

مقایسه اثر دو داروی بیهوشی اورتان و مخلوط کتامین - رومپان بر ترشح اسید پایه و تحریک شده معده ناشی از هیستامین، کرباکول و پنتاگاسترین در رت نر

علی قنبری و افسانه الیاسی

گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

گزارشات نشان می‌دهند که اورتان بطور واضح ترشح اسید پایه را مهار کرده و پاسخ ترشحی اسید به هیستامین را حذف می‌کند. همچنین بیهوشی با اثر نیز اثری مشابه در ترشح اسید پایه و تحریک شده ایجاد می‌کند. با توجه به اینکه در مطالعات مربوط به ترشح اسید معده اغلب از حیوانات بیهوش استفاده می‌شود، بررسی اثر داروهای بیهوشی مورد استفاده در این گونه تحقیقات بر روی میزان ترشح اسید بسیار مهم می‌باشد. بر این اساس در پژوهش حاضر اثر دو داروی بیهوش کننده اورتان و کتامین - رومپان بر روی ترشح اسید پایه و تحریک شده ناشی از هیستامین، کرباکول و پنتاگاسترین مقایسه گردید.

پس از بیهوش کردن حیوان، با برش پوست ناحیه گردن، وریدهای ژوگولار چهت انفوژیون محرک ترشح اسید در دسترس قرار گرفته و سپس با برش در ناحیه اپیگاستر با در دسترس قرار گرفتن پیلور کانول پلی اتیلنی ازین طریق وارد معده شده ترشحات معده خارج می‌شوند. کاتتری نیز از راه وارد معده می‌شود تا سالین فیزیولوژیک وارد معده گردد. آزمایشات ما نشان داد که ترشح اسید پایه در حضور اورتان نسبت به کتامین - رومپان بطور معنی‌داری ($P < 0.01$) کاهش یافت. همچنین انفوژیون وریدی هیستامین ($100 \mu\text{g}/\text{h}$) و یا پنتاگاسترین ($100 \mu\text{g}/\text{h}$) سبب افزایش ترشح اسید گردید که حداکثر ترشح اسید در هر دو گروه حیوان بیهوش شده با اورتان و کتامین - رومپان با هر کدام از دو محرک در دقیقه ۲۰ مشاهده شده و تا دقیقه ۹۰ ادامه یافت. میزان ترشح اسید تحریک شده در چنین شرایطی در حیوان بیهوش شده با اورتان و کتامین - رومپان حدود ۵۰٪ کمتر بود. انفوژیون وریدی کرباکول ($100 \mu\text{g}/\text{h}$) سبب افزایش ترشح اسید گردید که حداکثر ترشح اسید در گروه حیوان بیهوش شده با اورتان در دقیقه ۱۰ مشاهده شد و تا دقیقه ۹۰ ادامه یافت و حداکثر ترشح اسید در گروه بیهوش شده با کتامین در دقیقه ۳۰ مشاهده شد و تا دقیقه ۹۰ ادامه یافت. میزان ترشح اسید تحریک شده در چنین شرایطی در حیوان بیهوش شده با اورتان نسبت به کتامین - رومپان حدود ۵۰٪ کاهش یافت. نتایج ما بیانگر آن است که اورتان نسبت به کتامین - رومپان دارای اثر کاهنده بر روی میزان ترشح اسید پایه و تحریک شده ناشی از هیستامین، پنتاگاسترین و کرباکول می‌باشد و این اثر احتمالاً به دلیل اثرات مداخله کننده و یا تعديل کننده‌ای است که اورتان در مسیرهای ساخت اسید در سلولهای پاریتال بر جای می‌گذارد.

واژه‌های کلیدی: اورتان، کتامین، موش صحرایی بیهوش، هیستامین، کرباکول، پنتاگاسترین، ترشح تحریک شده اسید معده.

