

باز جذب فورازولیدون از مثانه پیوند شده با ایلئوم متعاقب ایلئوسیتوپلاستی در سگ

فریدون صابری افشار^{۱*} حسین نجف زاده^۲ مهدی پور مهدی بروجنی^۳ مرصده سادات حسین بروجردی^۱

۱) گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

۲) گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز - ایران.

۳) گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز - ایران.

(دریافت مقاله: ۲۸ تیر ماه ۱۳۹۱، پذیرش نهایی: ۱ آبان ماه ۱۳۹۱)

چکیده

زمینه مطالعه: گزارش شده است که جذب دارو از مثانه بازسازی شده با قطعه روده‌ای موجب مسمومیت طولانی و به میزان بالا گردیده است.
هدف: هدف از این مطالعه تعیین اهمیت و میزان جذب دارو متعاقب پیوند قطعه ایلئوم روده به مثانه بوده است. **روش کار:** ده قلاده سگ سالم و بالغ از هر دو جنس (۷ نر و ۳ ماده) با وزنی بین ۲۵-۱۵ kg انتخاب شدند. حیوانات به طور تصادفی به دو گروه مساوی آزمایش و کنترل تقسیم شدند. در گروه آزمایش، با عمل جراحی، ۵۰٪ از مثانه برداشته شد و بلافاصله عمل جراحی پیوند ایلئوم به مثانه به روش Dociu و Lamesch صورت پذیرفت. در گروه کنترل برداشت قطعه ایلئومی و برقراری مجدد مسیر روده‌ای، بدون انجام عمل پیوند ایلئوم به مثانه انجام گرفت. در تمامی حیوانات، نمونه‌های خون و ادرار قبل از جراحی و در ساعات‌های ۱، ۳، ۶ و ۲۴ پس از تجویز خوراکی فورازولیدون (۱۰۰ mg به ازای هر سگ) اخذ شد و این مراحل در روزهای ۷، ۲۵ و ۴۵ پس از جراحی نیز در ساعات مشابه قبلی تکرار گردید. پس از آماده‌سازی نمونه‌ها، فورازولیدون به روش HPLC اندازه‌گیری شد. آنالیز واریانس یک طرفه و تست Dunnett برای تجزیه و تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت و مقادیر ($p < 0/05$) از نظر آماری معنی دار قلمداد گردید. **نتایج:** در گروه آزمایش، نمونه‌های خونی تغییرات معنی دار فورازولیدون را در روز ۲۵ نشان داد. نمونه‌های ادراری تغییرات معنی داری را در هر دو گروه در روز ۴۵ و در گروه آزمایش در روز ۲۵ آشکار ساخت. **نتیجه‌گیری نهایی:** نتایج این مطالعه نشان داد که خاصیت جذبی ایلئوم پیوند شده به مثانه به مرور زمان کاهش می‌یابد و مشکلات برخاسته از جذب دارو معمولاً نادر بوده و در بیشتر موارد ممکن است نیازی به کاستن از دوز داروهای تجویزی (به استثنای داروهایی که دوز درمانی آنها در محدوده کوچکی نوسان دارد) نباشد.

واژه‌های کلیدی: ایلئوسیتوپلاستی، باز جذب، فورازولیدون، سگ.

قسمت‌های مختلف دستگاه معده‌ای - روده‌ای از جمله ایلئوم است، اما خاصیت جذبی مخاط ایلئوم به خصوص وقتی در مجاورت ادرار قرار می‌گیرد این ظن را تقویت می‌نماید که ممکن است ایلئوم پیوند شده بتواند چرخه مجدد داروهای مختلف تجویز شده را که بخصوص مقداری از آنها به صورت متابولیزه نشده از ادرار دفع می‌گردد، برقرار نماید و از این نظر در محاسبه دوز درمانی داروهای مشکلاتی را ایجاد کند (۱۸). تعدادی از محققین نیز بر این باور هستند که به علت وارد شدن ایلئوم در مثانه ممکن است توانایی جذبی مخاط آن به علت تماس مداوم با ادرار به مرور زمان کاهش یابد (۳). هدف از انجام این مطالعه این است که مشخص نماید که تا چه حد چرخه دارو در خون در مورد دارویی که ترشح آن در ادرار به شکل متابولیزه نشده وجود دارد اهمیت می‌یابد و آیا میزان آن به حدی هست که بتواند در نوع تجویز و بخصوص دوز پیشنهادی داروها مؤثر واقع گردد.

