

Radiographic evaluation of the effect of diphenoxylate and loperamide on the transit time of contrast media in the feline gastro-intestinal tract

Moarabi, A.^{1*}, Ghadiri, A.R.², Mosallanejad, B.², Ghodrati, M.³

1- Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

2- Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

3- D.V.M. Graduate, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author's email: a.moarabi@scu.ac.ir

(Received: 2020/6/9 Accepted: 2021/1/14)

Abstract

Radiography with contrast media is a diagnostic imaging technique with high-resolution that plays a prominent role in showing the transit time of gastrointestinal system. The purpose of the present research was to evaluate the effects of diphenoxylate and loperamide on the transit time of contrast media from the gastrointestinal tract in cats. The study was performed on twenty healthy female cats. The cats were divided into four equal groups. Cats in the first group (control) received ketamine (15 mg/kg, IM) with diazepam (0.15 mg/kg, IM), 40 min before administration of the contrast media. Animals in the second to fourth groups received diphenoxylate 0.1 mg/kg, loperamide 0.1 mg/kg and loperamide 0.2 mg/kg respectively 30 min before administration of contrast media. Tranquilizer drugs were administered to all groups. Then radiography was performed at times zero, 20, 40 and 60 min, and every hour thereafter until the contrast media reached the colon. A significant difference was observed at the beginning of gastric emptying between all groups which had received drug and the control group ($p<0.05$). The mean total transit time of the stomach was 52 min in the control group and 120, 156 and 204 min in the second to fourth groups respectively. There was a significant difference between the control and the drug-receiving groups as well as the two groups of diphenoxylate and loperamide 0.2 mg/kg at the time of complete stomach emptying ($p<0.05$). In conclusion, it was shown that loperamide at 0.2 mg/kg caused the most delay in emptying of the gastrointestinal tract in cats.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Cat, Contrast media, Diphenoxylate, Loperamide, Radiography.

ارزیابی رادیوگرافی اثر دیفنوکیسلات و لوپرامید بر زمان عبور ماده حاجب از دستگاه گوارش گربه

عبدالواحد معربی^{۱*}، علیرضا غدیری^۲، بهمن مصلی‌نژاد^۳، مهسا قدرتی^۳

۱- دانشیار گروه علوم‌درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۲- استاد گروه علوم‌درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۳- دانش‌آموخته دکترای حرفه‌ای، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: a.moarabi@scu.ac.ir

(دریافت مقاله: ۹۹/۳/۲۰ پذیرش نهایی: ۹۹/۱۰/۲۵)

چکیده

رادیوگرافی با ماده حاجب، یک روش تصویربرداری تشخیصی با وضوح بالا است که نقش برجسته‌ای را در نشان دادن زمان عبور مواد از دستگاه گوارش ایفا می‌نماید. هدف از انجام مطالعه حاضر، ارزیابی رادیوگرافی اثر داروهای دیفنوکیسلات و لوپرامید بر زمان عبور ماده حاجب از دستگاه گوارش گربه بود. مطالعه روی ۲۰ قلاده گربه ماده سالم انجام گرفت. بدین منظور گربه‌ها به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند. گربه‌های گروه اول (کنترل)، ۴۰ دقیقه قبل از تجویز ماده حاجب، داروی کتامین (۱۵ mg/kg داخل عضلانی)، را همراه با دیازپام (۰/۱۵ mg/kg داخل عضلانی)، دریافت کردند. به حیوانات گروه دوم هم، داروی دیفنوکیسلات با دوز ۰/۱ mg/kg و به گربه‌های گروه‌های سوم و چهارم، داروی لوپرامید به ترتیب با دوزهای ۰/۱ mg/kg و ۰/۲ mg/kg، ۳۰ دقیقه قبل از دادن ماده حاجب، خورانده شد. همچنین داروهای آرامبخش به گربه‌های تمام گروه‌ها تجویز شده بود. در ادامه، کار با تهیه رادیوگراف‌های متعدد در زمان‌های صفر، ۲۰، ۴۰ و ۶۰ دقیقه و سپس هر یک ساعت تا رسیدن ماده حاجب به کولون دنبال شد. یافته‌ها نشان داد که تمام گروه‌های دریافت‌کننده دارو با گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری در شروع تخلیه از معده داشتند ($p < 0.05$). میانگین زمان تخلیه کامل ماده حاجب از معده برای گروه کنترل، ۵۲، گروه دوم، ۱۲۰، گروه سوم، ۱۵۶ و گروه چهارم، ۲۰۴ دقیقه بود. بین گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده دارو و همچنین بین دو گروه دریافت‌کننده دیفنوکیسلات و لوپرامید با دوز ۰/۲ mg/kg، در طول زمان تخلیه کامل معده، تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p < 0.05$). مشخص گردید که داروی لوپرامید، با دوز ۰/۲ mg/kg، بیشترین اثر تاخیری در تخلیه دستگاه گوارش گربه را داراست.