را حذف می‌کند [۶]. اطلاعات اندکی از تأثیر داروی بیهوشی کتامین بر روی سیستم گوارشی وجود دارد. تنها گزارش موجود در مورد اثر کتامین بر روی ترشح اسید نشان می‌دهد که کتامین دارای اثر تضعیفی بر ترشح اسید معده است که کاهش ترشح اسید مشاهده شده تقاضه معنی‌داری با کاهش ترشح اسید حاصل از آتروپین ندارد [۷]. همچنین اورتان سبب افزایش آزادسازی سوماتوتاستین از معده شده که بدنبال آن ترشح اسید معده مهار می‌گردد [۸]. از طرفی مشخص شده است که تزریق اورتان داخل صفاقی (ip) موجب افزایش پیشرونده و معنی‌دار سطح گلوکز خون می‌شود [۹]. و تغییرات سطح گلوکز خون اعمال مختلف معده شامل ترشح اسید و حرکت را تحت تأثیر قرار می‌دهد و این پارامترها با تحریک هیپوگلیسمیک و هیپرگلیسمیک بترتیب افزایش و کاهش می‌یابند [۸]. با توجه به مطالب ذکر شده لازم است که در مطالعات مربوط به ترشح اسید

مقدمه
بیهوشی عمومی دارای اثرات زیادی بر روی سیستمهای تنفسی و قلبی - عروقی و ترشحات برون ریز از جمله ترشحات صفراء، پانکراس [۱۰] و ترشح اسید معده [۳] می‌باشد. عوامل بیهوشی فعالیت عصبی را تضعیف می‌کنند و بنظر می‌رسد که این اثر احتمالاً در تضعیف ترشح اسید معده نقش داشته باشد. این احتمال وجود دارد که عوامل بیهوشی اثرات مستقیم بر روی سلول پاریتال داشته باشند یا اینکه اثر آنها روی ترشح اسید از طریق مکانیزمهای هورمونی یا متابولیکی ایجاد می‌شود [۴]. میزان ترشح اسید، هیستامین و استیل کولین معدء حیوان بیهوش شده با اورتان نسبت به حالت کنترل بطور کامل مهار شده است [۵]. اورتان و اتر، ترشح اسید پایه را مهار کرده و پاسخ ترشحی اسید به هیستامین

نرمال در حضور اندیکاتور متیل اورانٹ اندازه‌گیری می‌شد. در پایان آزمایش حیوانات کشته می‌شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج از t-test و ANOVA Repeated measurement یک طرفه استفاده گردید و در مواردی که اختلاف بین گروهها معنی‌دار بود از تست توکی استفاده گردید. در همه آزمونها سطح معنی‌دار اختلاف‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شده است. نتایج بصورت $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$ (میانگین ترشح اسید در زمانهای معین براساس $10\text{ min}/\mu\text{Eq}$ می‌باشد) نمایش داده شده است.

نتایج

منحنی سیر زمانی اثر هیستامین، کرباکول و پنتاگاسترین بر ترشح اسید معده تحت بیهوشی با کتامین - رومپان پس از بیهوش کردن حیوان با داروی بیهوشی کتامین - رومپان انفوژیون وریدی هیستامین ($100\text{ mg}/100\text{ g/h}$) کرباکول ($100\text{ g}/100\text{ g/h}$) و پنتاگاسترین ($10\text{ }\mu\text{g}/100\text{ g/h}$) در سه گروه مجزا بمدت ۹۰ دقیقه انجام شد و طی این مدت هر ۱۰ دقیقه ترشحات معده اندازه‌گیری و تیتر شد. همچنانکه شکل (۱) نشان می‌دهد میزان ترشح اسید در هر سه گروه بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (گروه دریافت کننده انفوژیون وریدی سالین فیزیولوژیک تحت بیهوشی با کتامین - رومپان) افزایش یافت. حداقل ترشح اسید در گروه دریافت کننده هیستامین در دقیقه ۲۰ $20\text{ }\mu\text{Eq}/10\text{ min}$ ($15 \pm 0.8\text{ }\mu\text{Eq}/10\text{ min}$) شکل (A) و در گروه دریافت کننده کرباکول در دقیقه ۳۰ انفوژیون ($13 \pm 2\text{ }\mu\text{Eq}/10\text{ min}$) شکل (B) و در گروه دریافت کننده پنتاگاسترین در دقیقه ۲۰ انفوژیون ($17 \pm 4.6\text{ }\mu\text{Eq}/10\text{ min}$) شکل (C) مشاهده گردید و تا دقیقه ۹۰ ادامه یافت.

