

تأثیر رانیتیدین در جلوگیری از تحریک تراوش ایجاد شده با پنتاگاسترین در شیردان گوسفند

• خداداد مستغنی، عضو هیات علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز
• خلیل بدیعی، عضو هیات علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز و • غلامعلی کجوری، عضو هیات علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهرکرد
تاریخ دریافت: آذرماه ۱۳۷۸ تاریخ پذیرش: بهمن ماه ۱۳۷۹

یافته‌های بدست آمده از بررسی بر روی معده رابه شیردان نیز نسبت دهند. ولی آشکار است که محتویات وارده به شیردان در مقایسه با تک معده‌ایها تا اندازه‌ای ترکیبی یکنواخت داشته و نمی‌تواند اثر تحریکی همانندی را با تک معده‌ای‌ها داشته باشد و پر واضح است که واکنش متفاوتی را نیز می‌توان انتظار داشت. سیستم نقش ارزنده‌ای در تنظیم تراوش معده با اثر بر روی گیرنده‌های H₂ بر یاخته‌های جدار معده دارد. به منظور جلوگیری از اثر این هورمون، استفاده از داروهای مهار کننده گیرنده H₂ پیشنهاد شده است. گزارشهای متعددی راجع به اثر رانیتیدین (مهار کننده گیرنده H₂) بر تراوشهای معده انسان و حیوانات تک معده‌ای وجود دارد (۴، ۶، ۸) با توجه به فقدان گزارش در مورد اثرات متقابل فیزیوفارماکولوژیک گاسترین (محرک تراوش معده) و رانیتیدین در نشخوارکنندگان، تأثیر رانیتیدین در جلوگیری از تحریک تراوش ایجاد شده با پنتا گاسترین در شیردان گوسفند مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش کار

در این بررسی از ۱۰ راس گوسفند تقریباً هم سن (۲ تا ۳ سال) از نژاد آمیخته ایرانی استفاده شد. از تمامی گوسفندان به مدت دو هفته آزمایشات کلینیکی و پاراکلینیکی به عمل آمد و پس از خوراندن داروی ضد انگلی در دو نوبت به فاصله ۱۵ روز اقدام به آزمایش انگل شناسی گردید. پس از حصول اطمینان از سلامت کامل هر یک از گوسفندان براساس روش توضیح داده شده بوسیله مستغنی و Howard (۷) اقدام به ایجاد کیسه معدی در قسمت میانی شیردان گردید. مراقبتهای پس از جراحی به عمل آمده و روزانه حیوان مورد معاینه کلینیکی و پاراکلینیکی قرار گرفت و پس از طبیعی شدن وضع تغذیه، به مدت سه روز متوالی، پس از تزریق ۲ میلی لیتر آب مقطر به صورت عضلانی (به عنوان کنترل)، اقدام به اخذ نمونه از کیسه معدی و اندازه گیری میزان حجم pH، اسیدیته تام، غلظت پپسین، پتاسیم، کلرور سدیم در ساعت صفر (نیم ساعت پس از غذا خوردن) و ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵ ساعت پس از آن گردید. پس از اخذ نمونه‌ها در حالت کنترل، رانیتیدین در آزمایشهای جداگانه به میزان ۱/۵ و ۳ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی در زمان صفر تجویز شد و در هر آزمایش، سی دقیقه بعد پنتاگاسترین

✓ Pajouhesh & Sazandegi, No 51 PP:100-101

Effect of ranitidine on prevention of pentagastrin stimulated abomasal fundic secretion in sheep

By: Mostaghni K. & Badiei K., Department of large animal, internal medicine, Shiraz university, Shiraz, Iran, Kojouri G., Department of internal medicine, Shahrkord university, Shahrkord, Iran

The efficacy of ranitidine for inhibition of stimulated gastric secretion was evaluated in ten healthy sheep. An abomasal fundic pouch was made under thiopental sodium anaesthesia described by Mostaghni and Howard in each animal. Hay and water was provided ad lib. Control gastric juice samples were collected following administration of distilled water (2ml, IM) at different times (0.5, 1, 1.5, 2 and 2.5 hours). Ranitidine (1.5 and 3 mg/kg, IM) was administered at time zero and 30 minutes after pentagastrin (4µg/kg, SC) was administered. Gastric juice samples were obtained every 30 minutes for 2.5 hours following the first injection. It was shown that ranitidine effectively reduces volume, total acidity, K and chloride concentrations and increases pH and Na concentration of gastric juice 30 minutes before pentagastrin stimulated secretion in clinically normal fed sheep ($p < 0.05$). Furthermore there were no significant changes in pepsin concentration (mg Tyrosine/24h.) during the experiment ($p > 0.05$).