کلیدواژه‌ها: گربه، ماده حاجب، دیفنوکیسلات، لوپرامید، رادیوگرافی.

مقدمه

برای نمایانیدن بهتر بعضی از اندام‌ها و ساختمان‌هایی که فاقد کنتراست طبیعی می‌باشند از مواد حاجب استفاده می‌گردد. این مواد به دلیل داشتن عدد اتمی بالا و نیز چگالی بیشتر از بافت‌های بدن، سبب بزرگ شدن اختلاف جذب بین ساختارهای مورد مطالعه و بافت‌های مجاور می‌شوند. عدد اتمی باریم ۵۶ و عدد اتمی ید ۵۳ است. جذب فوتوالکتریک اشعه ایکس در این مواد حاجب (ید و باریم) تقریباً ۴۰۰ برابر احتمال جذب آن‌ها در بافت نرم می‌باشد (Kealy and Kevin, 2000; Katzung and Trevor, 2015). به همین دلیل وقتی باریم، کولون را پر می‌سازد، اندام‌های داخلی به آسانی روی رادیوگراف مشاهده می‌گردند. نکته بسیار مهم، نحوه انتخاب غلظت مناسب مواد حاجب می‌باشد. مواد حاجب با غلظت‌های متنوع در بازار موجود می‌باشد. به طور مثال می‌توانیم از هگزابریکس (Hexabrix) ۱۶۰، ۲۰۰ و ۳۲۰ نام ببریم که هر کدام از این اعداد نمایانگر میزان ید موجود در ماده حاجب هگزابریکس می‌باشد. از آن جایی که میزان ید در جذب اشعه ایکس با توجه به مطالب مذکور، از اهمیت به سزایی برخوردار است، لذا باید غلظت هر نوع ماده حاجب متناسب با نوع آزمون مربوطه انتخاب شود. جهت مطالعه دستگاه گوارش با ماده حاجب سولفات باریم در گربه‌ها، می‌توان از سوسپانسیون ۳۰ درصد و با دوز ۱۶-۱۲ ml/kg استفاده نمود (Lavin, 2003; Kealy, 2010; Thrall et al., 2013).

دیفنوکسیلات از دسته داروهای آگونیست اوپیوئیدی (مشتقات مورفین) محسوب می‌شود. اثرات گوارشی داروهای اوپیوئید، از طریق تاثیر آن‌ها بر سیستم عصبی

مرکزی ایجاد می‌شود، با این وجود، بسیاری از اثرات اوپیوئیدی از طریق کاهش تونسیته روده و انقباضات آن در دستگاه گوارش می‌باشد که در نتیجه آن، زمان انتقال مواد در دستگاه گوارش افزایش می‌یابد. دیفنوکسیلات همچنین ترشحات روده‌ای را کاهش و جذب مایعات را افزایش می‌دهد. کاربرد اولیه این دارو در سگ و گربه، درمان اسهال و کولیت می‌باشد. دوز دیفنوکسیلات در گربه‌ها ۱/۵-۰/۰ mg/kg، دو بار در روز گزارش شده است. لوپرامید هم در درمان اسهال ناشی از گاستروآنتریت، کاربرد ویژه دارد. این دارو، نوعی آگونیست گیرنده‌های مخدری است و به‌طور مستقیم بر پایانه‌های عصبی موجود در مخاط روده اثر نموده و تونسیته عضلات صاف طولی روده را کاهش می‌دهد، لذا میزان دفع آب و نمک‌های بدن را کاهش می‌دهد. دوز این دارو (لوپرامید) در گربه‌ها mg/kg ۱/۲-۰/۰، هر ۸-۱۲ ساعت گزارش شده است. تجویز لوپرامید با دوز بالا و برای دوره‌های طولانی مدت در گربه‌ها ممکن است منجر به تحریک سیستم اعصاب مرکزی شود (Baker, 2007; Maddison et al., 2008; Faghihi and Gandomi Sani, 2013).

بیماری‌های مختلف دستگاه گوارش که منجر به بروز علائمی نظیر کم‌اشتهایی، استفراغ، یبوست و اسهال می‌شوند می‌توانند بر زمان عبور ماده حاجب از دستگاه گوارش تاثیر بگذارند (Cho et al., 2012). موارد متعددی وجود دارد که برای کنترل اسهال، داروهای دیفنوکسیلات و یا لوپرامید به گربه‌ها تجویز می‌شود و متعاقب این‌گونه موارد، رادیوگرافی با ماده حاجب نیز درخواست می‌شود. بنابراین با توجه به اینکه استفاده از این داروها ممکن است موجب بروز تغییراتی در زمان