منحنی سیر زمانی اثر هیستامین، کرباکول و پنتاگاسترین بر ترشح اسید معده تحت بیهوشی با اورتان پس از بیهوش کردن حیوان با داروی بیهوشی اورتان بطور مجزا انفوژیون وریدی هیستامین ($100\text{ mg}/100\text{ g/h}$) کرباکول ($100\text{ g}/100\text{ g/h}$) و پنتاگاسترین ($10\text{ }\mu\text{g}/100\text{ g/h}$) در سه گروه مجزا بمدت ۹۰ دقیقه انجام شد و طی این مدت هر ۱۰ دقیقه ترشحات معده اندازه‌گیری و تیتر شد. همچنانکه شکل (۲) نشان می‌دهد میزان ترشح اسید در هر سه گروه بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (دریافت کننده انفوژیون وریدی سالین تحت بیهوشی با اورتان) افزایش یافت حداقل ترشح اسید در گروه دریافت کننده هیستامین در دقیقه ۲۰ انفوژیون ($7 \pm 0.4\text{ }\mu\text{Eq}/10\text{ min}$) شکل (A) و در گروه دریافت کننده کرباکول در دقیقه ۱۰ انفوژیون ($5 \pm 0.8\text{ }\mu\text{Eq}/10\text{ min}$) شکل (B) و در گروه دریافت کننده پنتاگاسترین در دقیقه ۲۰ انفوژیون

معده اثر تضعیفی عوامل بیهوشی بر روی ترشح اسید مدنظر قرار داشته باشد. با توجه به استفاده از حیوانات بیهوش در مطالعات مربوط به ترشح اسید و با توجه به اینکه در بخش تحقیقاتی ما بطور معمول از عوامل بیهوشی اورتان و کتامین - رومپان استفاده می‌گردد بر آن شدیدم تأثیر این دو عامل بیهوشی را بر ترشح اسید پایه و تحریک شده مورد بررسی و مقایسه قرار دهیم.

