصول حداکثر پاسخ در تجمع پلاکتها لازم نیست تمام رستپورها اشغال شوند (۵) کوتاه شدن زنجیره چرب موجود در ساختمان PAF موجب کاهش

بنظر می‌رسد PAF اثرات خود را از طریق اتصال به رستپورهای غشایی موجود در سطح سلول‌های هدف اعمال می‌کند. Nishihira رستپور PAF را از پلاکت‌های انسان جدا نموده



«شکل ۳»

فعالیت آگونیستی، و افزودن يك گروه پولار موجب افزایش فعالیت آنتاگونیستی می‌شود. بنظر می‌رسد وجود يك گروه لیئوفیل هم برای فعالیت آگونیستی و هم برای فعالیت آنتاگونیستی لازم باشد، بدین معنی که زنجیره چرب بلند ساختمان PAF عمیق‌تر به بخش هیدروفوب غشاء وارد می‌شود. انتقال بار الکترونی از گروه اتیری (اکسیژن doublets) به سوی هدف‌های نامشخصی در غشا موجب فعال شدن غشاء می‌گردد و شاید به همین علت است که مشتقات تیواتر PAF دارای

و مشخص کرد که این گیرنده، پروتئینی است با وزن مولکولی حدود ۶۰۰۰۰ دالتون که به حرارت و به پروتاز حساس می‌باشد. سدیم بطور اختصاصی اتصال PAF را به رستپورش مهار می‌کند در حالیکه پتاسیم، سزیم، روبیدم و کاتیون‌های دی‌والان مثل منیزیم، کلسیم و منگنز این اتصال را افزایش می‌دهند (۴ و ۵) تمایل و تعداد این رستپورها بسته به نوع بافت و گونه جانوری، متفاوت می‌باشند مثلاً بصورت *in vitro* به علت تمایل اندک رستپورهای پلاکتی در موش

فعالیت کمتری بوده و آنالوگ‌های حاوی گروه‌های ایزواستریک مثل CH₂، فاقد فعالیت می‌باشند.

پس از اتصال PAF به رسپتور، فسفولیپید به گونه‌ای غیر مستقیم وضعیت فضایی اهداف ناشناخته‌ای را در غشاء بیولوژیک تغییر داده و با تعدیل سیالیت بخش‌هایی از بی لایر غشایی و بهم ریختن سرهای پولار فسفولیپید، به کمک هیدرولیز GTP، موجب فعال شدن یک پروتئین می‌شود که این خود منجر به فعال شدن فسفولیپاز C و سپس شکسته شدن فسفولیپیدهای اینوزیتولی بویژه PIP₂ توسط فسفودی‌استرازها و تبدیل آنها به IP₃ و دی‌آسیل‌گلیسرول (DAG) می‌گردد. تری‌فسفات اینوزیتول (IP₃) با افزایش خروج کلسیم از ذخایر درون سلولی و DAG با فعال ساختن پروتئین کیناز C (PKC) موجب بروز پاسخ‌های سلولی می‌شوند. (۵) دلایل تجربی دیگری وجود دارد که نشان می‌دهد که در پلاکت‌ها، PAF از طریق تاثیر بر یک G پروتئین مهار می‌شود. (۴)

گاه نیز ممکن است PAF اثرات خود را در درون سلول اعمال نماید. بارزترین مثال در این زمینه سلول‌های اندوتلیال می‌باشند. بدنبال وارد آمدن یک تحریک مناسب، PAF توسط این سلول‌ها تولید شده ولی به خارج سلول رها نمی‌شود. تجمع PAF در داخل سلول موجب ظهور پروتئین‌های خاصی در سطح سلول شده که قادرند نوتروفیل‌ها را شناسایی و موجب

چسبیدن آنها به سطح سلول‌های اندوتلیال شوند. (۶)

آنتاگونیست‌های PAF

مهار آثار PAF بدو صورت غیر اختصاصی و اختصاصی صورت می‌گیرد. ترکیباتی مثل بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم، مهارکننده‌های کالمدولین، شلات‌کننده‌های یون کلسیم، بیحس‌کننده‌های موضعی، آگونیست‌های β_2 پروستاگلاندین I₂، کرومोगلیکات سدیم و دوکسپین به طریق غیر اختصاصی موجب مهار اثرات PAF می‌شوند. آنتاگونیست‌های اختصاصی PAF نیز وجود داشته و ابزارهای مفیدی برای تعیین نقش بیولوژیک PAF و بررسی خواص و وضعیت فضایی جایگاه‌های رسپتور PAF می‌باشند. این ترکیبات بطور قرار دادی به ۴ گروه تقسیم می‌شوند. (شکل ۴)