حیوانات تحت مطالعه، به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم‌بندی شده و در هر گروه ۵ قلاده گربه مورد بررسی قرار گرفت. گروه اول، گروه شاهد بود. در این گروه گربه‌های مورد نظر، تنها ۴۰ دقیقه قبل از خوراندن ماده حاجب، داروی آرام‌بخش کتامین (Alfasan, Netherlands) با دوز ۱۵ mg/kg همراه با دیازپام (داروسازی کیمیدارو، ایران) با دوز (mg/kg) ۰/۱۵ را به شکل داخل عضلانی دریافت کردند و داروی دیگری دریافت نکردند. در گروه دوم، گربه‌های تحت مطالعه، ابتدا داروهای آرام‌بخش کتامین و دیازپام را با همان مقادیر ذکر شده در بالا، ۴۰ دقیقه قبل از تجویز ماده حاجب سولفات باریم (داروپخش، ایران) دریافت کردند. همچنین به حیوانات این گروه، ۳۰ دقیقه قبل از تجویز سولفات باریم، داروی دیفنوکسیلات (داروسازی حکیم، ایران) با دوز mg/kg ۰/۱ و به صورت خوراکی (محلول با آب) خوراندند. حیوانات تحت مطالعه در گروه سوم نیز همانند گروه‌های قبلی، ابتدا داروهای آرام‌بخش را عیناً دریافت کردند و در ادامه، ۳۰ دقیقه قبل از تجویز سولفات باریم، قرص لوپرامید (داروسازی حکیم، ایران) با دوز mg/kg ۰/۱ به کمک سرنگ به هر گربه خوراندند (به این منظور هر قرص در ۲ ml آب مقطر حل می‌گردید). وضعیت حیوانات تحت مطالعه در گروه چهارم همانند گربه‌های گروه سوم بود، با این تفاوت که قرص لوپرامید را با دوز mg/kg ۰/۲ دریافت نمودند (Faghihi and Gandomi Sani, 2013). در تمامی گروه‌های ذکر شده، عکس‌برداری (Toshiba, 300 mA, Japan) با اشعه ایکس در مورد آن‌ها به ترتیب در زمان‌های صفر، ۲۰، ۴۰ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز ماده

عبور ماده حاجب از دستگاه گوارش گربه گردد. لذا هدف از انجام تحقیق حاضر، که یک مطالعه مقدماتی محسوب می‌شود، ارزیابی اثر داروهای دیفنوکسیلات و لوپرامید (با دوز ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg)، بر زمان عبور ماده حاجب از دستگاه گوارش (معده و روده)، در گربه‌های بالغ بومی، به روش رادیوگرافی بود.

مواد و روش‌ها

جهت انجام تحقیق حاضر (در بازه زمانی فروردین تا شهریور ماه ۱۳۹۶)، ۲۰ قلاده گربه بالغ ماده (سالم از نظر بالینی)، از نژاد مو کوتاه اهلی (DSH domestic short hair) و در محدوده سنی ۱ تا ۱/۵ سال، از سطح شهر اهواز و از طریق تله‌گذاری تهیه شدند. گربه‌ها به مدت دو هفته در بیمارستان دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز (جهت واکسیناسیون همراه با تجویز داروهای ضد انگل و اطمینان از سلامت بالینی آن‌ها)، نگهداری شدند. در ابتدا تجویز داروهای ضد انگل مبنی‌دازول (مهر دارو، تهران، ایران) با دوز mg/kg ۲۲ به مدت ۵ روز و سپس ۱ هفته بعد، درونسیت (داملران رازک، بروجرد، ایران) با دوز mg/kg ۵ و تنها یک‌بار به روش خوراکی صورت گرفت. سپس واکسن‌های سه‌گانه گربه (Tri-cat, Biocan Company, Czech Republic) و هاری (Rabies, Biocan Company, Czech Republic) تزریق شدند (Ettinger and Feldman, 2010). گربه‌ها در مدت نگهداری از تغذیه یکسان و مناسب (گوشت مرغ) برخوردار بودند. مواد غذایی و آب پس از قرار دادن در دمای اتاق، به گربه‌ها خوراندند می‌شد.

یافته‌ها

زمان شروع تخلیه ماده حاجب از معده، زمان تخلیه کامل ماده حاجب از معده و دفع کامل ماده حاجب از دستگاه گوارش، در ۲۰ قلاده گربه سالم از جنس ماده، از نظر بالینی و به وسیله رادیوگرافی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج با معاینه بالینی و ارزیابی رادیوگرافی نشان داد که گربه‌های مورد مطالعه همگی سالم بودند.

آنچه در پی می‌آید نتایج حاصله از ارزیابی رادیوگرافی به صورت توصیفی، جداول و شکل‌ها می‌باشد. میانگین \pm انحراف معیار شروع تخلیه گروه‌های شاهد، دیفنوکسیلات و لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg، در جداول ۱ تا ۳ ارائه شده است.

بر اساس یافته‌ها، میانگین زمان شروع تخلیه ماده حاجب از معده گربه‌های مورد آزمایش، در گروه شاهد، دیفنوکسیلات و لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg، به ترتیب ۲۰، ۴۸، ۵۲ و ۵۶ دقیقه ثبت شد (جدول ۱). همچنین نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین حداقل دو گروه (گروه‌های دریافت‌کننده دیفنوکسیلات و لوپرامید با دوز ۰/۲ mg/kg)، اختلاف معنی‌دار آماری وجود داشته است ($p < 0/05$).