مواد و روشها

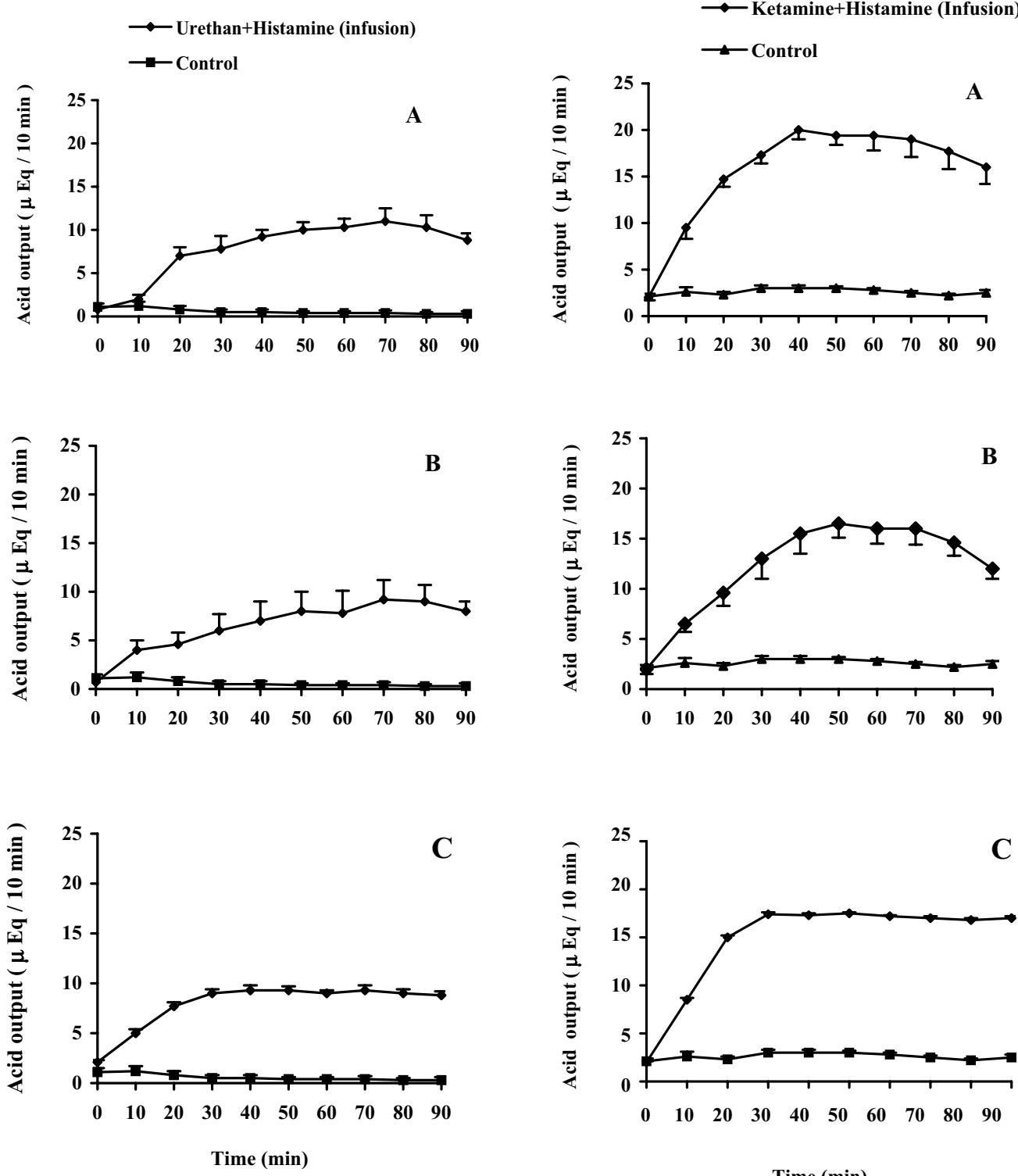
حیوانات مورد آزمایش: جهت انجام آزمایشات از موش صحرایی نر نژاد Wistar با محدوده وزنی ۲۰ - ۱۸۰ گرم استفاده شد. حیوانات در اتاقی با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشناکی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲ ± ۲ درجه سانتیگراد نگهداری می‌شدند. حیوانات به آب تصفیه شده شهری و غذای آماده (ساخت کارخانه خوارک دام پارس) دسترسی داشتند. زمان انجام آزمایشات بین ۹ صبح تا ۵ بعدازظهر بود. ۲۴ - ۲۰ ساعت قبل از انجام آزمایش حیوانات از غذا محروم گشته ولی آزادانه به آب دسترسی داشتند.