۱- آنالوگ‌های PAF: شناخته شده‌ترین ترکیب این خانواده CV3988 می‌باشد که آنتاگونیستی قوی بوده و از راه خوراکی فعال می‌باشد این ترکیب بسیاری از آثار PAF را در پلاکت‌ها و در گردش خون مهار می‌کند.

۲- محصولات طبیعی شامل ترپن‌های حاصل از ginkgolides مثل BN 5201، لیگنان‌ها و کادسورنن Kadsurenone و گلیوتوکسین‌ها مثل محصولات حاصل از تخمیر قارچ‌ها می‌باشند. کادسورنن مهارکننده‌ای قوی و اختصاصی در اگرگاسیون پلاکتی ناشی از PAF می‌باشد.

۳- ترکیبات صناعی مثل RP 48740 که تعدادشان بسیار اندک و کاربرد محدودی

دارند.

۴- عوامل فارما کولوژیک مثل

آثار بیولوژیک و فارما کولوژیک فاکتور فعال کننده پلاکتی بسیار گسترده بوده و اغلب سیستم‌ها و ارگان‌های بدن را دربر می‌گیرد.

تری آزلوبنزودیاپین‌ها بویژه آلپرازولام و تریازولام (۵).

اثرات فارما کولوژیک

آثار بیولوژیک و فارما کولوژیک PAF بسیار گسترده بوده و اغلب سیستم‌ها و ارگان‌های بدن را در برمی‌گیرد. برخی از این آثار عبارتند از:

سیستم قلبی - عروقی:

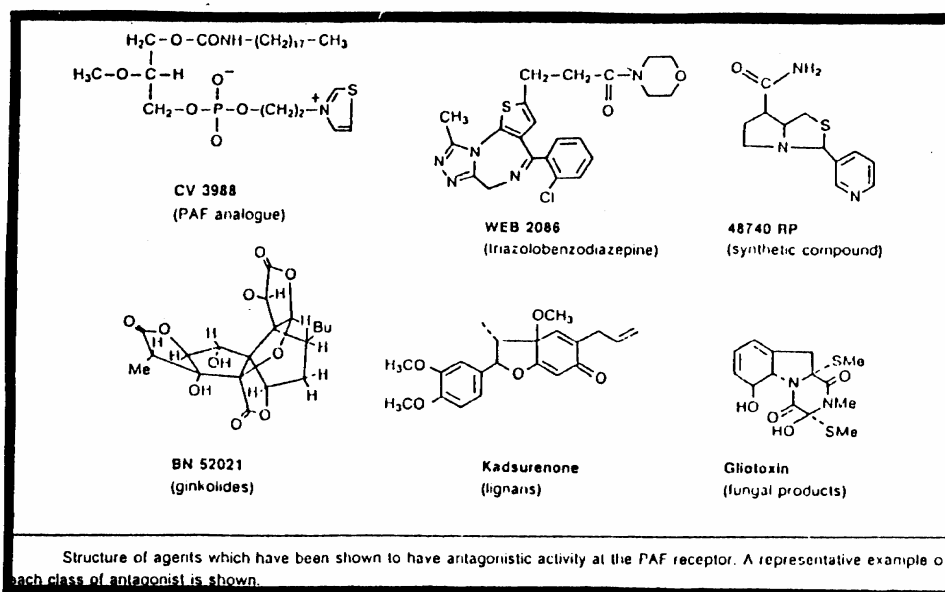
PAF یک گشاد کننده عروقی بسیار قوی می‌باشد. آنفوزیون مقادیر کم ترکیب در حیوانات آزمایشگاهی موجب کاهش فشار متوسط سرخرگی بصورت وابسته به دوز می‌گردد. (۵ و ۳) این اثر در ۲ فاز ظاهر می‌شود. در فاز اول کاهش فشار خون متوسط سرخرگی همراه با کاهش مقاومت کل عروق محیطی بصورت برگشت پذیر و در فاز دوم افت مداوم فشار سرخرگی علیرغم افزایش بارز مقاومت عروق محیطی دیده می‌شود (۳) آزمایشات نشان داده است اثرات وازودیلاتوری PAF مستقل از اثرات آن روی سیستم سمپاتیک یا متابولیت‌های اسید آراشیدونیک می‌باشد. آثار PAF روی گردش خون کرونر مخلوطی از