اطلاعات متفاوتی در مورد ویژگی‌های جذبی فورازولیدون منتشر شده است. از آن جا که متابولیت‌های رنگی آن در ادرار، متعاقب تجویز خوراکی آن مشاهده شده است، بنابراین به میزان قابل توجهی قابلیت جذب دارد. گزارش شده که فورازولیدون در مایع مغزی نخاعی نیز منتشر می‌شود. فورازولیدون جذب شده به سرعت در کبد متابولیزه شده و قسمت عمده داروی جذب شده از طریق ادرار حذف می‌گردد (۷).

مقدمه

مثانه یکی از اعضاء مهم دستگاه ادراری می‌باشد که با ذخیره حجم مناسبی از ادرار در زمان لازم و فشار مطمئن سبب ادراری شدن تخلیه ادرار و مانع از آسیب به مجاری فوقانی دستگاه ادراری می‌گردد. بیماریهای مهم مادرزادی، اکتسابی، خوش خیم و یا بدخیم ممکن است در ساختمان و عمل طبیعی این عضو تداخل نموده و در نتیجه مثانه‌ای کوچک، منقبض و غیر ادراری را حاصل آورد. وجود فشار بالا در مثانه کوچک موجب برگشت ادرار به میزنای شده و این برگشت ادرار در نهایت موجب نابودی کلیه‌ها می‌گردد. در این موارد چنانچه درمان‌های دارویی مؤثر نباشند، جراحی پیوند مثانه توصیه می‌گردد. بنابراین هدف اولیه و مهم جراحی پیوند مثانه، تبدیل مثانه کم حجم و با فشار بالا به مثانه‌ای با حجم بالاتر و فشار کمتر می‌باشد تا در نتیجه به قسمت‌های بالای مجرای ادراری آسیبی وارد نگردد (۸، ۲۲، ۲۷). بیماریهایی همچون آماس بافت بینابینی مثانه، سل، تابش اشعه، آماس شیمیایی مثانه، و برداشت قسمتی از آن جهت درمان تومور و نقایص مادرزادی از جمله مواردی هستند که ممکن است عمل پیوند مثانه را برای افزودن حجم این عضو ضروری نماید (۵، ۸). یکی از پیوندهایی که امروزه برای افزایش حجم مثانه کاربرد دارد استفاده از



عانه کاملاً تراشیده و به شکل مرسوم در جراحی به روش آسپتیک آماده شد.

در گروه آزمایش، جراحی با ایجاد یک برش ۱۵-۱۰ cm روی خط وسط از ناحیه ناف به طرف استخوان عانه آغاز گردید. قطعه‌ای از ایلئوم به طول ۲۰ cm از حدود ۲۰ cm درجهٔ ایلئوسکال به سمت روده کوچک انتخاب و با ماساژ انگشتان عاری از محتویات روده‌ای گشته و در هر دو طرف محدود شد. قسمت محدود شده ایلئوم، ضمن حفظ عروق مزانترا آن جدا گردید و بلافاصله دوسر برش داده شده روده توسط نخ پلی دیاکسانون (roundbodied), Johnson+ Johnson gnel, Belgium ETHICON) (Polydioxanone-۳/۰) با سوزن گرد با الگوی ساده تکی آناستوموز شد. در مرحله بعد بر طبق روش Lamesch و Docu در سال ۱۹۸۳ قطعه جدا شده ایلئوم با حفظ عروق مزانترا آن به شکل U در آمده و قسمت‌های مزانتریک در کنار هم قرار گرفت و قسمت‌های سرری مجاور دو قطعه که به شکل U در آمده بود به وسیله نخ پلی دیاکسانون ۳/۰ با الگوی ساده سرتاسری به هم بخیه شدند. سپس سرتاسر ایلئوم U مانند در مجاورت محل بخیه برش داده شده و لایه‌های مخاطی نزدیک به محل بخیه نیز به وسیله همان نخ و با همان الگوی ساده سرتاسری به هم بخیه شدند و قطعه ایلئومی به شکل یک صفحه در آمد. در مرحله بعد صفحه ایلئومی ساخته شده در یک طرف به گونه‌ای توسط نخ پلی دیاکسانون ۳/۰ با الگوی کوشینگ دوخته می‌شد که قطعه بوجود آمده شبیه یک کلاهک گردد. سپس قطعه ایلئومی با نرمال سالیین استریل و بتادین رقیق (۱/۰٪) به طور کامل شستشو داده شد. در مرحله آخر قطعه آماده شده ایلئوم با مثانه حیوان که حدود نیمی از آن از ناحیه قدامی برداشته شده بود در دوردیف از بخیه‌های ساده سرتاسری و به دنبال آن بخیه‌های کوشینگ با همان نخ پلی دیاکسانون ۳/۰ دهان به دهان شد (۱۵). پس از اطمینان از عدم نشت در محل پیوند، مثانه بازسازی شده با ایلئوم پیوندی به آرامی به داخل محوطه بطنی برگردانده شد و محوطه بطنی با محلول نرمال سالیین استریل گرم شستشو گردید و مایعات با دستگاه ساکشن تخلیه شدند. ماهیچه‌ها و پوست به روش مرسوم در جراحی دام کوچک بخیه شدند.

