

Endothelial Nitric Oxide Synthase



MINATOYLOOR  
**HYPOXI RELIEF**  
Premix



# HYPOXI RELIEF PREMIX

پريميكس درماني هايپوكسي رليف

## سندروم (Syndrome) يا نشانگان:

سندروم در ديکشنري پزشکی دورلند، به صورت «آمیزه‌ای از علائم و نشانه‌ها که ماکي از افتلالی فاص است» تعريف شده است. نشانگان فشار فون ریوی که تمت عنوان «نشانگان آسیت» یا «آب آوردگی شکم» نیز شناخته می‌شود، با عدم تعادل بین نرف برون‌ده قلبی و ظرفیت آناتومیکی عروق ریوی برای پاسفگویی به افزایش جریان فون و همپنین انقباض عروق ریوی مرتبط است. علائم بالینی فشار فون سرفرگ ریوی یا آسیت متعدد بوده و نتیجه نهایی، پیشرفت علائم پاتوفیزیولوژیکی است که با افزایش فشار فون در گردش فون سرفرگ ریوی آغاز می‌شود.

### افزایش امتیاجات متابولیکی

(در نتیجه تنش سرمایي، کاهش فشار نسبی اکسیژن هوا و ...)

افزایش تقاضای اکسیژن

افزایش برون‌ده قلبی

اتساع و نارسایی قلب

تراوش مایع از کبد به مموطه شکمی

علائم کلینکی آسیت



- هایپوکسی ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد در بدن و به طور کلی هر گونه عاملی که همزمان با افزایش نیاز اکسیژن پرنده، موجب کاهش غلظت اکسیژن مویری شود.

عوامل مرتبط با افزایش فشار خون سرفرگ ریوی (که به صورت افزایش برون‌ده قلبی بروز می‌کند) به چند دسته تقسیم می‌شوند:

### ۱- نرف متابولیسم:

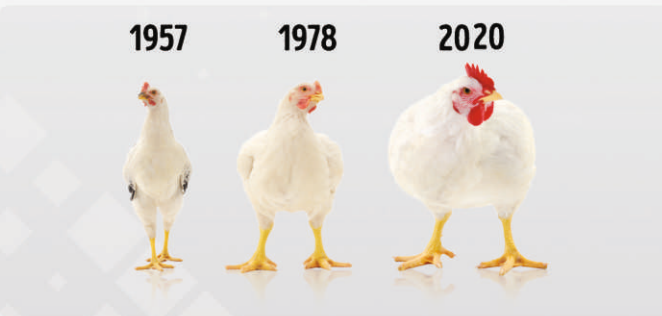
### ۳- انقباض عروق ریوی و انسداد عروق:

از لحاظ آناتومیکی وزن بدن (که در جوجه‌های گوشتی طی ۶ هفته به بیش از ۷۵ برابر می‌رسد) با افزایش ظرفیت عملکردی قلب و ریه متناسب نیست. با افزایش نرف متابولیسم پایه، نیاز اکسیژن در سطح بافت‌های بدن افزایش یافته و بنابراین نرف برون‌ده قلبی نیز افزایش می‌یابد. مساسیت ژنتیکی برفی سوبیه‌ها نسبت به نشانگان آسیت که ناشی از انتفاب ژنتیکی شدید در جهت افزایش وزن ماهیچه سینه است، می‌تواند با این عامل مرتبط باشد.

- ظرفیت عروق ریوی:  
تأثیر ظرفیت عروق ریوی بر روند بیماری‌ریزی فشار خون ریوی، به واسطه فاکتورهای مرتبط با عملکرد و ویژگی‌های آناتومیکی عروق ریوی که شامل تعداد کل و حجم عروق ریوی، و میزان انقباض عروق ریوی در برابر جریان خون می‌باشد، قابل توضیح است.

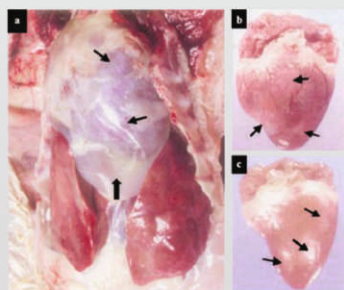
مجموع کل خون پمپاژ شده توسط بطن چپ در هر دقیقه تحت عنوان برون‌ده قلبی شناخته می‌شود و به طور متوسط ۲۰۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر دقیقه است. بالا رفتن تعداد و شدت ضربان قلب اگرچه در کوتاه مدت یک ساز و کار جبرانی جهت پاسخ به افزایش نیاز اکسیژن محسوب می‌شود، اما در صورت تداوم آن به علت هجوم ناگهانی و بیش از حد خون به طرف ریه‌ها موجب تشدید فشار خون سرفرگ ریوی شده و بروز علائم بالینی آسیت را به دنبال خواهد داشت.