آثار مستقیم و غیر مستقیم می‌باشد. تجویز مقادیر کم PAF به درون کرونر از طریق آزادسازی یک فاکتور وازودیلاتور، مشتق از PAF موجب افزایش جریان خون کرونر می‌شود. با تجویز مقادیر بالاتر، پلاکت‌ها بهم چسبیده، ایجاد لخته می‌کنند و در ضمن TXA₂ نیز تشکیل می‌گردد که در مجموع موجب کاهش جریان خون کرونری می‌شود. (۶). PAF موجب کاهش برون ده قلبی نیز می‌شود (۳).
دستگاه تنفسی:

PAF موجب انقباض عضلات صاف راه‌های هوایی شده و بدین ترتیب ایجاد بروتکواسپاسم می‌نماید. (۶) علاوه بر این تجویز وریدی یا استنشاقی PAF موجب hyperreactivity حاد راه‌های هوایی می‌گردد که احتمالاً ناشی از اثرات PAF روی پلی مرفونوکلرها و افزایش مهاجرت ائوزینوفیل‌ها به شش‌ها می‌باشد. تجمع نوتروفیل‌ها در فضای خارج عروقی و اینفیلتراسیون سایر عناصر التهابی در شش‌ها از دیگر آثار PAF در دستگاه تنفسی است. نتایج حاصل از آزمایشات متعدد بیانگر آن است که پاسخ راه‌های هوایی به PAF تا حد زیادی وابسته به پلاکت‌ها می‌باشد و بنابراین بنظر می‌رسد تجویز سرم آنتی پلاکت یا تخلیه قلبی پلاکت‌ها بتواند از آثار PAF در برنش جلوگیری نماید. (۲ و ۱) اسپیرین قادر به مهار انقباض برنشال ناشی از PAF می‌باشد (۵). در شکل (۵) آثار تخریبی PAF روی اندوتلیوم راه‌های هوایی و نقش فسفولیپید در

کلسیم وارد سلول شده که نتیجه اش به هم چسبیدن پلاکت‌ها و آزاد شدن TXA₂ و سایر محتویات گرانولی پلاکت‌هاست (۶ و ۷). چنانکه قبلاً نیز گفته شد PAF در پلاکت‌ها رل‌اتوکرین

تحریک ریلیز و تشدید اثرات سیرمدی‌تورهای التهابی که موجب افزایش پاسخ‌دهی برنش می‌شوند و نیز آنتاگونیست‌های PAF در پیشگیری یا مهار این اثرات نشان داده شده است.



«شکل ۲»

پلاکت‌ها:

داشته و محرک تولید خود در این سلول‌هاست.

(۴)

عضلات صاف:

PAF بطور کلی عضلات صاف دستگاه گوارش، رحم و برنش را با دو مکانیسم مستقیم و غیر مستقیم منقبض می‌سازد. (۶)

پوست: PAF یک ازودیلاتور قوی در عروق پوست بوده و مقادیر بسیار ناچیز آن (در حد پیکو گرم) موجب افزایش نفوذپذیری عروق و اکستراوازاسیون پروتئین‌های پلاسما در پوست کوچک‌هندی شده است و بنظر می‌رسد این آثار با مکانیسمی مستقل از فعالیت پلاکت‌ها صورت

پلاکت‌های تحریک شده با آیونوفور A23187، ترومبین یا کلاژن می‌توانند PAF را ریلیز نمایند. از آنجا که نه تولید PAF و نه اثرات آن توسط آسپیرین و یا تخلیه‌کننده‌های ADP بلوک نمی‌شود، پیشنهاد شده است که PAF واسطه سومین راه بهم چسبیدن پلاکت‌هاست. بنظر می‌رسد PAF دارای یک خاصیت ذاتی برای فعال ساختن پلاکت‌های آسپیرینه شده و خالی از ADP می‌باشد (۵). رسپتورهای PAF در غشاء پلاکتی موجود و در اثر تداخل لیگند با جایگاه اتصال ویژه خود، مقادیر زیادی یون