Key words: Ranitidine, Pentagastrin, Abomasum, Sheep

فرابند تراوش معده بوسیله دو سازه مهم عصبی و هورمونی انجام می‌پذیرد. از آنجایی که ساختمان بافت‌شناسی شیردان نشخوارکنندگان شباهت زیادی به معده تک معده‌ایها دارد، سبب شده است که بیشتر

چکیده

تأثیر داروی رانیتیدین در جلوگیری از تحریک تراوش شیردان با پنتاگاسترین در ۱۰ راس گوسفند بالغ، نژاد مخلوط ایرانی مورد ارزیابی قرار گرفت. کیسه شیردانی تحت بیهوشی عمومی با استفاده از داروی تیوپنتال به روش بیان شده مستغنی و هاوارد ایجاد گردید و آب و علوفه به طور آزاد در اختیار حیوانات قرار داده شد. نمونه‌های کنترلی مایعات شیردانی متعاقب تجویز ۲ میلی لیتر آب مقطر در زمانهای مختلف (۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵ ساعت) گرفته شد. رانیتیدین به میزان ۱/۵ و ۳ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در زمان صفر تجویز شد و ۳۰ دقیقه بعد پنتاگاسترین به میزان ۴ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی تزریق گردید. نمونه مایعات شیردانی هر ۳۰ دقیقه به مدت ۲/۵ ساعت در پی تجویز داروی رانیتیدین جمع‌آوری شد. نتایج نشان داد که داروی رانیتیدین به صورت موثری حجم، اسیدیته تام و غلظت پتاسیم و کلر را کاهش می‌دهد، در حالی که pH و غلظت سدیم افزایش معنی داری را در پی تحریک تراوش شیردان با پنتاگاسترین نشان داد ($p < 0.05$). غلظت پپسین (mg Tyrosine/24h) تغییرات معنی داری را در این آزمایشات نشان نداد ($p > 0.05$).
کلمات کلیدی: رانیتیدین، پنتاگاسترین، شیردان، گوسفند

مقدمه

گزارشهای زیادی در مورد چگونگی کنترل ترکیب و تراوشهای معده در پستانداران تک معده‌ای، انسان و سگ وجود دارد و به طور کلی نشان داده شده که تنظیم

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار ترکیبات مختلف تراوشی، پس از تزریق پنتاگاسترین (۴μg/kg.S.C.) در شیردان مهار شده با رانیتیدین دوز اول (۱/۵mg/kg I.M.)