- مقاومت دیواره عروق ریوی:  
روند بیماری‌ریزی فشار خون ریوی با افزایش مقاومت سرفرگ‌های ریوی در برابر افزایش نرف برون‌ده قلبی آغاز می‌شود. ظرفیت ناکافی و انقباض دیواره عروق ریوی جوجه‌های گوشتی برای پاسخگویی به نرف برون‌ده قلبی بالا (که ناشی از کمبود اکسیژن در نتیجه افزایش میزان متابولیسم پایه بدن جهت حمایت سرعت بالای رشد است) موجب افزایش فشار خون در این عروق می‌شود. همچنین بطن راست قلب، به دلیل افزایش حجم و جریان خون فرومی به سمت ریه‌ها دچار پرکاری و هایپرتروفی می‌شود (تصویر ۱). علائم بالینی این حالت، در نوار الکتروکاردیوگرام پرندگان درگیر به صورت کاهش دامنه موج R و افزایش دامنه موج S قابل مشاهده است (تصویر ۲).



### ۲- هایپوکسی (کاهش اکسیژن خون):

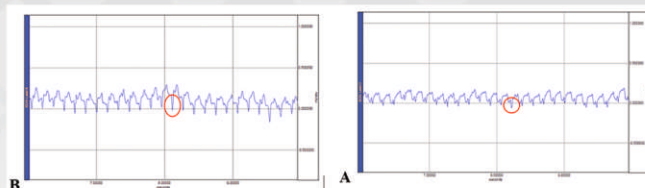
عوامل مرتبط با هایپوکسی به چند دسته تقسیم می‌گردد:  
- پرورش در ارتفاع (فشار پایین اکسیژن)  
- هایپوکسی ناشی از عفونت‌های تنفسی  
- هایپوکسی ناشی از تهویه نامناسب و بالا بودن آلودگی هوای آشیانه (گرد و غبار و آمونیاک)



تصویر ۱- تجمع مایع در آبشامه قلب (a)، هایپرتروفی بطن راست و قلب گرد (b و c)



این گلبول‌های قرمز نابالغ بوده و علیرغم افزایش هماتوکریت و غلظت خون، قادر به جبران شرایط هایپوکسی و افزایش اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها نیستند.



تصویر ۲- الکتروکاردیوگرام موج‌های گوشتی سالم (A) و موج‌های گوشتی درگیر آسیت (B) که به شکل افزایش دامنه موج S در تصویر B مشاهده می‌شود (موج S در هر دو تصویر با دایره مشخص شده است).

- **تضخیر سافتار (ریمدلینگ) و عضلانی شدن دیواره عروق ریوی:**  
با افزایش فشار وارده بر دیواره مویرگ‌ها، ترشح فاکتورهای التهابی و پیش‌التهابی، عروق ریوی دچار ریمدلینگ (Remodeling) می‌شوند که در ابتدا با هایپرتروفی و هایپرپلازی لایه ماهیچه صاف آتریول‌های کوچک آغاز می‌گردد. تکثیر نامنظم سلول‌های اندوتلیال عروقی منجر به انسداد کامل سرفرگ‌های ریوی می‌شود که در نهایت افزایش فشار خون در این نوامی و افزایش انقباض عروق را به همراه دارد. در این زمان، علائم کلینیکی فشار خون ریوی به صورت ترشح مایع در آبشامه قلب و کبد (مموطه شکمی)، هایپرتروفی بطن راست قلب، تملیل فیبرهای عضلانی قلب، آتروفی هپاتوسیت‌های کبد، تجمع صفرا، هایپوکسی و فیبروز بافتی بروز کرده و در نهایت منجر به مرگ پرنده می‌شود (تصویر ۳).