داروها

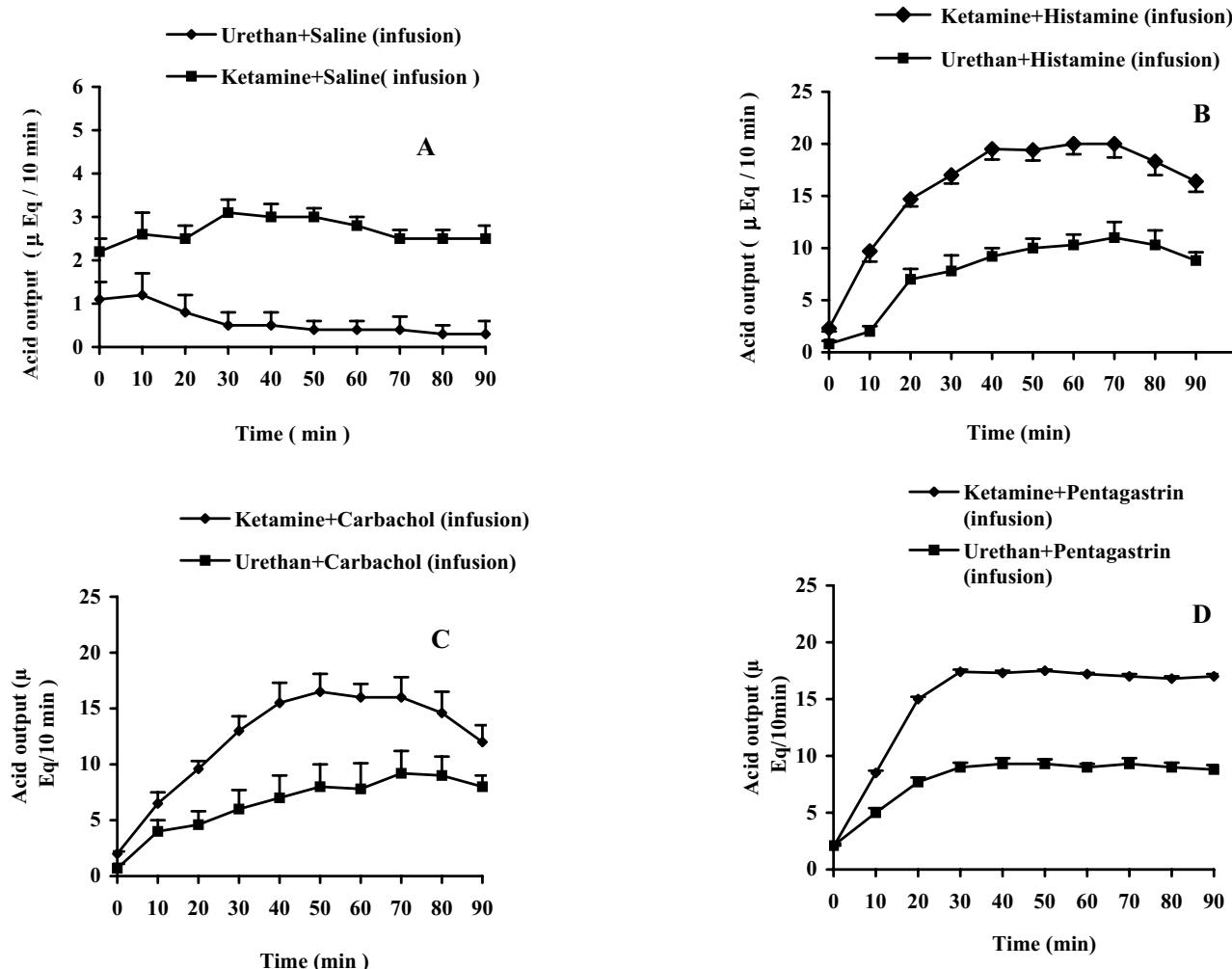
کتامین (Rotex)، رومپان (Bayer)، محلول سود تیترازول و کرباکول (Sigma)، هیستامین و اورتان و کلرور سدیم (Merck)، پنتاگاسترین (Cambridge laboratories). اورتان و کلرور سدیم در آب مقطّر، هیستامین و کرباکول در سالین فیزیولوژیک حل می‌گردید.

روش

جهت انجام آزمایشات، ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی داروی بیهوشی موردنظر [اورتان ($1/5\text{ g/kg}$)]، یا کتامین (100 mg/kg) به همراه رومپان (5 mg/kg) بیهوش می‌گردد، سپس با برش پوست ناحیه گردن وریدهای ژوگولار جهت انفوژیون وریدی ماده محرک ترشح اسید در دسترس قرار گرفته و نای حیوان نیز با ایجاد منفذی روی آن به بیرون باز می‌گردد تا ترشحات آن خارج گردد. با برش پوست و عضلات ناحیه اپیگاستر، شکم حیوان باز می‌شد و پیلور در دسترس قرار می‌گرفت. کانول پلی اتیلنی از طریق پیلور وارد معده می‌گردد و اطراف آن با نخ بخیه محکم می‌شد. کاتتری از طریق دهان وارد معده می‌شد تا از این طریق سالین فیزیولوژیک وارد معده شود. پس از شستشوی معده با سالین گرم (37°C درجه سانتیگراد) انفوژیون وریدی ماده محرک ترشح اسید موردنظر [هیستامین ($100\text{ mg}/100\text{ g/h}$)]، کرباکول ($100\text{ g}/100\text{ g/h}$)، پنتاگاسترین ($10\text{ }\mu\text{g}/100\text{ g/h}$) با سرعت 1 ml/h انجام می‌شد که به این منظور از scalp vein شماره ۲۳ که به پمپ میکروانفوژیون متصل بود استفاده می‌گردد. پس از شروع انفوژیون محرک ترشح اسید، هر ده دقیقه یکبار ترشحات معده از طریق کانول پیلوری خارج شده و میزان اسید آن توسط تیتراسیون با محلول سود $1/0$