ساعت	حجم (ml.)	pH	اسیدیته تام (mmol/L)	پپسین (mg Tyrosine/24h.)	K+ (mequiv./L.)	Cl- (mequiv./L.)	Na+ (mequiv./L.)
۰.۵	۳۶/۰۴±۴/۸۱	۱/۶۰±۰/۱۰	۱۱۷/۰۰±۴/۱۰	۳۱۹/۶۰±۹/۹۹	۵/۷۸±۰/۲۵	۱۲۲/۲۰±۵/۳۱	۱۳۹/۰۰±۴/۳۵
۱	*۱۵/۹۶±۲/۲۲	۱/۷۸±۰/۱۲	*۱۰۳/۵۰±۶/۲۷	۳۱۰/۴۰±۱۲/۱۳	*۵/۲۲±۰/۱۰	۱۱۵/۴۰±۵/۷۶	۱۴۲/۲۰±۴/۰۸
۱/۵	*۶/۳۴±۱/۶۰	*۲/۲۸±۰/۲۶	*۶۶/۰۰±۶/۲۷	۳۰۰/۰۰±۱۲/۰۱	*۴/۶۲±۰/۳۲	۱۱۱/۶۰±۱۰/۵۰	*۱۴۹/۳۲±۵/۱۶
۲	*۸/۱۴±۱/۱۴	*۴/۶۴±۰/۲۷	*۲۵/۵۰±۴/۱۰	۳۰۱/۰۲±۱۳/۸۷	*۴/۷۶±۰/۳۱	*۱۰۷/۶۰±۱۲/۸۷	*۱۴۹/۴۰±۴/۳۲
۲/۵	*۱۵/۴۰±۲/۹۶	*۵/۹۶±۰/۳۰	*۱۳/۵۰±۳/۳۵	*۲۸۴/۲۰±۳۰/۵۵	*۴/۸۸±۰/۲۳	*۱۰۶/۴۰±۱۲/۹۱	*۱۴۹/۳۰±۲/۹۶
۳	*۱۰/۹۸±۱/۱۹	*۶/۷۲±۰/۲۴	*۶/۷۴±۱/۶۹	*۲۹۵/۴۰±۹/۷۸	*۴/۸۴±۰/۳۲	*۱۰۴/۶۰±۱۱/۳۲	*۱۵۰/۴۰±۴/۸۲

* تغییرات نسبت به ساعت صفر معنی دار می باشد (p<۰/۰۵). ** زمان تزریق رانیتیدین با دوز اول *** زمان تزریق پنتاگاسترین

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار ترکیبات مختلف تراوشی، پس از تزریق پنتاگاسترین (۴μg/kg.S.C.) در شیردان مهار شده با رانیتیدین دوز دوم (۳mg/kg I.M.)

ساعت	حجم (ml.)	pH	اسیدیته تام (mmol/L)	پپسین (mg Tyrosine/24h.)	K+ (mequiv./L.)	Cl- (mequiv./L.)	Na+ (mequiv./L.)
۰.۵	۲۷/۱۶±۲/۴۸	۱/۶۵±۰/۱۰	۱۱۳/۷۵±۵/۶۴	۲۹۰/۰۰±۱۱/۴۵	۵/۹۶±۰/۲۴	۱۲۴/۳۲±۶/۷۷	۱۴۲/۵۰±۴/۰۳
۱	*۱۷/۱۶±۲/۲۱	۱/۹۸±۰/۱۴	*۹۵/۰۰±۶/۱۲	۲۸۲/۳۳±۱۰/۷۴	*۵/۵۰±۰/۲۳	۱۲۰/۳۲±۸/۲۶	۱۴۵/۰۰±۲/۴۴
۱/۵	*۴/۴۱±۱/۵۶	*۴/۴۰±۰/۴۹	*۳۰/۰۰±۴/۷۴	*۲۷۷/۶۶±۱۲/۸۰	*۵/۱۵±۰/۱۶	*۱۱۲/۰۰±۸/۸۲	*۱۴۹/۵۰±۲/۷۲
۲	*۴/۸۱±۱/۰۸	*۶/۵۰±۰/۳۷	*۱۶/۲۵±۳/۰۶	*۲۷۵/۱۶±۹/۱۹	*۴/۷۰±۰/۳۰	*۱۰۵/۸۳±۱۰/۰۰	*۱۵۴/۶۶±۳/۵۰
۲/۵	*۲/۶۱±۰/۹۶	*۷/۲۶±۰/۱۵	*۷/۴۸±۴/۱۲	*۲۷۰/۶۶±۶/۸۸	*۴/۲۶±۰/۳۲	*۹۹/۸۳±۱۰/۹۹	*۱۵۸/۱۶±۳/۳۱
۳	*۲/۰۵±۰/۶۳	*۷/۶۲±۰/۲۱	*۴/۹۶±۱/۹۶	*۲۶۶/۸۳±۶/۳۲	*۴/۰۳±۰/۴۲	*۹۴/۱۶±۱۲/۷۶	*۱۶۲/۱۶±۴/۰۷

* تغییرات نسبت به ساعت صفر معنی دار می باشد (p<۰/۰۵). ** زمان تزریق رانیتیدین با دوز دوم *** زمان تزریق پنتاگاسترین

pH به میزان ۰/۷۶٪ پیش از تحریک با پنتاگاسترین می گردد که در مقام مقایسه با تجویز رانیتیدین به میزان (۱/۵mg/kg I.M.) از توان آنتاگونیستی بالاتری برخوردار می باشد. این موضوع مؤید وابسته به دوز بودن توان مهارکنندگی این ماده در گوسفند می باشد.