در گروه کنترل مراحل اولیه جراحی تا پیدا کردن و محدود نمودن ۲۰ cm از ایلئوم، مشابه گروه آزمایش انجام شد، سپس عروق مزانتری خونرسان به قسمت محدود شده ایلئوم به طور کامل لیگاتور گشته و این قسمت از روده کاملاً برداشته شد. آناستوموز دوسر باقی مانده روده نیز مانند گروه آزمایش انجام گردید و بخیه ماهیچه‌ها و پوست و پانسمان نیز مانند گروه قبلی به روش مرسوم در دام کوچک انجام گرفت.

پس از جراحی درمان آنتی‌بیوتیکی با داروی سفازولین (با مقدار ۲۰ mg/kg، دوبار در روز) و جنتامایسین (۴ mg/kg، دوبار در روز) به مدت پنج روز ادامه یافت. مایع درمانی با استفاده از محلول قندی - نمکی و درمان ضد درد با داروی ترامادول (با دوز ۳ mg/kg، هر شش ساعت) طی

در این مطالعه در سگ از فورازولیدون خوراکی استفاده شده است و میانگین میزان باز جذب دارو در ساعات مختلف پس از تجویز آن، در روزهای گوناگون پس از جراحی مورد ارزیابی قرار گرفته است. بنابراین به طور خلاصه در این مطالعه پرداختن به سه نکته زیر مدنظر بوده است.

(۱) آیا در میزان چرخه مجدد فورازولیدون در ساعات مختلف پس از تجویز خوراکی آن، بین گروه آزمایش و گروه کنترل تفاوت و یا تفاوت‌های معنی داری وجود دارد؟

(۲) آیا با گذشت زمان از جراحی پیوند ایلئوم به مثانه، از خاصیت جذبی مخاط ایلئوم کاسته می‌شود؟

(۳) و مهم‌ترین پرسش اینکه با انجام این پیوند، بازنگری در محاسبه دوز تجویزی داروها چقدر می‌تواند جدی در نظر گرفته شود.

مواد و روش کار

در مطالعه حاضر ۱۰ قلاده سگ بالغ، به ظاهر سالم و دورگ با وزن تقریبی ۲۵-۱۵ kg مورد مطالعه قرار گرفتند. حیوانات به صورت تصادفی به دو گروه پنج تایی آزمایش و کنترل تقسیم شدند. هر دو گروه از نظر بالینی مورد معاینه قرار گرفتند و پس از تأیید سلامتی واکسیناسیون هفت گانه (Biocan, Cesko Rabies و DHPPiL Vaccine, Merial, France) (Vaccine, Modava daru Co., Iran) و ضد انگل مبندازول (Mebendazole, Lorencit, Damloran Co., Iran) برای آنها تجویز شد. به تمامی سگ‌ها دو روز قبل از انجام عمل جراحی یک قرص ۱۰۰ mg فورازولیدون (Furazolidone, Tehran daru Co., Iran) خورانده شده و در ساعت‌های اول، سوم، ششم و بیست و چهارم پس از خوراندن دارو، نمونه‌های خون (از رگ سفالیک) و ادرار (توسط سوند ادراری) برای ارزیابی مقدار دارو بر حسب $\mu\text{g/mL}$ اخذ گردید.

قبل از القای بیهوشی سفازولین (Tabriz Pharm. Co., Iran) Cefazoline, Zakaria به مقدار ۲۰ mg/kg - داخل رگی) و جنتامایسین (Gentamicin, Caspian Tamin Pharmaceutical Co., Iran) چهار mg/kg - داخل رگی) به عنوان آنتی‌بیوتیک پیش‌گیرانه تجویز گردید. ترامادول نیز به عنوان ضد درد (Pharma, USA Tramadol, MS) سه mg/kg (داخل رگی) قبل از عمل استفاده شد.