پذیرد. این در حالی است که تجویز مقادیر بالای ترکیب موجب احیای پلاکت‌ها (recruitment) در محل تزریق می‌گردد. به دلیل افزایش مهاجرت سلول‌های پلی‌مرفونوکلتر به فضاهای خارج عروقی و اینفیلتراسیون سلول‌های مونونوکلتر بویژه ماکروفاژهای فعال شده، الگویی از التهاب سلولی نمایانده می‌شود. تصور می‌شود اشکالی از درماتیت‌های آتوپیک، کهیر و پسوریازیس با PAF ارتباط داشته باشند (۲).

سلول‌های اندوتلیال:

سلول‌های اندوتلیال تحت تأثیر تحریک مناسب مثل ترومبین، اینترلوکین I آنژیوتانسین II و آزوپرسین، قادر به آزادسازی PAF و پروستاگلین می‌باشند. (۵) PAF چنانچه گفته شد در داخل سلول‌های اندوتلیال انباشته و پس از تحریک سلول آزاد می‌گردد که این امر موجب ظهور پروتئین‌های خاص در سطح سلول و تسریع چسبیدن نوتروفیل‌ها به آن و در نهایت عبور نوتروفیل‌ها از مویرگ‌های اندوتلیال می‌شود (۶) PAF، ارگانیزاسیون مولکولی پروتئین‌های ساختمانی سلول اندوتلیال را که نفوذپذیری اندوتلیال را کنترل می‌کنند تغییر داده و به این ترتیب موجب گسترش آسیب سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۷)

دستگاه گوارش:

با استفاده از بافت‌های ایزوله در organ bath نشان داده شده است که بافت‌های مختلف دستگاه گوارش مستقیماً تحت تأثیر PAF

دچار اسپاسم می‌شوند. این اثر ممکن است بخشی نیز مربوط به ترکیبات اسپاسموژن آزاد شده از لکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سایر سلول‌های التهابی باشد که تحت تأثیر PAF واقع شده‌اند، مثل لوکوتریان‌ها، ترومبوکسان A_2 و سایر آمین‌های ذخیره‌ای. PAF In-vitro برای ایجاد اسپاسم حاد در عضلات صاف دستگاه گوارش کاربرد چندانی ندارد بلکه برای طولانی ساختن واکنش‌های التهابی بکار گرفته می‌شود. اخیراً ثابت شده است که تجویز خوراکی یا سیستمیک PAF ضایعات مشخصی در مخاط معده و روده کوچک ایجاد می‌نماید و به این ترتیب مدل تازه‌ای برای ایجاد زخم معده در آزمایشگاه فراهم می‌آید (۲). علاوه بر انقباض فوندوس، PAF قویترین ترکیب اولسروژن شناخته شده است. تجویز IV این ماده موجب ضایعات خونریزی دهنده مخاط معده شده که به زیر مخاط نیز گسترش می‌یابد (۶) بنظر می‌رسد تغلیظ خون، هیپوتانسیون و

فاکتور فعال کننده پلاکتی موجب انقباض عضلات صاف راه‌های هوایی شده و بدین ترتیب ایجاد برونکواسپاسم می‌نماید.