(C)
شکل ۲- نمودار سیر زمانی اثر هیستامین (A)، کرباکول (B) و پنتاگاسترین (C) بر ترشح اسید معده در حیوان بیهوش شده با اورتان. به این منظور انفوژیون وریدی هیستامین ($1 \mu\text{g}/100 \text{ g/h}$) (His)، کرباکول ($0.8 \mu\text{g}/100 \text{ g/h}$) (Car) و پنتاگاسترین ($1 \mu\text{g}/100 \text{ g/h}$) (Penta) در سه گروه حیوان بیهوش شده با اورتان بمدت ۹۰ دقیقه اجام شد. حداقل ترشح اسید در حضور هر یک از سه محرك متريک اسید در دقیقه ۲۰ قدرت آزمایش ايجاد شد. گروه کنترل هر یک از گروههای آزمایش سالين فیزیولوژیک را بصورت انفوژیون وریدی دریافت کرد. نقاط بيانگر $n=8$ در $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$ میباشد.



شکل ۳- مقایسه اثر دو داروی بیهودگی اورتان و مخلوط کتامین - رومپان بر ترشح اسید پایه و تحریک شده ناشی از هیستامین (۱۰۰ µg/h)، کرباکول (۱۰۰ µg/h) و پنتاگاسترین (۲ µg/h) . همانطور که نمودارهای A و B و C و D نشان می دهند تفاوت بشدت معنی داری در ترشح اسید پایه (A) و تحریک شده ناشی از هیستامین (B)، کرباکول (C) و پنتاگاسترین (D) بین دو گروه وجود دارد.

بیهودگی بطور وسیعی در مطالعات مربوط به ترشح اسید معده استفاده می شوند. نتایج ما نشان داد که اورتان ترشح اسید پایه را نسبت به کتامین - رومپان بطور معنی داری کاهش می دهد ($P < 0.001$) بطوریکه ترشح اسید پایه در گروه دریافت کننده اورتان تقریباً بطور کامل مهار می گردد. گزارشات نشان داده اند که کتامین نیز دارای اثر مهاری بر ترشح اسید معده می باشد. مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می دهد که عوامل بیهودگی فعالیت عصبی را تعضیف می کنند و بنظر می رسد که این مسئله موجب تعصیف ترشح اسید معده می شود [۴]. عمل مهاری عوامل بیهودگی مانند اتر، کلرال هیدرات و اورتان بر روی ترشح اسید پایه نشان داده است [۶ و ۱۰]. ترشح اسید پایه در موهای بیهودگی شده با اورتان پایین است و با تزریق وریدی آنتی بادی سوماتواستاتین (CURE.S6) افزایش می یابد [۸]. از طرفی گزارشات نشان می دهند که اورتان سبب آزادسازی سوماتواستاتین (SS) از هیپوთالاموس [۱۱] و سلولهای D آنتر مده می گردد [۸]. بنابراین احتمال دارد که اورتان سبب آزاد سازی سوماتواستاتین از سلولهای D

شکل ۳- مقایسه اثر دو داروی بیهودگی اورتان و کتامین - رومپان بر ترشح اسید پایه و تحریک شده اسید معده ناشی از هیستامین (۸/۲±۰/۲۴ μEq/10 min) مشاهده گردید و تا دقیقه ۹۰ ادامه یافت.