منابع مورد استفاد

- 1- Brogden R.N., Carmine A.A., Heel R.C., Speight T.M. and Avery G.S., 1982. Ranitidine: A review of its pharmacological properties and therapeutics efficacy in peptic ulcer and other allied diseases. *Drugs*, 24:267-303.
- 2- Domschke W., Lux G. and Domschke S., 1980. Furan H₂ antagonist ranitidine inhibits pentagastrin stimulated gastric secretion stronger than cimetidine.
- 3- Fujita M. and Burton M.E., 1990 Histamine H₂ receptor antagonists Standard therapy for acid-peptic diseases. *The New England Journal of medicine*, 323(24):1627-1677.
- 4- Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J. & Ranney J.E., 1997. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis, *Digestive disease science*, 42:1255-1256.
- 5- Lombarts A.J.P.F. and Peters H.J., 1972. Routine determination of serum pepsinogens. *Clinical chimica acta*. 36:195-200.
- 6- Mills J.G., Koch K.M., Webster C., Sirgo M.A., Fitzgerald K. and Wood J.R., 1997. The safety of ranitidine in over a decade of use. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 11:129-137.
- 7- Mostaghni K. and Howard B.R., 1979. Neural and chemical control of abomasal secretion in sheep. *Cornell Veterinarians*, 69:286-294.
- 8- Sanchez L.C., Lester G.D.J. and Merrit A.M., 1998. Effect of ranitidine on intragastric pH in clinically normal neonatal foals. *Journal of The American Veterinary Medical Association*. 212:1407-1412.
- 9- Sewing K.F.R., Billian A. and Malchow H., 1980. Comparative study with ranitidine and cimetidine on gastric secretion in normal volunteers. *Gut*, 21:750-752.
- 10- Uete T., Michiko W. and Akemi S., 1959. A simplified method for determination of pepsinogen in blood and urine. *Clinical chemistry*, 15(1):42-54.
- 11- Woodings E.P., Dixon G.T., Harrison C., Corey P. and Richards D.A., 1980. Ranitidine a new H₂ - receptor antagonist. *Gut*, 21:187-191.

۲ و ۲/۵ از افزایش معنی داری نسبت به ساعت صفر (زمان تزریق رانیتیدین) برخوردار بود (p<۰/۰۵).

بحث

مطالعات زیادی در ارتباط با اثر آنتاگونیستی رانیتیدین در حین تحریک معده توسط پنتاگاسترین در انسان و حیوانات آزمایشگاهی صورت پذیرفته است در این رابطه Woodings و همکاران، Domschke و همکاران، Sewing و همکاران و Brogden و همکاران همگی آثار آنتاگونیستی این دارو را در حالت تحریکی با پنتاگاسترین مورد مطالعه قرار داده و کاهش حجم، اسیدیته و غلظت پپسین را گزارش نموده اند (۱، ۲، ۹ و ۱۰). Domschke و همکاران با تزریق داخل وریدی رانیتیدین (۱ mg/kg/hr) ۱، ۰/۵، ۰/۲۵ و ۰/۱۲۵، همزمان با تحریک معده با پنتاگاسترین (۱/۵ μg/kg/hr) IV به مدت ۳ ساعت، اظهار نمودند که اسید معدی با افزایش دوز رانیتیدین به میزان ۶۲، ۷۸، ۸۹ و ۹۳ درصد کاهش می یابد (۲). گزارشات فوق با نتایج بدست آمده از این بررسی که حکایت از تاثیر توانمند و رقابتی و وابسته به دوز این دارو در حالت تحریکی توسط پنتاگاسترین می باشد، مطابقت دارد. در این بررسی تجویز رانیتیدین پیش از تحریک با پنتاگاسترین موجب کاهش حجم، اسیدیته و افزایش pH و کاهش غلظت پتاسیم و افزایش غلظت سدیم گردید. تزریق رانیتیدین با میزانهای مختلف قبل از تحریک با پنتاگاسترین موجب کاهش غلظت پپسین و کلر در ساعات ۲ و ۲/۵ گردید. گاسترین اثر تحریکی خود بر سلولهای جداری را از طریق افزایش کلسیم داخل سلولی القاء می نماید، اما آنچنان که قبلاً ذکر شده، هیستامین را برای ایجاد اثر خود بر سلولهای جداری نیاز دارد (۳). رانیتیدین با تاثیر برگیرنده های H₂ و مهار رقابتی آنها از غلظت AMP حلقوی درون سلولی کاسته و موجب مهار حجم و اسید تراوش شده و کاهش غلظت پتاسیم و افزایش غلظت سدیم می گردد. کاهش غلظت پپسین در بکارگیری این ماده را مرتبط با کاهش حجم تراوش می دانند و مکانیسم خاصی را به آن منسوب نمی دانند (۲). علاوه بر این تجویز رانیتیدین به میزان (۳mg/kg I.M.) به طور متوسط موجب کاهش حجم و اسیدیته به ترتیب به میزان ۸۰ و ۹۴/۵ درصد و افزایش