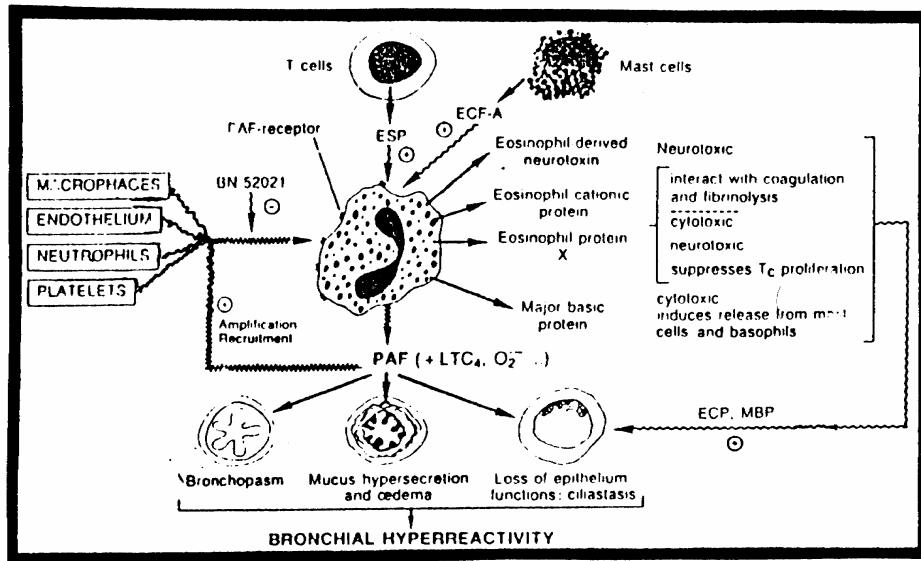
در نتیجه کاهش جریان خون مخاطی ناشی از PAF علت اساسی این ضایعه خاص پاتولوژیک باشد (۲).

کلیه:

در کلیه‌ها PAF موجب کاهش جریان خون کلیوی، (۲، ۳، ۶) کاهش

فیلتراسیون گلومرولی، کاهش دفع مایعات و الکترولیت‌ها و افزایش نفوذپذیری گلومرولی می‌شود. تزریق PAF به درون شریان کلیوی ممکن است منجر به تجمع گلومرولی پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها شده و پروتئینوری خفیفی ایجاد

پاتوبیولوژی PAF
برخلاف سایر ایکوزانوئیدها PAF توسط دسته خاصی از سلول‌ها سنتز می‌شود که این امر شرکت آن را در روندهای پاتولوژیک و فیزیولوژیک محدود می‌سازد. با این وجود بنظر



«شکل ۵»

میرسد PAF در پاتولوژی شوک‌های آنافیلاکتیک، آسم، شوک اندوتوکسیک، واکنش‌های رد پیوند، نفریت، آرتریت، پسوریازیس، سندرم دیسترس تنفسی حاد، بیماری‌های آلرژیک حاد، ترومبوز شریانی، التهاب حاد، زایمان زودرس و بسیاری از حالات پاتولوژیک دیگر دخالت نماید.

ترومبوز و اعمال پلاکت‌ها:

از آنجا که PAF توسط پلاکت‌ها سنتز و موجب بهم چسبیدن پلاکت‌ها می‌شود، قادر به ایجاد لخته و ترومبوز می‌باشد. مهارکننده‌های

نماید. در کلیه‌های ایزوله و کشت سلول‌های مزانشیال، PAF موجب افزایش تشکیل پروستاگلاندین‌ها و نیز انقباض سلول‌های مزانشیال شده است (۲).

تولیدمثل:

تخمک بارور شده پستانداران در طول مراحل اولیه تقسیم سلولی و قبل از لانه‌گزینی، مقادیر مشخصی از PAF تولید می‌نماید. ثابت شده است بین تولید PAF و لانه‌گزینی موفقیت آمیز رویان ارتباط مستقیمی وجود دارد (۲).

فسفولپياز A₂ مثل مپا کرین ، ترکیباتی مثل EDTA و برخی آنتاگونیست‌های PAF از قبیل BN 52021 , RP 48740 و kopsurenone موجب رفع یا پیشگیری از آمبولیزاسیون شده‌اند. آنتاگونیست‌های PAF موجب غیر فعال شدن جایگاه‌های اتصالی فیبرینوژن و از بین رفتن لخته می‌شود. (۵) این آنتاگونیست‌ها با آنکه در برخی مدل‌های حیوانی موجب طولانی شدن زمان خونروی و مانع تشکیل لخته شده‌اند، اما در اگرگاسیون ناشی از ترومبین موفق نبوده‌اند (۶) این ناتوانی در پلاکت‌های آسپیرینه و تهی از ADP انسان مشاهده شده است. این مشاهدات فرضیهٔ وساطت PAF را در سومین راه اگرگاسیون پلاکتی زیر سؤال برده است (۵).

التهاب حاد:

PAF توسط لکوسیت‌ها و ماست سل‌ها تولید شده و بسیاری از علائم و نشانه‌های التهاب مثل افزایش نفوذپذیری عروق، هیپر آلتزی، ادم، اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و ترومبوز را ایجاد می‌کند (۵ و ۶).