گلبول‌های قرمزی که به واسطه فشار بالای خون، از عروق ریوی عبور می‌کنند، فرصت تبادل گازی نداشته و در نهایت غلظت پایین اکسیژن خون و بافت منجر به وقوع هایپوکسی در سطح بافت‌های بدن و شروع علائم کلینیکی فشار خون ریوی می‌شود. بنابراین مسلم است که در تمامی حالات بیماری، عامل اصلی بروز علائم کلینیکی، افزایش برون ده قلبی (در پاسخ به افزایش نیاز اکسیژن) نیست، بلکه نتایج مطالعات نشان داده است، آنچه موجب افزایش مساسیت نسبت به فشار خون ریوی می‌شود، افزایش مقاومت عروق ریوی و افزایش فشار خون در این عروق است.



تصویر ۳- علائم کالبدگشایی سندروم فشار خون ریوی در موج‌های گوشتی، تجمع مایع در آبشامه قلب و کبد

#### - ویسکوزیته خون:

عامل اصلی مقاومت عروقی، ویسکوزیته خون است که یک معیار بیوفیزیکی از نیروی اصطکاک در برابر دیواره عروق است. هر چقدر هماتوکریت بالاتر باشد، خون غلیظ‌تر و چسبناک‌تر شده و ویسکوزیته آن افزایش می‌یابد. از آنجا که مویرگ‌های پرندگان کوچک‌اند و انعطاف‌پذیری اندکی دارند، افزایش ویسکوزیته خون یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد فشار خون سرفرگ ریوی در موج‌های گوشتی است. علاوه بر این چون گلبول‌های قرمز پرندگان، دارای هسته بزرگ هستند، توانایی تضخیر شکل (Deformability) پندانی ندارند، این عامل نیز زمینه فشار خون ریوی را فراهم می‌کند. پلی‌سایتمی، افزایش هموگلوبین و پلی‌سایتمی در پاسخ به شرایط هایپوکسی نیز منجر به افزایش ویسکوزیته خون می‌شوند. بدین صورت که با کاهش اکسیژن‌رسانی، هورمون اریتروپوئیتین از غدد فوق کلیوی ترشح شده و با اثر بر مغز استفوان منجر به افزایش تولید گلبول‌های قرمز خون می‌شود.



## راهکارهای پیشگیری و درمان:

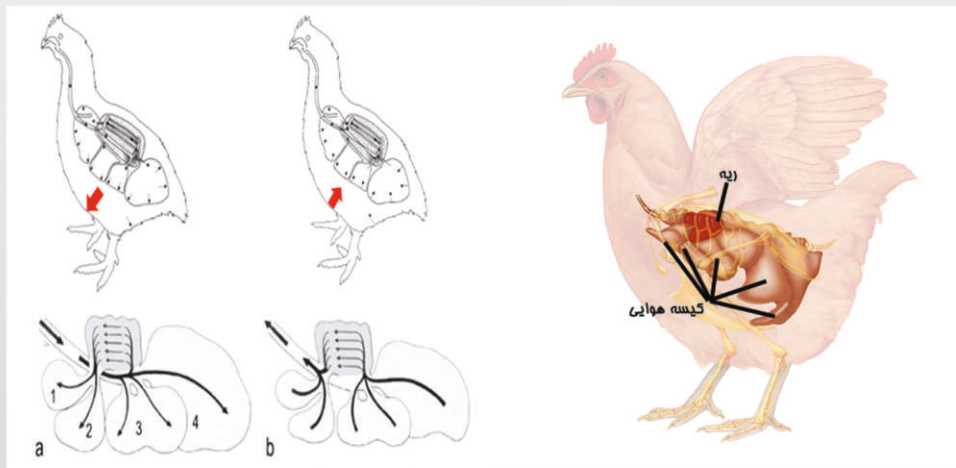
به لحاظ نظری داروهایی که ویسکوزیته فون، مقاومت و انقباض عروقی و تولید فاکتورهای التهابی را کنترل می‌کنند، می‌توانند در کاهش وقوع فشار فون سرفرگ ریوی در جوجه‌های گوشتی نقش داشته باشند. این فاکتورها با تسهیل گردش فون و ممانعت از انسداد و انقباض عروق، در واقع روند بیماری‌ریزی را در سطح عروق متوقف می‌کنند.

### پریمیکس هایپوکسی رلیف

پریمیکس هایپوکسی رلیف با هدف مهار سازوکارهایی که منجر به وقوع هایپوکسی، انقباض و مقاومت دیواره عروقی می‌شود، طراحی گردیده است.