به میزان ۴ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی تزریق گردید. نمونه مایعات شیردان هر ۳۰ دقیقه به مدت ۲/۵ ساعت در پی تجویز داروی رانیتیدین جمع آوری شد. در طول آزمایشات به صورت آزاد یک نوع علوفه، سنگ نمک و آب در اختیار حیوانات قرار گرفت. در حین نمونه برداری ظرف غذا در محل نگهداری خارج می گردید. اندازه گیری pH با استفاده از pH متر دیجیتال مدل مترواهم ۶۹۱ ساخت سوئیس انجام گرفت. اندازه گیری پپسین با استفاده از روش Uete و همکاران (۱۰) و روش Peters و Lombarts (۵) و با روش اصلاحی صورت پذیرفت. در این آزمایش از رقت ۵:۵ شیر معده به جای سرم استفاده شد. اندازه گیری سدیم و پتاسیم با روش فلیم فتمتری و اندازه گیری کلر به روش تیوسیانات انجام گرفت. اسیدیته تام شیر معده، از طریق تیتراسیون آن با سود ۰/۰۳ نرمال و با استفاده از فنل فتالین به عنوان معرف رنگی و نشان دهنده نقطه پایان تیتراسیون انجام گرفت. به منظور مقایسه آماری میانگینهای فاکتورهای مختلف در ساعات مختلف نمونه برداری در آزمایشات مختلف از روش آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون دانکن استفاده و تغییرات در سطح (۰/۰۵) سنجیده و ثبت گردیدند.

نتایج

نتایج این تحقیق در جداول ۱ و ۲ منعکس می باشد. نتایج نشان می دهند که شیردان تحریک شده با پنتاگاسترین (۴μg/kg, SC) پس از مهار آن توسط رانیتیدین (۱/۵ mg/kg, IM) موجب کاهش معنی دار حجم، اسیدیته تام و غلظت پتاسیم در ساعات ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ و ۲/۵ می شود. در همین میزان تجویزی غلظت پپسین در ساعت ۲ و ۲/۵ و غلظت کلر در ساعات ۱/۵، ۲ و ۲/۵ از کاهش معنی دار و میزان pH و غلظت سدیم در ساعات ۱، ۱/۵، ۲ و ۲/۵ از افزایش معنی داری نسبت به ساعت صفر (زمان تزریق رانیتیدین) برخوردار بودند (p<۰/۰۵). شیردان تحریک شده با پنتاگاسترین (۴μg/kg, SC) پس از مهار آن توسط رانیتیدین (۳mg/kg, IM) نشان داد که حجم، اسیدیته تام و غلظت پتاسیم در ساعات ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ و ۲/۵ و غلظت پپسین و کلر در ساعت ۱، ۱/۵، ۲ و ۲/۵ از کاهش معنی دار و میزان pH و غلظت سدیم در ساعات ۱، ۱/۵،