تزریق داخل جلدی PAF در انسان یک پاسخ التهابی ۲ فازی ایجاد می‌نماید. در فاز حاد تورم اندوتلیال و اینفیلتراسیون سلول‌های مونونوکلئرونوتروفیل‌ها دیده شده و با کمی تاخیر، لنفوسیت‌ها و هسیتوسیت‌ها در فاز دوم ظاهر می‌شوند. جزء تأخیری التهاب حاصل با تجویز همزمان کروموجلیکات سدیم مهار می‌شود این آثار التهابی PAF مشابه واسکولیت بوده و ممکن است در دگرانولاسیون بازوفیلیک

در لوپوس اریتماتوس سیستمیک و فعالیت سلول التهابی در پاسخ‌های ایمنی دخالت داشته باشد (۲).

آسم و آنافیلاکسی سیستمیک:

PAF به علت ایجاد برونکواسپاسم حاد، انسداد پایدار و طولانی مدت راه‌های هوایی توأم با التهاب و افزایش پاسخ‌دهی راه‌های هوایی که گاه تا ۷ روز طول می‌کشد، برای بیان تظاهرات آلرژیک آسم مناسب بوده و احتمالاً مدیاتور اصلی این واکنش‌ها به حساب می‌آید (۶ و ۲). پس شاید بتوان پیش‌بینی کرد که ترکیبات ضد آسم بتوانند آثار PAF را در راه‌های هوایی مهار نمایند. برونکواسپاسم ناشی از PAF توسط آگونیست‌های β_2 آدرنرژیک، کتوتیفن و تئوفیلین مهار شده است اما کروموجلیکات سدیم، کورتیکوسترئوئیدها و آنتاگونیست‌های PAF در این زمینه ناموفق بوده‌اند (۲ و ۱). PAF موجب ادم برنشال شده و ترشح موکوس را تحریک و خواص فیزیکی آن را تغییر می‌دهد (۶ و ۵). تجویز موضعی یا سیستمیک ترکیب موجب آسیب اپی‌تلیوم راه‌های هوایی می‌گردد. غلظت پلاسمایی PAF در شوک آنافیلاکتیک تجربی افزایش می‌یابد و تجویز PAF مجدداً بسیاری از علائم و سمپتوم‌های آن را آشکار می‌سازد. آنتاگونیست‌های PAF با آنکه انقباض برونشی ناشی از شوک معمولی را برطرف می‌سازند ولی تجویز آنها بر روی مدل‌های حیوانی آسم و التهاب نامید کننده بوده است. با این وجود به دلیل نقش بارز PAF در بروز این حالات

پاتولوژیک، لازم است آنتاگونیست‌های PAF در بیماران آسماتیک مورد ارزیابی قرار گیرند. (۱ و ۶)

رد پیوند:

PAF ممکن است در رد پیوند کلیه دخالت داشته باشد چرا که در طول Allograft بسیار شدید کلیه‌ها آزاد می‌شود. هم‌چنین در موش‌های صحرایی که آلوگرافت قلبی دریافت داشته‌اند درمان با آنتاگونیست، PAF، BN52021 به‌تثانی و یا توأم با آزاتیوپرین و سیکلوسپورین مشخصاً زمان رد پیوند را طولانی ساخته است (۵).

آنافیلاکسی قلبی:

در قلب‌هایی که تحت تأیید آنتی‌ژن قرار گرفته‌اند، PAF آزاد شده و اختلالاتی مشابه آنچه در آنافیلاکسی قلبی رخ می‌دهد، ایجاد می‌نماید. PAF موجب کاهش قدرت انقباض میوکارده و جریان خون کرونری در قلب مجزای خو کچه‌هندی شده که این اثر توسط

• تخمک‌بارور شده پستانداران در طول مراحل اولیه تقسیم سلولی و قبل از لانه‌گزینی، مقادیر مشخصی از فاکتور فعال‌کننده پلاکتی تولید می‌نماید.

آنتاگونیست‌های PAF بلوک می‌شود.