حاجب و سپس هر یک ساعت تا زمان تخلیه کامل دستگاه گوارش (رسیدن ماده حاجب به کولون) ادامه یافت و رادیوگراف‌های منظم از محوطه شکمی با حالت گماری‌های جانبی و شکمی پشتی گرفته شد. سوسپانسیون سولفات باریم هم برای کلیه گربه‌ها به صورت یکسان با درصد مناسب (۳۰ درصد) و با دوز ۱۴ ml/kg تهیه و از طریق سوندهایی که از طریق مجرای بینی وارد مری حیوان شده بود به گربه‌ها خوراند.

تحلیل آماری داده‌ها: تمامی زمان‌های به دست آمده، از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد بررسی آماری قرار گرفتند. برای مقایسه اطلاعات رادیوگراف‌ها آزمون LSD (حداقل تفاوت معنی‌دار) مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت میانگین \pm انحراف معیار، بیشینه و کمینه هر کدام از موارد اندازه‌گیری شده، آنالیز واریانس دوطرفه در مورد آن‌ها انجام و در جداول مربوطه ثبت و ارائه گردید. مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۱- میانگین \pm انحراف معیار زمان شروع تخلیه ماده حاجب از معده (بر حسب دقیقه) در گربه‌های چهار گروه مطالعه‌شده

گروه	تعداد حیوان	میانگین	انحراف معیار	کمترین	بیشترین
شاهد	۵	۲۰	۰	۲۰	۲۰
دیفنوکسیلات ۰/۱ mg/kg	۵	۴۸	۱۰/۹۵	۴۰	۶۰
لوپرامید ۰/۱ mg/kg	۵	۵۲	۱۰/۹۵	۴۰	۶۰
لوپرامید ۰/۲ mg/kg	۵	۵۶	۸/۹۴	۴۰	۶۰

- تخلیه کامل معده از ماده حاجب: میانگین \pm انحراف معیار تخلیه کامل معده از ماده حاجب در گروه‌های شاهد، دیفنوکسیلات، لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg در جدول ۲ ارائه شده است. بر این اساس، میانگین زمان

تخلیه کامل معده از ماده حاجب در گربه‌ها که همگی از جنس ماده بوده‌اند، در گروه شاهد، دیفنوکسیلات ۰/۱ mg/kg و لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg به ترتیب ۱۲۰، ۱۵۶ و ۲۰۴ دقیقه ثبت شده است.

جدول ۲- میانگین \pm انحراف معیار زمان تخلیه کامل معده از ماده حاجب (بر حسب دقیقه) در گربه‌های چهار گروه مطالعه شده

گروه	تعداد حیوان	میانگین	انحراف معیار	کمترین	بیشترین
شاهد	۵	۵۲	۱۰/۹۵	۴۰	۶۰
دیفنوکسیلات ۰/۱ mg/kg	۵	۱۲۰	۰	۱۲۰	۱۲۰
لوپرامید ۰/۱ mg/kg	۵	۱۵۶	۳۲/۸۶	۱۲۰	۱۸۰
لوپرامید ۰/۲ mg/kg	۵	۲۰۴	۵۳/۶۷	۱۸۰	۳۰۰

- دفع کامل ماده حاجب از دستگاه گوارش: میانگین \pm انحراف معیار دفع کامل ماده حاجب از دستگاه گوارش در گروه‌های شاهد، دیفنوکسیلات ۰/۱ mg/kg و لوپرامید

۰/۱ و ۰/۲ mg/kg به ترتیب ۲۴، ۲۴، ۲۴ و ۳۸/۴۰ ساعت (جدول ۳) ثبت شده است.

جدول ۳- میانگین \pm انحراف معیار دفع کامل ماده حاجب از دستگاه گوارش (بر حسب ساعت) در گربه‌های چهار گروه مطالعه شده

گروه	تعداد حیوان	میانگین	انحراف معیار	کمترین	بیشترین
شاهد	۵	۲۴	۰	۲۴	۲۴
دیفنوکسیلات ۰/۱ mg/kg	۵	۲۴	۰	۲۴	۲۴
لوپرامید ۰/۱ mg/kg	۵	۲۴	۰	۲۴	۲۴
لوپرامید ۰/۲ mg/kg	۵	۳۸/۴۰	۱۳/۱۵	۲۴	۴۸

در شکل‌های زیر، حضور ماده حاجب در دقیقه صفر و ۲۰ در گروه شاهد (شکل‌های ۱ و ۲) و در گروه‌های دیفنوکسیلات ۰/۱ mg/kg و لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg در دقیقه ۲۰، پس از خوراندن ماده حاجب نشان داده شده است (شکل‌های ۳ تا ۵).