مطالعات متعددی در زمینه پیشگیری از فشار فون سرفرگ ریوی در جوجه‌های گوشتی انجام شده است. با این وجود، به نظر می‌رسد برخی از این راهکارها واجد محدودیت‌های ویژه هستند.

اعمال محدودیت تغذیه‌ای شدید به علت احتمال کاهش وزن پایان دوره، تنها تمت موارد فاص و در کوتاه‌مدت موثر است. به علاوه در مضمور عوامل تنش‌زا یا در مناطق مرتفع و در مضمور سایر عوامل مستعد کننده، نمی‌تواند راهکار قطعی و موثر به شمار آید. استفاده از جیره‌های رقیق شده به لحاظ ویژگی‌های آناتومیکی بدن پرنده توصیه نمی‌گردد. پرندگان فاقد اندامی به نام دیافراگم هستند و ریه‌های پرنده در فضای بین دنده‌ها مضمور شده‌اند، بنابراین عمل دم و بازدم و ایجاد فشار منفی در ریه پرندگان به وسیله کیسه‌های هوایی پشتیبانی می‌شود (تصویر ۴). با توجه به اینکه جهت حرکت هوا در کیسه‌های هوایی، یک طرفه است، رقیق‌سازی فوراکی (که منجر به افزایش مصرف فوراکی می‌شود) عملکرد مکانیکی کیسه‌های هوایی شکمی را محدود نموده و با کاهش امکان تبادل ریوی، زمینه‌ساز هایپوکسی و کاهش بازدهی تنفسی می‌شود.



تصویر ۴- محل قرار گیری کیسه‌های هوایی در مفرد شکمی پرندگان (A) و الگوی جریان هوا در پارابرونش‌های پالئوپولمونیک در ریه پرندگان هنگام دم (a) و بازدم (b)



## مکانیسم اثر هایپوکسی رلیف:

- محافظت از اندوتلیال عروق و ممانعت از ریمدلینگ: استفاده از ترکیبات ضد التهاب که ضمن مفظ سافتار دیواره اندوتلیال عروق و ممانعت از فیبروزه شدن عروق، از تولید فاکتورهای التهابی و پیش‌التهابی از جمله HMGB1 (یک سایتوکین پیش‌التهابی که منجر به ریمدلینگ عروقی و آنژیوژنز یا تولید عروق فونی جدید از عروق فونی موجود می‌شود) جلوگیری می‌کند.

استفاده از ترکیباتی که با اثرات سینرژتیک خود ضمن حمایت از نرف رشد جوجه‌های گوشتی و با در نظر گرفتن ظرفیت عروقی، از ایجاد پرفشاری در عروق ریوی از طریق مکانیسم‌های زیر ممانعت می‌کنند:

### کاهش ویسکوزیته فون:

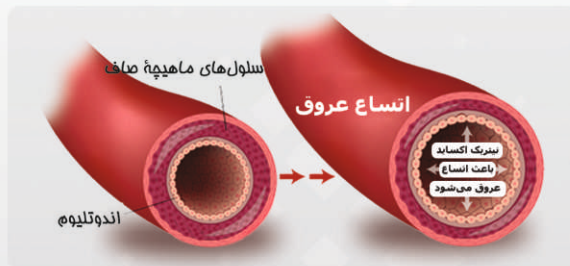
استفاده از ترکیبات رقیق‌کننده فون از بروز فشار فون ناشی از افزایش ویسکوزیته پیشگیری می‌کند. این ترکیبات ضمن اثرگذاری بر هماتوکریت، موجب کاهش تولید ۵-هیدروکسی تریپتامین (HT1B-5) و سایتوکین‌های التهابی (از جمله ترومباکسان) می‌شوند که همه این عوامل در پیشرفت نشانگان آسیت موثر هستند.

ممانعت از تولید رادیکال‌های آزاد و هایپوکسی با توجه به نقش تنش‌ها در افزایش ترشح کورتیکوسترونها و به تبع آن تشدید بیماری‌های قلبی ریوی در پرند، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها جهت مذب رادیکال‌های آزاد که هم به طور سیستمیک و هم به طور موضعی منجر به ایجاد تنش در بدن جوجه‌های گوشتی می‌شود، موثر است.

### ممانعت از انقباض عروق ریوی:

- استفاده از پیش‌سازهای نیتریک اکساید (NO) مضور ترکیبات پیش‌ساز نیتریک اکساید (عامل گشاد کننده عروق یا Vasodilator) در کاهش فشار داخلی عروق و انقباض عروقی موثر است.