فیزیولوژی کلیه:

از این مورد در بخش‌های قلبی صحبت به میان آمده است. نکته تازه‌تر این است که در تحقیقات اخیر نشان داده شده است پیش‌درمانی

سگ بیهوش با PAF موجب حذف اثر ناتریوریتیک و دیورزناسی از (فاکتور ناتریوریتیک دهلیزی) ANF صناعی شده است، بعکس، آنتاگونیست‌ها PAF مثل BN52021 موجب تقویت اثر ANF و کاپتوپریل می‌شوند. اینکه آیا این آثار مربوط به مهار PAF می‌باشد یا اخیر هنوز معلوم نیست در مدل‌های نفروتوکسیک سرم نفریتسین در Rat و خرگوش گزارش شده است که آنتاگونیست‌های PAF پروتئینوری و نیز ضایعات هیستوپاتولوژیک را کاهش می‌دهند (۳).

بیماری‌های دستگاه گوارش:

از آنجا که ضایعات دستگاه گوارش ناشی از اندوتوکسین با برخی آنتاگونیست‌های PAF مثل BN 52021 مهار شده است و از طرفی تجویز اندوتوکسین موجب افزایش ریلیز PAF از ژژونوم موش‌های صحرایی گردیده است بنظر می‌رسد این فسفولیپید در ضایعات نکروتیک دستگاه گوارش ناشی از اندوتوکسین نقش داشته باشد. نقش آنتاگونیست‌های PAF در کاهش ضایعات گاستریک ناشی از اتانول و نیز ضایعات معدی ناشی از استرس در Rat حاکی از دخالت PAF در انتر و کولیت نکروزه، آسیب مخاطی معده و تشکیل مخاط ناشی از ایکوزانوییدها در موش‌های صحرایی تحت تأثیر اتانول و اولسر ناشی از استرس می‌باشد (۵).

التهابات پوستی:

افزایش میزان PAF در ضایعات پوست

پسوریاتیک و ایجاد التهاب سلولی ناشی از PAF، نشان می‌دهد که احتمالاً PAF در بروز پسوریازیس و در ماتیت‌های آتوپیک نقش داشته باشد (۲) در مبتلایان به cold

در قلب‌هایی که تحت تأثیر آنتی‌ژن قرار گرفته‌اند، فاکتور فعال‌کننده پلاکتی آزاد شده و اختلالاتی مشابه آنچه در آنافیلاکسی قلبی رخ می‌دهد ایجاد می‌نماید.

urticaria، ریلیزیک لیپید شبه PAF به داخل خون گزارش شده است. دو کسپین میزان این لیپید شبه PAF و نیز شدت کهیر را کاهش داده است (۵).

بیماری‌های شبکیه و قرینه:

PAF بطرق تجربی قادر به ایجاد انواع رتینوپاتی می‌باشد. BN 52021 و سایر آنتاگونیست‌های PAF بصورت وابسته به دوز این اثر را مهار نموده‌اند. این آنتاگونیست‌ها هم چنین کراتیت‌های ایمنی را آنتاگونیزه نموده و موجب ترمیم بافت قرینه شده‌اند و جالب‌تر آنکه این ترکیبات قادر به مهار افزایش برگشت‌پذیر فشار داخلی کره چشم در سوختگی‌های ناشی از اشعه لیزر می‌شوند (۵).

بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی:

از آنجا که تریازولوبنژودیاژپین‌هایی مثل آلپرازولام و تریازولام و برخی از بنژودیاژپین‌ها اثرات PAF را بلوک می‌نمایند بنظر می‌رسد PAF رل مهمی در CNS داشته باشد. PAF در مغز بالغ ممکن است در واکنش‌های

سلول‌ها بر یکدیگر نقش داشته باشد. در مبتلایان به سندرم Zellweger که یک اختلال ژنتیکی همراه با فقدان آنزیم‌های مسئول سنتز اتروفسفولیپیدهاست، اختلال عملکرد نرونی دیده شده است. PAF به دلیل افزایش یون کلسیم داخل سلولی ممکن است برای سلول‌های عصبی سیتوتوکسیک بوده و احتمالاً یکی از فاکتورهای مسئول در تخریب برگشت‌ناپذیر نرون‌ها همراه با آسیب طناب نخاعی، تروما یا شوک باشد. هم‌چنین گزارش شده است که PAF ممکن است در توسعه حملات پانیک نقش داشته باشد و آلپرازولام شاید به علت خاصیت آنتاگونیستی PAF در درمان این حملات مفید واقع می‌شود (۵)