برای انجام عمل جراحی از داروی آرام‌بخش آپرومازین (NV., Belgium Acepromazine 2%, Kela laboratoria) به میزان mg/kg ۰/۳ به شکل داخل عضلانی استفاده شد. القای بیهوشی با تزریق محلول ۲/۵ درصد تیوپنتال سدیم (Biochemic GmbH, Vienna- Austria) (Nesdonal (Sodium Thiopental), Pacegrove LTD.,) با دوز ۱۰-۶ mg/kg انجام شد و نگهداری آن با استفاده از اکسیژن و هالوتان (England Halothane, ۱-۱٪) از طریق لوله نای و اتصال آن به دستگاه بیهوشی استنشاقی انجام گرفت. سپس حیوان به شکل خوابیده به پشت بر روی میز جراحی مقید گردید و محل جراحی از انتهای استخوان جناغ تا



پاک شود. اساس آزمایش جداسازی فورازولیدون از سرم و ادرار سگ با استفاده از جذب فرابنفش در طول موج ۲۵۴ nm، استفاده از HPLC نوع فاز معکوس با حلال استونیتریل و آب (به نسبت حجمی ۷۰ به ۳۰) با سرعت جریان حلال برابر یک mL/min در درجه حرارت ۴۰°C بود.

د- تعیین منحنی استاندارد فورازولیدون

غلظت‌های مختلفی از فورازولیدون (۲۰۰-۲۰ μg/mL) به دستگاه تزریق شد و پس از کالیبره کردن دستگاه و تکرار سه مرتبه از هر غلظت در روزهای مختلف، زمان ماندگاری فورازولیدون با شرایط دستگاه تعیین شد. بر اساس غلظت فورازولیدون و سطح زیر منحنی (Area under curve=AUC)، منحنی استاندارد فورازولیدون تعیین گردید که دارای معادله خط $y = 145336x - 158842$ می‌باشد. مقدار فورازولیدون در نمونه‌ها بر اساس این معادله خط تعیین گردید (نمودار ۱).

ه- روش‌های بررسی آماری: داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ به صورت توصیفی و تحلیلی مورد بررسی قرار گرفتند و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel نسخه ۲۰۰۳ انجام گرفت. بررسی تغییرات میزان فورازولیدون خون و ادرار در هر یک از گروه‌ها در طول زمان، با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه صورت گرفت، در ضمن مقایسه دو به دو زمان‌های بررسی به وسیله آزمون تکمیلی Dunnett انجام شد. $\alpha = 0/05$ مبنای قضاوت آماری قرار گرفت و در نتیجه معنی دار بودن تفاوت‌ها با اطمینان ۹۵٪ بیان شد.

نتایج

الف- نتایج مربوط به مقادیر فورازولیدون در سرم خون: میانگین و خطای معیار میزان فورازولیدون خون سگ‌ها، قبل و بعد از عمل جراحی، در هر دو گروه آزمایش و کنترل به تفکیک زمان در جدول ۱ ارائه گردیده است. تست آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که نوسانات این مقادیر در سرم خون گروه آزمایش معنی دار ($p = 0/001$) و در گروه کنترل غیرمعنی دار ($p = 0/059$) می‌باشد.

مقایسه گروه‌های تحت بررسی با استفاده از آزمون تکمیلی دانت نشان داد که مقدار فورازولیدون خون در گروه آزمایش بین روز صفر و ۲۵ افزایش معنی داری داشته است ($p = 0/002$) این در حالی است که بین روز صفر و هیچ‌کدام از روزهای بعد از عمل در گروه کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نمی‌شود ($p > 0/05$).

در نمودارهای خطی ۲ و ۳ روند تغییرات میانگین فورازولیدون خون و خطای معیار آن در هر دو گروه تحت بررسی، ارائه گردیده است. بررسی این نمودارها نشان داد که روند صعودی در میزان فورازولیدون خون به طور کلی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل چشمگیرتر است و این تغییرات از نظر آماری نیز معنی دار بودند ($p < 0/05$).

ب- نتایج مربوط به مقادیر فورازولیدون در ادرار: میانگین و خطای معیار میزان فورازولیدون ادرار، قبل و بعد از عمل جراحی، به تفکیک روز در

همین مدت انجام شد. در سه روز اول اشتهای حیوان با مقدار جزئی (حدود ۵۰ gr) ماده غذایی مورد بررسی قرار می‌گرفت. از روز سوم پس از عمل با مشاهده بازگشت اشتهای حیوان رژیم غذایی نرم آغاز شد و به تدریج به میزان غذا افزوده شد، به طوری که پس از گذشت یک هفته از جراحی به تدریج غذای معمول در دسترس حیوان قرار گرفت. در روزهای ۲۵، ۴۵ و ۷۰ پس از عمل یک قرص ۱۰۰ mg فورازولیدون به حیوان خوراندن شده و اخذ نمونه‌های خون و ادرار در ساعات اول، سوم، ششم و بیست و چهارم پس از آن به منظور ارزیابی میانگین مقادیر فورازولیدون بر حسب میکرو گرم در میلی لیتر در روزهای مختلف (هفت، بیست و پنج و چهل و پنجم) مورد مقایسه قرار گرفت.