شکل ۱- رادیوگراف دستگاه گوارش گربه، دقیقه صفر پس از تجویز ماده حاجب در گروه شاهد



شکل ۲- رادیوگراف دستگاه گوارش گربه، ۲۰ دقیقه پس از تجویز ماده حاجب در گروه شاهد



شکل ۳- رادیوگراف دستگاه گوارش گربه، ۲۰ دقیقه پس از تجویز ماده حاجب در گروه دریافت کننده دیفنوکسیلات



شکل ۴- رادیوگراف دستگاه گوارش گربه، ۲۰ دقیقه پس از تجویز ماده حاجب در گروه دریافت کننده لوپرامید به میزان ۰/۱ mg/kg



شکل ۵- رادیوگراف دستگاه گوارش گربه، ۲۰ دقیقه پس از تجویز ماده حاجب در گروه دریافت‌کننده لوپرامید به میزان ۰/۲ mg/kg

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر داروهای لوپرامید و دیفنوکسیلات، موجب کاهش سرعت خروج ماده حاجب از معده گردید و حرکات دستگاه گوارش کاهش یافت. هر دو دارو سبب شدند که زمان عبور ماده حاجب از معده افزایش یابد و مواد حاجب، با سرعت کمتری به بخش‌های دیگر دستگاه گوارش رسید. در گروه‌هایی که داروهای دیفنوکسیلات و لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم دریافت کرده بودند، ماده حاجب پس از تخلیه از معده، زمان بیشتری را نسبت به گروه شاهد در روده‌ها سپری کرد و با سرعت کمتری به کولون رسید. با توجه به در دسترس بودن دستگاه رادیولوژی و ارزش تشخیصی مناسب، تکنیک رادیوگرافی برای تشخیص زمان عبور ماده حاجب از دستگاه گوارش، به‌عنوان یک روش استاندارد مطرح می‌باشد. پس از اخذ تاریخچه و معاینات بالینی، پیشنهاد انجام رادیوگرافی جزو اقدامات اولیه در بررسی زمان عبور ماده حاجب محسوب می‌شود. بر این اساس، داشتن اطلاعات از داروهای تجویز شده و دانش رادیوگرافی مرتبط با دستگاه گوارش، برای تخمین زمان خارج شدن ماده حاجب از دستگاه گوارش بسیار حائز

اهمیت است. تحقیق حاضر نیز در همین راستا طراحی و صورت گرفت تا اطلاعات مقدماتی ارزیابی رادیوگرافی زمان عبور ماده حاجب، در گربه‌های بومی مشخص گردد.

طبق نتایج به‌دست آمده در تحقیق حاضر، میانگین زمان شروع عبور ماده حاجب از معده در گربه‌های گروه شاهد، دیفنوکسیلات و لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg به ترتیب ۲۰، ۴۸، ۵۲ و ۵۶ دقیقه می‌باشد (جدول ۱). بررسی آزمون آماری بر زمان تخلیه ماده حاجب در این مطالعه نشان داد که بین تمام گروه‌های دریافت‌کننده دارو و گروه شاهد اختلاف آماری معنی‌داری وجود دارد ($p < 0/05$) ولی در مقایسه دو به دو، بین داده‌ها مشخص شد که بین گروه‌های دریافت‌کننده دارو اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. به عبارت دیگر می‌توان این نتیجه‌گیری را کرد، که شروع تخلیه در گربه‌هایی که دارو دریافت کردند در مقایسه با گربه‌های گروه شاهد کندتر بوده است. این روندها در تصاویر رادیولوژی نیز مشهود می‌باشد (شکل‌های ۲ تا ۵).

از طرف دیگر در تحقیق حاضر نشان داده شد که میانگین زمان تخلیه کامل معده از ماده حاجب در گربه‌های گروه شاهد، دیفنوکسیلات و لوپرامید ۰/۱ و

یامادا و همکاران در سال ۱۹۹۵، جهت تعیین بخش فعال استامینوفن که وارد خون می‌شود، از لوپرامید (کاهش‌دهنده حرکات روده) در سگ‌های نژاد بیگل استفاده کردند. نامبردگان برای پرورش یک مدل سگ شکاری مناسب و شبیه‌سازی آن به انسان جهت ارزیابی قابلیت زیستی دارو با دوز ثابت تلاش کردند تا زمان تخلیه دستگاه گوارش را در سگ‌های شکاری از طریق اصلاح دارویی و مصرف لوپرامید هیدروکلراید که یک ضد اسهال است، کنترل کنند. قابلیت زیستی استامینوفن در دوز ثابت پس از مصرف خوراکی (۳۱ درصد) در سگ‌های شکاری، در مقایسه با یک محلول به‌عنوان دوز منبع، به‌صورت مشهود پایین‌تر از آن در انسان بود (۹۰ درصد)، که احتمالاً به علت کوتاه‌تر بودن زمان انتقال گوارشی بوده است. درمان با لوپرامید، اثرات معنی‌داری بر کلیرانس استامینوفن نداشت، اما زمان عبور دارو (استامینوفن) را از ۳/۵ ساعت به ۵ ساعت افزایش داد (Yamada *et al.*, 1995). یافته‌های محققین، با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.