حاملگی و لانه‌گزینی تخمک:

PAF در مایع آمنیوتیک انسان وجود داشته و آنزیم‌های مسئول متابولیسم آن در آمیون یافت شده‌اند. در رویان پستانداران، در طول ۶ ساعت اول پس از باروری PAF تولید می‌شود و ممکن است اولین پیام فیزیولوژیک ارسالی از رویان برای تشخیص بارداری باشد. این ماده در اوولاسیون و زایمان نیز دخالت می‌کند. در حیوانات آزمایشگاهی یکی از آنتاگونیست‌های PAF بنام ginkgolide از پاره شدن فولیکول جلوگیری نموده است، تجویز PAF موجب احیا و اصلاح اوولاسیون می‌شود. به دلیل رل این ترکیب در لانه‌گزینی موفقیت آمیز، ممکن است آنتاگونیست‌های PAF بعنوان ترکیبات قوی ضد بارداری یا کنتراستیتیوهای موضعی عمل

نمایند. (۵ و ۶) پس از شروع مرحله - زایمان، PAF در مایع آمنیوتیک یافت شده و با چندین مکانیسم به عمل زایمان کمک می کند. این ترکیب مستقیماً میومترיום را منقبض و با تسریع ریلیز PGE2 و PAF بیشتر، از سلول های آمینیون بطور غیر مستقیم موجب تسریع انقباضات رحم می گردد. با به تعویق افتادن زایمان توسط آنتاگونیست های PAF، اهمیت این ترکیب در زایمان روشن شده است. نکته جالب آنکه بنظر می رسد منشأ PAF مایع آمنیوتیک از شش های جنینی باشد و این شاید وجود پل ارتباطی بین تکامل جنین و شروع زایمان را نشان دهد. (۶)

شیمی درمانی سرطان:

آنالوگ های فسفولیپیدی PAF بویژه الکیل لیزو فسفولیپیدها (ALP) دیدگاه جدیدی در شیمی درمانی سرطان بحساب می آیند. این ترکیبات سلول های سرطانی را تشخیص داده و دارای خاصیت سیتوتوکسیک مستقیم هستند. برخلاف اغلب ترکیبات ضدسرطان بنظر نمی رسد این ترکیبات روی عملکرد و سنتز DNA اثر مستقیم داشته باشند و ضمناً خاصیت موتاژنی هم ندارند. آنالوگ متوکسی PAF یکی از قویترین ALP ها است که از برداشت مواد مغذی ضروری توسط سلول سرطانی جلوگیری می نماید. تحقیق بر روی جنبه های مختلف این شاخه جدید تحقیقی ادامه دارد (۵).

سیروز تجربی:

بنظر می رسد PAF مسئول ضایعات با

سیروز تجربی ناشی از تتراکلرور کربن در حیوانات آزمایشگاهی باشد. آنتاگونیست های PAF در مهار این ضایعات موفق بوده اند (۵). اثرات PAF بر روی سیستم های مختلف بدن و نقش آن در پاتوژنز بیماری ها بسیار گسترده تر از اشارات مختصری است که در مقاله حاضر آمده است. با این وجود علیرغم شناخت این گستره، بنظر می رسد هنوز نکات مبهم بسیاری در مورد PAF وجود دارد که طبیعتاً تحقیق و بررسی های بیشتر محققین، به روشن شدن آن کمک خواهد نمود.

ماخذ:

1. Fchung K.: PAF Antagonists, Therapeutics Role in Asthma. Drugs 35, 93-105, 1988.
2. Morely, G.: Platelet activating Factor. Text book of immunopharmacology, 2th edition, London, Blackwell, pp 186-195, 1989.
3. Deltef, S. and Neuwirth, R.: Platelet activating factor and the kidney, Am. j. physiol 251, F1-F11, 1986.
4. Synder, F.: Biochenistry of PAF. A unique class of biologically active phospholipids (42839), The society for Experimental Biology and medicine, 190: 125-135, 1989.
5. Touqut, L.: perspectives in PAF research. Pharmacological reviews, 39: 98-133, 1989.
6. Campbell, W. B.: Lipid-Derived Autacoids: Platelet-Activating Factor; Gilman Goodman, A. et al, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eith edition, New York, pergamon press, pp 611-616, 1990.