مقایسه اثر دو داروی بیهودگی اورتان و کتامین - رومپان بر ترشح اسید پایه و تحریک شده ناشی از هیستامین - رومپان همانطور که شکل (۳) نشان می دهد اورتان موجب کاهش معنی دار ترشح تحریک شده ناشی از هیستامین ($P < 0.0001$) و کرباکول ($P < 0.05$)، پنتاگاسترین ($P < 0.0001$) و ترشح اسید پایه ($P < 0.001$) در مقایسه با کتامین - رومپان گردیده است.

بحث

علی رغم اثر بیهودگی عمومی در تعییف ترشح اسید معده، عوامل

دستخوش تغییر می‌گردد و به این ترتیب روشن است که بهترین راه مطالعه فیزیولوژی ترشح اسید استفاده از حیوانات بهوش است.

منابع

- [1] Kuipers F., Dukstra T J., Havinga R., Vanasselt W., Wonk RJ., Fernandes J. Acute effects of pentobarbital – anaesthesia on bile secretion. *Gastroenterology*, 88 (1985) 1672.
- [2] Oates PS., Morgan RG. H. Pancreatic response of anaesthetized and conscious rats to bolus injection of cholecystokinin – pancreozymin. *Aust J Biol Sci*, 34 (1981) 283 – 293.
- [3] Stqdikiler-Jqrgensen H., Sqrensen B., Kraglund K., Djurhlius JC. Gastric acid secretion during halothane, chloralose, pentobarbital and etomidate anaesthesia in the pig. *Eur Surg Res*, 17 (1985) 33 – 37.
- [4] Strobel GE., Wollman H. Pharmacology of anesthetic agents, *Fed Proc*, 28 (1969) 1386 – 1403.
- [5] Ikarashi, Y., Yuzurihara M., Shinoda M., Maruyama Y. Effect of 2-deoxy- D- glucose on Acetylcholine and histamine levels in gastric juice of pylorus – ligated rats anesthetized with urethane. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 242 (2000) 295 – 301.
- [6] Bastaki SM., Waton G., Garner A. Effects of anaesthetic agents on basal and histamine – stimulated acid secretion in the fistula rat. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 7 (1995) 1199 – 1202.
- [7] Del T. M., Soldani G., et al. The inhibitory action of ketamine on the rat's gastric secretion. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 231 (1978) 308 – 16.
- [8] Kawkubo K., Coy D. H., Walsh JH., Tache Y. Urethane – induced somatostatin mediated inhibition of gastric acid: Reversal by the somatostatin receptor antagonist. *Life Sci*, 65 (1999) 115 – 120.
- [9] Takeuchi K., NiidaA H., Ohuchi T., Okabe S. Influences of urethane anesthesia on indomethacin – induced gastric mucosal lesions in rats. *Dig Dis Sci*, 39 (1994) 2536 – 2542.
- [10] Norlen P., Kitano M., Lindstrom E. and Hakanson R. Anaesthetic agents inhibit gastrin- stimulated but not basal histamine release form rat stomach ECL cells.

آنتر مده شده و با مهار سلولهای شبه انتروکرومافینی (ECL) موجب کاهش ترشح هیستامین و بدنبال آن کاهش ترشح اسید شود و یا اینکه سوماتوتاستاتین بطور مستقیم سلولهای پاریتال را مهار کند [۸]. ذکر یک نکته در اینجا لازم است و آن اینکه Norlen و همکارانش در سال ۲۰۰۰ گزارش کردند که بنظر می‌رسد ترشح اسید پایه مستقل از ترشح هیستامین باشد [۱۰] که به این ترتیب سوماتوتاستاتین با مهار سلولهای پاریتال ترشح اسید پایه را مهار می‌کند. گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش سطح گلوکز خون یک عارضه جانبی اورتان است [۱۲]. با توجه به اینکه افزایش سطح گلوکز خون، اعمال معدی همچون ترشح اسید و انقباض را از طریق تضعیف فعالیت واگ [۱۳] مهار می‌کند بنابراین احتمال دارد که اورتان با افزایش سطح گلوکز خون بطور غیرمستقیم باعث کاهش ترشح اسید پایه و تحریک شده گردد.