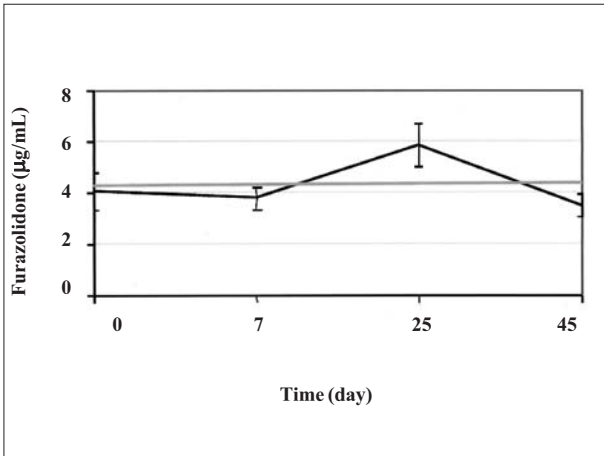
الف- روش استخراج و مشتق‌سازی نمونه‌ها: پس از جداسازی سرم از نمونه‌های خون اخذ شده، استخراج و مشتق‌سازی نمونه‌های سرم و ادرار به روش زیر انجام گرفت:

- ۱- ۱ mL از نمونه (سرم یا ادرار) با ۴ mL محلول متانول (Germany Metanol, Merck) و آب (به نسبت مساوی ۵۰ به ۵۰) مخلوط شد.
- ۲- محلول فوق به مدت ۲۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگه‌داری شد.
- ۳- محلول به مدت ۴۰-۳۰ دقیقه، در بن ماری ۴۰°C قرار داده شد (تا متانول تبخیر شود).
- ۴- مقدار ۲ mL اتیل استات (Ethylacetat, Merck, Germany) به محلول اضافه گردید.
- ۵- محلول به مدت ۲۰ دقیقه مخلوط شد.
- ۶- مخلوط حاصل به مدت ۱۵ دقیقه با ۳۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شد.
- ۷- فاز آلی (لایه بالایی) جدا شده و از کاغذ صافی عبور داده شد.
- ۸- باقی مانده حاصل در بن ماری ۴۰°C قرار داده شد تا خشک شود (۳۰، ۲۴، ۲۰، ۱۴، ۱۳).

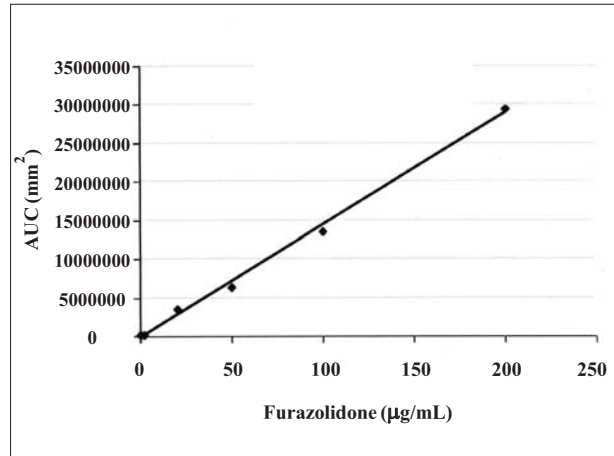
ب- تهیه استاندارد داخلی: به عنوان استاندارد داخلی، غلظت‌های مشخصی (۱۰ و ۱/۱۰، ۱/۱۰، ۰/۱۰) از داروی فورازولیدون (محلول استاندارد) (Furazolidone, Sigma, USA) به سرم سگ (۱ mL) از هر غلظت به ۰/۹ mL سرم) که فاقد هر نوع دارویی بود اضافه شد و مراحل استخراج و مشتق‌سازی مانند روش ذکر شده انجام شد تا راندمان دستگاه HPLC و صحت روش کار بررسی شود.

ج- تزریق و آنالیز دستگاهی با HPLC: این مرحله از آزمایش نیز بر اساس روشی است که توسط Dawood و همکاران در سال ۱۹۹۸ انجام شد (۶). برای این اساس به ماده خشک باقی مانده، ۱ mL محلول استونیتریل (gradient grad for liquid chromatography) (Acetonitrile, Merck, Germany) و آب (به نسبت حجمی ۷۰ به ۳۰) اضافه شده و ماده خشک به خوبی در آن حل گردید. سپس محلول از میکرو فیلتر ۰/۴۵ μ عبور داده شد و بعد ۲۰ μL از آن با سرنگ میکرو لیتری Hamilton به دستگاه تزریق شد. پس از هر تزریق، محل تزریق با محلول استونیتریل و آب (به نسبت حجمی ۷۰ به ۳۰) شسته می‌شد تا مسیر کاملاً