هیر و همکاران در سال ۲۰۰۰، یک ساعت قبل از خوراندن سوسپانسیون باریم، سیزاپراید و متوکلوپرامید را به شکل خوراکی و با دوز ۱۰ و ۲۰، به‌ترتیب به ۴۵ نفر انسان خوراندند. میانگین زمان تخلیه معده برای گروه سیزاپراید، ۳۰ دقیقه و برای گروه متوکلوپرامید ۶۷/۵ دقیقه به‌دست آمد (Hare *et al.*, 2000).

ژانگ و همکاران در سال ۲۰۱۱، نشان دادند که تزریق داخل عضلانی متوکلوپرامید، ۱۵ دقیقه قبل از تجویز کپسول آندوسکوپي در انسان، زمان عبور ماده حاجب از معده را کاهش می‌دهد که حاکی از تخلیه سریع‌تر

۰/۲ mg/kg به ترتیب ۵۲، ۱۲۰، ۱۵۶ و ۲۰۴ دقیقه است (جدول ۲). بررسی آزمون آماری هم در این خصوص نشان داد که در تخلیه ماده حاجب از معده بین گروه شاهد و گروه‌های دریافت‌کننده دارو و همچنین بین دو گروه دیفنوکسیلات ۰/۱ و لوپرامید ۰/۲ mg/kg در زمان تخلیه کامل معده اختلاف آماری معنی‌دار آماری وجود داشته است ($p < 0/05$). بنابراین هر دو دارو در کند کردن سرعت تخلیه معده موثر بوده‌اند. اثر بهتر لوپرامید نسبت به دیفنوکسیلات هم، احتمالاً به مکانیسم اثر دارو بر می‌گردد، چرا که دوز دارو بر اساس منابع (Faghihi and Gandomi Sani, 2013)، انتخاب شده و میانگین دوز داروها، تجویز شده بودند. همچنین یافته‌ها نشان می‌دهد که دوز داروی لوپرامید در اثربخشی آن نسبت به دیفنوکسیلات موثرتر است. چرا که در نتایج آماری، بین لوپرامید ۰/۱ mg/kg و دیفنوکسیلات اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نمی‌شود ولی بین لوپرامید ۰/۲ mg/kg و دیفنوکسیلات اختلاف معنی‌داری دیده می‌شود. در واقع نتایج به‌دست آمده نشان داد هر دو دارو که به‌صورت خوراکی تجویز شد، دارای اثرات موثری بر حرکات دستگاه گوارش می‌باشند، اما در این تحقیق اثر لوپرامید ۰/۲ mg/kg در تخلیه معده موثرتر از دیفنوکسیلات و لوپرامید mg/kg ۰/۱ بود.

همچنین در مطالعه حاضر نشان داده شد که میانگین مدت زمان دفع کامل دارو از بدن گربه‌ها به طور کلی در گروه شاهد، لوپرامید ۰/۱ mg/kg و دیفنوکسیلات ۲۴ و در لوپرامید ۰/۲ mg/kg، ۳۸/۴ ساعت می‌باشد (جدول ۳).

رادیوگرافیک، زمان عبور در کولون را هر ۲، ۴، ۸، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت در ۱۱ سگ بیگل با خوراندن مارکر، اندازه‌گیری کردند. مارکر ۴ ساعت پس از مصرف در کولون ظاهر شده و بیشترین مقدار کولومارک (kolomark) در کولون پس از ۱۲ ساعت مشاهده شد. پس از ۴۸ ساعت تمامی کولومارک‌ها هم از کولون حذف شده بود. میانگین زمان تخلیه کولومارک ۲۸/۳۶ ساعت بود (Cho *et al.*, 2012).

وبر و همکاران در سال ۲۰۰۲، زمان تخلیه معده را در ۲۴ توله ۸ هفته و تا زمان ۱۲، ۲۲، ۳۶ و ۶۰ هفتگی بررسی نمودند. سگ‌ها با ۳۰ مارکر رادیوپیک کوچک همراه با غذا تغذیه شده بودند. تحقیق آن‌ها نشان داد که هر چه سن حیوان کمتر باشد، میانگین زمان تخلیه معده نیز کمتر خواهد بود، به عبارت دیگر معده سریع‌تر تخلیه خواهد شد (Weber *et al.*, 2002). در مطالعه حاضر تمامی گربه‌ها بالغ و در محدوده‌ی سنی ۱ تا ۱/۵ سال بودند و از نظر نقش سن بر روی زمان تخلیه ماده حاجب بررسی نشد، همچنین از نظر جنسیت تمام گربه‌های مورد مطالعه ماده بودند.