تغییر سافتار (ریمدلینگ) و آسیب اندوتلیوم عروق آن به «نوار چسب» تبدیل می‌کند، به گونه‌ای که گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها به آن می‌چسبند و زمینه انسداد عروق و افزایش فشار فون فراهم می‌شود.



لایه اندوتلیوم سالم مشابه «تفلون» عمل می‌کند. یک سطح صاف و نچسب که امکان افزایش سرعت و حجم فون در عروق را فراهم می‌کند.

## پرمیکس هایپوکسی رلیف





# HYPOXI RELIEF PREMIX

## پرمیکس درمانی هایپوکسی رلیف

ترکیبات معادل یک کیلوگرم پرمیکس درمانی هایپوکسی رلیف\*

هایپوکسی رلیف	واحد	نوع ماده موثره	ترکیبات
۴۰۰۰۰۰	میلی گرم	ال آرژنین	ترکیبات پیش ساز نیتریک اکساید
۴۹۵	میلی گرم	نیکریت	
۱۰۰۰	میلی گرم	استیل سالیسیلیک اسید	ترکیبات رقیق کننده فون
۴۰۰۰۰	میلی گرم	گلیسریریزیک اسید	ترکیبات ضد التهاب و محافظت کننده اندوتلیال عروق
۸۰۰۰۰	میلی گرم	گلیسریریزین تام	
۱۰۰	واحد بین المللی	آلفا توکوفرول استات	آنتی اکسیدان بیولوژیک
۷/۶	%	کلسیم	کریر
۱۰/۳	%	پروتئین (از منبع پپتید فعال گیاهی)	

\*مایه ترکیبات گشاد کننده عروق، کاهنده فشار فون و محافظ اندوتلیوم عروق  
 مقدار مصرف جهت پیشگیری: یک کیلوگرم در هر تن فورا  
 مقدار مصرف جهت درمان: ۲/۵ کیلوگرم در هر تن فورا  
 زمان قطع مصرف دارو: یک روز قبل از کشتار

### منابع علمی

- ۱- مجتبی زاغری و فریبرز فوامعلی. "ناهنجاری های متابولیکی رایج پرندهگان." : مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۹۴.
- 2- Baliga et al., 2012. Dietary nitrate ameliorates pulmonary hypertension: cytoprotective role for endothelial nitric oxide synthase and xanthine oxidoreductase. Circulation. 12:125 (23) :2922-32.
- 3- Lan et al., 2011. Aspirin attenuates pulmonary arterial hypertension in rats by reducing plasma 5-hydroxytryptamine level. Cell Bioch. Biop. 61(1):23-31.
- 4- Robbins et al., 2006. A study of aspirin and clopidogrel in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 27: 578-584.
- 5- Tan et al., 2005. L-Arginine inhibiting pulmonary vascular remodelling is associated with promotion of apoptosis in pulmonary arterioles smooth muscle cells in broilers. Res. Vet. Sci. 79:203-209.
- 6- Yamashita et al., 2017. Glycyrrhizin Ameliorates Fibrosis, Vasculopathy, and Inflammation in Animal Models of Systemic Sclerosis. J. Invest. Dermat. 137: 631e640.
- 7- Yang et al., 2014. Glycyrrhizin, inhibitor of high mobility group box-1, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling in rats. Respiratory Research.15:148.
- 8- Zhang et al, 2017. Synergistic protection of Schizandrin B and Glycyrrhizic acid against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting TGF-β1/Smad2 pathways and overexpression of NOX4. Intern. Immunophar. 48:67-75.
- 9- Zhang et al., 2019. Protective Effects of 18b-Glycyrrhetic Acid on Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. Front. Pharmacol. 10:13.



آدرس دفتر مرکزی: تهران، میدان توجید  
خیابان نصرت غربی، روبروی تقاطع خوش  
پلاک ۱۰۷ شماره تماس: ۱۵-۱۲۰۰۱۰۰۶۵۰



شهرک صنعتی اشتهارد، بلوا غزالی غربی  
خیابان لادن دوم، قطعه ۳۴۹۸۸  
شماره تماس: ۰۲۶۳۷۷۷۹۳۸۶  
کدپستی: ۱۴۵۷۶۷۶۵۷۱  
سایت: [www.minatoyoor.com](http://www.minatoyoor.com)