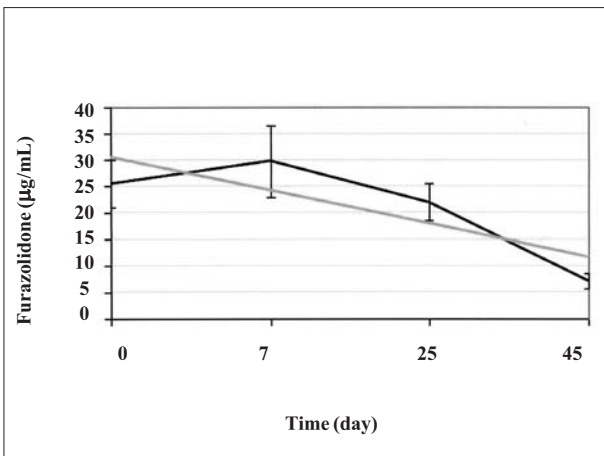




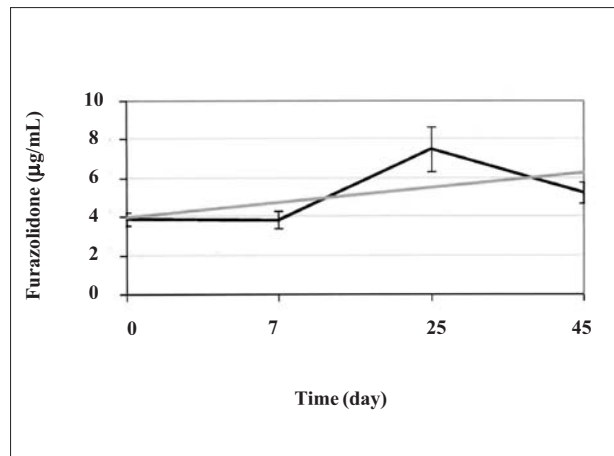
نمودار ۲. روند تغییرات میانگین فورازولیدون خون و خطای معیار آن در سگ‌های گروه کنترل. خط روند — کنترل



نمودار ۱. منحنی استاندارد فورازولیدون (The Standard Curve of Furazolidone).
 $Y = 145336x - 158842$ $R^2 = 10/9967$



نمودار ۴. روند تغییرات میانگین فورازولیدون ادرار و خطای معیار آن در سگ‌های در گروه کنترل. خط روند — کنترل



نمودار ۳. روند تغییرات میانگین فورازولیدون خون و خطای معیار آن در سگ‌های گروه آزمایش. خط روند — کنترل

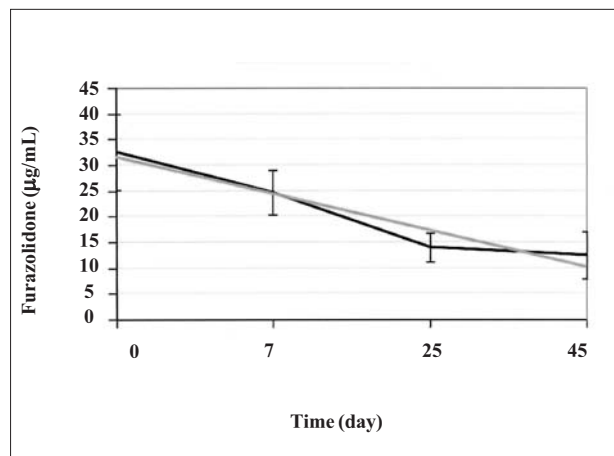
این مقادیر در هر دو گروه معنی داری باشد ($p < 0.05$).

مقایسه گروه‌های تحت بررسی با استفاده از آزمون تکمیلی دانت نشان داد که مقدار فورازولیدون موجود در ادرار در گروه آزمایش بین روزهای صفر و ۲۵ و صفر و ۴۵ کاهش معنی دار داشته است ($p < 0.05$). این کاهش معنی دار در گروه کنترل نیز بین روز صفر و ۴۵ قابل مشاهده است ($p < 0.05$).

نمودارهای خطی ۴ و ۵ روند تغییرات میانگین فورازولیدون موجود در ادرار و خطای معیار آن را در گروه‌های تحت بررسی نشان می‌دهد.

بحث

امروزه در طب انسانی هنوز هم استفاده از ایلئوم برای بازسازی مشانه‌ای که قسمتی از آن به علت تومورهای بدخیم برداشته شده، در جراحی‌های دستگاه ادراری کاربرد دارد. پیامد این جراحی می‌تواند این باشد که حذف داروهای تجویز شده به منظور ادامه درمان بدخیمی‌ها، با



نمودار ۵. روند تغییرات میانگین فورازولیدون ادرار و خطای معیار آن در سگ‌های گروه آزمایش. خط روند — کنترل

جدول ۱۲ ارائه گردیده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که نوسانات



جدول ۱. میانگین و خطای معیار مقادیر فورازولیدون ($\mu\text{g}/\text{mL}$) در سرم خون سگ‌ها در گروه‌های کنترل و آزمایش به تفکیک روزهای مختلف. (*) اختلاف با مقادیر قبل از عمل معنی دار است ($p < 0.05$).