جانسن و همکاران در سال ۲۰۰۲، اثر داروهای بی‌حسی اپیدورال با بویی‌واکائین را بر روی حرکات روده و زمان تخلیه دستگاه گوارش بررسی نمودند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که بی‌حسی اپیدورال با بویی‌واکائین، می‌تواند عوارضی نظیر توی هم رفتگی روده‌ها را بدنبال داشته باشد، از این رو تغذیه خوراکی بعد از بی‌حسی اپیدورال با این دارو در سگ‌ها می‌تواند مخاطره‌آمیز باشد (Jansen *et al.*, 2002).

اثرات داروهای متوکلوپرامید، بتانکول و لوپرامید، بر زمان عبور ماده حاجب از دستگاه گوارش انسان،

دستگاه گوارش متعاقب تجویز این دارو است (Zhang *et al.*, 2011).

هوگان و آرنسون در سال ۱۹۸۸، اثرات داروهای کتامین و اسپرومازین را بر زمان عبور ماده حاجب (سولفات باریم) از دستگاه گوارش در گربه ارزیابی نمودند. نتایج تحقیق آن‌ها نشان داد که ترکیب کتامین با اسپرومازین باعث کوتاه شدن زمان عبور ماده حاجب (۱۸ دقیقه) در مقایسه با گروه کنترل (بدون تجویز داروهای آرام‌بخش) (۴۲ دقیقه) می‌گردد. در مطالعه این محققین شروع تخلیه ماده حاجب در گروه‌های مورد مطالعه در همان دقایق ابتدایی، پس از تجویز ماده حاجب بوده است. نحوه خوراندن ماده حاجب در این مطالعه از طریق روش داخل معدی و با دوز ۵ ml/lb صورت گرفته بود. همچنین عکس‌های رادیوگرافیک در زمان‌های صفر، ۵، ۱۵ و ۳۰ دقیقه پس از تجویز ماده حاجب و پس از آن هر ۱۵ دقیقه تا رسیدن ماده حاجب به کولون صورت تهیه شده و همه داروها به صورت داخل عضلانی، ۲۰ دقیقه قبل از خوراندن ماده حاجب تجویز شده بودند. در مطالعه این محققین نشان داده شده که در حیوانات گروه‌هایی که داروی آرام‌بخش کتامین را دریافت کردند، زمان عبور ماده حاجب نسبت به گروه شاهد کوتاه‌تر می‌شود، به عبارت دیگر داروی آرام‌بخشی کتامین باعث تسریع در زمان عبور ماده حاجب می‌گردد (Hogan and Aronson, 1988). در مطالعه حاضر، داروهای کتامین و اسپرومازین، در تمام گروه‌های مورد مطالعه به شکل یکسان و با یک دوز مشابه، مورد استفاده قرار گرفتند.

چو و همکاران در سال ۲۰۱۲، جهت انتشار زمان عبور ماده حاجب از کولون با استفاده از یک مارکر

نشان داد که هرچند داروهای لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg و ۰/۲ و دیفنوکسیلات هر دو سبب افزایش زمان عبور ماده حاجب می‌شوند، ولی لوپرامید ۰/۲ mg/kg با میانگین ۲۰۴ دقیقه موثرتر از داروی دیفنوکسیلات با میانگین ۱۲۰ دقیقه و لوپرامید ۰/۱ mg/kg با میانگین ۱۵۶ دقیقه است. به نظر می‌رسد لوپرامید با دوز ۰/۲ mg/kg داروی موثرتری نسبت به دیفنوکسیلات باشد، تاثیر بیش‌تری روی دستگاه گوارش بگذارد و سبب کاهش سرعت تخلیهٔ ماده حاجب از معده شده است. با توجه به تاثیر داروهای اپوئید بر حرکات دستگاه گوارش و ایجاد تداخل با زمان عبور ماده حاجب از دستگاه گوارش، می‌بایست جهت جلوگیری از ابهام در تفسیر یافته‌های رادیوگرافی از داروهای فوق استفاده نشود. در صورت تجویز قبلی این داروها، می‌بایست اثر این داروها بر زمان تخلیه معده، لحاظ گردد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله، مراتب تشکر و قدردانی خود را از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز در تامین هزینه پژوهشی مقاله مزبور اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

توسط محققین بررسی شده است. نتایج تحقیق آن‌ها نشان داده است که داروهای متوکلوپرامید، بتانکول و لوپرامید، زمان باقیماندن ماده حاجب در معده را افزایش می‌دهند (Kirby et al., 1989). در مطالعه حاضر نیز نتایج مشابهی با محققین فوق، به دست آمد، به نحوی که کاهش حرکات دستگاه گوارش متعاقب تجویز داروهای لوپرامید و دیفنوکسیلات موجب گردید که زمان باقیماندن ماده حاجب در دستگاه گوارش افزایش یابد. کروفی و همکاران در سال ۱۹۹۹، اثر ۳ داروی آرام‌بخش کلرپرومازین، میدازولام و کلرال هیدرات را بر روی فشار اسفنگتر فوقانی و تحتانی مری در ۲۵ قلاده گربه بررسی نمودند. تمامی داروها، فشار اسفنگتر تحتانی مری را در مقایسه با گروه کنترل، به شکل معنی‌داری کاهش دادند و در این میان، میدازولام از دو داروی دیگر بهتر بود (Croffie et al., 1999).