نتایج ما نشان داد که اورتان ترشح اسید تحریک شده ناشی از هیستامین و پنتاکاسترین را بطور معنی داری نسبت به گروه بیهودش شده با کتامین – رومپان کاهش می‌دهد. گزارشات نشان می‌دهند که اورتان، پنتوباریتال و کلرالهیدارت بر روی ترشح تحریک شده اسید ناشی از هیستامین اثر مهاری اعمال می‌کنند [۶ و ۱۴]. گزارشات نشان می‌دهند که اورتان سبب آزادسازی SS از سلولهای D آنتر مده می‌گردد که با مهار سلولهای ECL موجب ترشح هیستامین و بدنبال آن کاهش ترشح اسید می‌شود و یا اینکه بطور مستقیم سلول پاریتال را مهار می‌کند [۸]. همچنین Kawakubo و همکارانش در سال ۱۹۹۹ بیان کردند که اورتان موجب تضعیف ترشح اسید تحریک شده با گاسترین می‌شود و اینکه این عمل تضعیفی اورتان مانند اثر آن بر ترشح اسید پایه، حاصل تحریک آزادسازی SS از مده می‌باشد [۸]. همچنین با توجه به عارضه هیپرگلیسمیک اورتان [۱۵] ممکن است که اثر تضعیفی مشاهده شده حاصل افزایش سطح گلوکز خون باشد. نتایج ما نشان داد که اورتان نسبت به کتامین – رومپان سبب کاهش معنی دار ترشح تحریک شده اسید ناشی از کرباکول می‌گردد. با توجه به اینکه استیل کولین و آگونیستهای آن بطور مستقیم سلول پاریتال را تحریک می‌کنند و نیز بطور غیرمستقیم ترشح اسید را از طریق تحریک سلولهای ECL و گاسترین و نیز مهار سلولهای D تحریک می‌کنند و با توجه به مکانیزمهای احتمالی که در مورد اثر اورتان بر روی ترشح اسید ناشی از هستامین ذکر شد، در این مورد نیز می‌توان بیان نمود که اورتان احتمالاً از طریق یکی از مکانیزمهای افزایش سطح گلوکز خون [۹] با تضعیف عملکرد سلولهای ECL [۱۰] یا از طریق آزادسازی SS [۸] یا مجموعه‌ای از این مکانیزمها وارد عمل شده است و یا ممکن است از طریق مکانیزمهای ناشناخته دیگر عمل کرده باشد.

على رغم گزارشات متعدد از اثر مهاری عوامل بیهودشی بر ترشح اسید مده هنوز در مطالعات مربوط به ترشح اسید مده از حیوانات (موشها) بیهودش استفاده می‌شود. نتایج حاضر نشان می‌دهد که با استفاده از عوامل بیهودشی مطالعات مربوط به ترشح اسید و هیستامین بطور جدی

- gastric vagus nerves. *Experientia*, 36 (1980) 1197 – 1200.
- [14] Graffner H., Ekelund M and Hakanson R. Anaesthetic agents suppress basal and stimulated gastric acid secretion. *Scand J Gastroenterol*, 26 (1991) 1200 – 1204.
- [15] Maggi CA., Meli, A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological Investigations in various system. General Considerations, *Experientia*, 42(1986)109-114.
- Br J Pharmacol*, 130 (2000) 725 – 730.
- [11] Hammer R. A., Fernandez C., Ertan A. and Arimura A. Anesthetic Dependence of the inhibitory effect of neuropeptides on pentagastrin-stimulated acid secretion in Rats: Possible Role for Somatostatin. *Life Sci*, 48 (1990) 333 – 339.
- [12] Reinert H. Urethane hyperglycemia and hypothalamic activation, *Nature*, 204 (1964) 889 – 891.
- [13] Hirano T., Niuima A. Effects of 2- deoxy-D – glucose, glucose, and insulin on efferent activity in

متن کامل این مقاله از طریق وب سایت مجله قابل دسترسی است www.phypha.ir/ppj