زمان (روز)	گروه کنترل	گروه آزمایش
قبل از عمل (روز صفر)	۴/۰۶±۰/۷۵	۳/۸۷±۰/۳۶
۷	۳/۷۸±۰/۴۴	۰/۸۴±۰/۴۳
۲۵	۵/۸۵±۰/۸۵	*۷/۴۸±۱/۱۷
۴۵	۳/۵۰±۰/۴۴	۵/۲۴±۰/۵۴

جدول ۲. میانگین و خطای معیار مقادیر فورازولیدون ($\mu\text{g}/\text{mL}$) در ادرار سگ‌ها در گروه‌های کنترل و آزمایش به تفکیک روزهای مختلف. (*) اختلاف با مقادیر قبل از عمل معنی دار است ($p < 0.05$).

زمان (روز)	گروه کنترل	گروه آزمایش
قبل از عمل (روز صفر)	۲۵/۵۲±۴/۴۶	۳۲/۴۸±۷/۳۵
۷	۲۹/۶۸±۶/۷۸	۲۴/۶۴±۴/۳۴
۲۵	۲۲/۰۰±۳/۴۲	۱۳/۹۸±۲/۸۵
۴۵	۷/۱۷±۱/۴۷	۱۳/۴۸±۴/۶۱

تأخیر انجام شود و از طرف دیگر تجویز داروهای داخل مثانه‌ای می‌تواند موجب بروز ناخواسته تظاهرات سیستمیک دارو گردد (۱۸). استفاده از قطعات مختلف روده‌ای در بازسازی مثانه می‌تواند آشفته‌گی‌های متابولیک متعددی را به علت جذب مواد ادراری حاصل آورد (۱۹). بنابراین خاصیت جذبی روده چه در مورد مواد ادراری و یا داروهای ترشح شده در ادرار می‌تواند مبنای تحقیقات بسیاری قرار گیرد (۲۱، ۱۸، ۲۰).

در مطالعه حاضر استفاده از ایلئوم برای پیوند مثانه و تجویز داروی فورازولیدون به عنوان دارویی که ترشح ادراری بالایی دارد مبنای بررسی میزان جذب آن از طریق مثانه بازسازی شده در سگ قرار گرفته است، تادر این راستا بتوان شدت و اهمیت این باز جذب را مورد مطالعه قرار داد.

الف- مقادیر فورازولیدون در سرم خون: بررسی مقادیر فورازولیدون در سرم خون، قبل از عمل جراحی پیوند ایلئوم به مثانه و پس از آن نشان داد که تغییرات مقدار سرمی این دارو در روز ۲۵ پس از عمل در مقایسه با مقادیر آن در قبل از عمل جراحی معنی دار بوده است. با توجه به اینکه این تغییرات در گروه کنترل معنی دار نیست می‌توان استنتاج نمود که باز جذب این دارو از ایلئوم پیوند شده در مثانه صورت گرفته است. معنی دار نبودن میزان سرمی این دارو را در روز ۴۵ شاید بتوان به کاهش خاصیت جذبی ایلئوم که با گذشت زمان اتفاق می‌افتد مرتبط دانست. البته باید این نکته را متذکر شد که عدم تغییرات معنی دار فورازولیدون در هفته اول که مغایر با انتظار محقق بر میزان بالای باز جذب داروی فورازولیدون از قطعه پیوندی می‌باشد را شاید بتوان به این مسئله مرتبط دانست که حیوان در روزهای اول قادر به ذخیره ادرار در زمان کافی نبوده و تکرر ادرار موجب می‌گردد که تماس لازم برای باز جذب معنی دار فورازولیدون به وقوع نپیوندد. افزایش دفعات ادرار در روزهای اول پس از عمل یک یافته معمول پس از پیوند ایلئوم به مثانه است که در این مطالعه نیز به خوبی قابل مشاهده بود.