در تحقیق حاضر مشاهدات آماری نشان داد که داروهای لوپرامید و دیفنوکسیلات، باعث کاهش سرعت خارج شدن ماده حاجب از معده می‌شوند و حرکت دستگاه گوارش را کند می‌کنند. هر دو دارو سبب می‌شوند که زمان عبور ماده حاجب از معده افزوده شود و مواد حاجب کندتر به بخش‌های دیگر دستگاه گوارش برسند. در گربه‌های گروه‌هایی که داروی دیفنوکسیلات، لوپرامید ۰/۱ و ۰/۲ mg/kg دریافت کرده بودند ماده حاجب پس از تخلیه از معده زمان بیشتری را نسبت به گروه شاهد در روده‌ها سپری کرده و با سرعت کمتری به کولون رسیده است و سبب تسریع در حرکت مواد حاجب از دستگاه گوارش شده است. مطالعه حاضر

منابع

- Baker, D.E. (2007). Loperamide: a pharmacological review. *Reviews in Gastroenterological Disorders*, 7(3): 11-18.
- Cho, Y.K., Kim, S.C. and Lee, K.C. (2012). Radiographic estimation of colonic transit time with Kolomark in normal dogs. *Journal of Veterinary Clinics*, 29(3): 237-241.
- Croffie, J.M., Ellett, M.L., Lou, Q. and Fitzgerald, J.F. (1999). A comparison of the effect of three sedatives on esophageal sphincters in cats. *Digestive Diseases*, 17(2): 113-120.
- Faghihi, S.M. and Gandomi Sani, H.R. (2013). *Veterinary Pharmacy*. 3rd ed., Tehran University Press, pp: 484-485. [In Persian]
- Ettinger, S.J. and Feldman, E.C. (2010). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. 7th ed., California: St. Louis, Missouri, pp: 1332-1407.
- Hare, C.; Halligan, S., Bartram, C.I., Platt, K. and Raleigh, G. (2000). Cisapride or metoclopramide to accelerate small bowel transit during barium follow-through examination? *Abdominal Imaging*, 25(3): 243-245.
- Hogan, P.M. and Aronson, E. (1988). Effect of sedation on transit time of feline gastrointestinal contrast studies. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 29(2): 85-88.
- Jansen, M., Fass, J., Tittel, A., Mumme, T., Anurov, M., Titkova, S., et al. (2002). Influence of postoperative epidural analgesia with bupivacaine on intestinal motility, transit time, and anastomotic healing. *World Journal of Surgery*, 26(3): 303-306.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. and Trevor, A.J. (2015). *Basic and clinical pharmacology*. 13th ed., USA: McGraw-Hill Medical, pp: 531-550.
- Kealy, J.K. (2000). *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat*. 6th ed., W.B. Saunders Publisher, pp: 25-35.
- Kealy, J.K., McAllister, H. and Graham, J.P. (2010). *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat*. 5th ed. Elsevier Health Sciences, pp: 40-65.
- Kirby, M.G., Dukes, G.E., Heizer, W.D., Bryson, J.C. and Powell, J.R. (1989). Effect of metoclopramide, bethanechol, and loperamide on gastric residence time, gastric emptying, and mouth-to-cecum transit time. *Pharmacotherapy*, 9(4): 226-231.
- Lavin, L.M. (2003). *Radiology in Veterinary Technology*. 3rd ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp: 244-248.
- Maddison, E., Stephen, W. and David, B. (2008). *Small animal clinical pharmacology*. 2nd ed., USA: Saunders Elsevier, pp: 345-360.
- Thrall, D.E. (2013). *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. Elsevier Health Sciences, pp: 769-810.
- Weber, M.P., Stambouli, F., Martin, L.J., Dumon, H.J., Biourge, V.C. and Nguyen, P.G. (2002). Influence of age and body size on gastrointestinal transit time of radiopaque markers in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 63(5): 677-82.
- Yamada, K., Furuya, A., Akimoto, M., Maki, T., Suwa, T. and Ogata, H. (1995). Evaluation of gastrointestinal transit controlled-beagle dog as a suitable animal model for bioavailability testing of sustained-release acetaminophen dosage form. *International Journal of Pharmaceutics*, 119(1): 1-10.
- Zhang, J.S., Ye, L.P., Zhang, J.L., Wang, C.Y. and Chen, J.Y. (2011). Intramuscular injection of metoclopramide decreases the gastric transit time and does not increase the complete examination rate of capsule endoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Hepato-gastroenterology*, 58(110-111): 1618-1621.