در مطالعه‌ای که Abd Alla و Attia در سال ۲۰۰۰ بر روی ۲۹ بیمار انجام دادند، گزارش شد که به دلیل تکرر ادرار مدت زمان ذخیره آن در مثانه پیوندی کاهش یافته و در نتیجه اختلالات الکترولیتی یا اسیدوز متابولیک پس از جراحی پیوند مثانه کاهش یافته است. این مطالعه می‌تواند تأییدی برای چگونگی عدم بروز تغییرات در هفته اول پس از جراحی پیوند

ایلئوم به مثانه در سگ‌ها در مطالعه حاضر باشد (۱) تماس طولانی مدت با ادرار می‌تواند موجب تغییراتی در شکل پرزهای مخاطی ایلئوم پیوندی گردد. تغییر شکل این پرزها توسط Gearhart و همکاران در سال ۱۹۸۶ گزارش شده است. این تغییر می‌تواند در کاهش جذب مواد و داروهای مترشح در ادرار نقش داشته باشد (۱۰). تغییرات ساختاری بافت پوششی ایلئوم پس از پیوند آن به مثانه در تحقیق Makiura و همکاران در سال ۱۹۹۴ نیز گزارش شده است. آنها معتقد بودند که این تغییرات ممکن است در کاهش باز جذب مواد داخل ادرار به گردش خون نقش داشته باشد (۱۷). Gitlin و همکاران در سال ۱۹۹۹ که عمل پیوند ایلئوم و معده را به مثانه سگ‌ها انجام دادند، مشاهده نمودند که در محل آناستوموز مثانه به ایلئوم و معده سلول‌های بافت پوششی ادراری بر روی بافت پوششی ایلئوم و معده کشیده می‌شود. این تغییرات نیز می‌تواند موجب کاهش خاصیت باز جذبی در محل آناستوموز گردد (۱۲). Mattioli و همکاران در سال ۲۰۰۶ نیز آتروفی پرزهای ایلئوم، کریپت‌ها و سلول‌های اپیتلیال را مسئول کاهش خاصیت جذبی ایلئوم می‌دانند. این محققین جذب سیپروفلوکساسین و هیدروکورتیزون را از ماه سوم تا نهم پس از پیوند فقط در سه بیمار از هفت بیمار گزارش کردند و این مسئله نشان می‌دهد که کاهش پیشرونده در جذب داروها از مثانه پیوندی به مرور زمان به وقوع می‌پیوندد، هر چند آنها یادآور شدند که این کاهش باز جذب داروها در ۱۰۰٪ بیماران رخ نداده است (۱۸)

اختلالاتی در زمینه داروهای متعدد تجویز شده پس از پیوند روده به مثانه گزارش شده است. این داروها شامل فنی توئین، متوترکسات، لیتیموم، سیپروفلوکساسین و هیدروکورتیزون می‌باشد (۲۸، ۲۵، ۱۸، ۴). عدم گزارش باز جذب مجدد داروهای دیگر بدین معنی نیست که فقط داروهای ذکر شده می‌توانند مجدداً وارد گردش خون محیطی شوند بلکه شاید اهمیت آن به قدری نبوده است که از نظر بالینی با اهمیت تلقی گردد. باید یاد آور شد که بعضی از داروها مثل لیتیموم حاشیه امنیتی پایینی دارند و چنانچه غلظت آنها به دو برابر حد بالای درمانی برسد ممکن است مسمومیت‌زا باشند و از این نظر باید به داروهایی که مسمومیت با آنها به سادگی به وقوع می‌پیوندد در پیوند ایلئوم به مثانه توجه نمود. جذب دارو از مخاط ایلئوم در مطالعه Bowyer و همکاران در سال ۱۹۸۷ گزارش شده



فورازولیدون باشد ولی پس از آن با ترمیم کامل مثانه و بیشتر شدن زمان تماس ادرار با مخاط ایلئوم میزان باز جذب فورازولیدون در خون معنی دار گردید. عدم تغییر معنی دار فورازولیدون در روز ۴۵ پس از عمل شاید به دلیل کاهش خاصیت باز جذبی مخاط ایلئوم پیوند شده باشد.

ب- مقادیر فورازولیدون در ادرار: در این مطالعه اختلاف میانگین مقادیر اندازه گیری شده فورازولیدون در ادرار، در هر دو گروه آزمایش و کنترل معنی دار بود. معنی دار بودن تفاوت سطح فورازولیدون در ادرار سگ های گروه کنترل (سگ هایی که در آنها پیوند ایلئوم به مثانه انجام نشده است) نشان می دهد که اندازه گیری فورازولیدون در ادرار فاکتور مناسبی برای بررسی میزان جذب آن در خون نمی باشد چرا که اصولاً سگ ها در شرایط نگه داری در قفس ممکن است مدت طولانی تری ادرار خود را احتباس نمایند. بنابراین با وجود معنی دار بودن اختلاف میانگین میزان فورازولیدون در هر دو گروه آزمایش و کنترل نمی توان این معنی دار بودن را به جراحی مرتبط دانست.

آنچه از این مطالعه بدست می آید این است که هر چند خاصیت باز جذبی ایلئوم می تواند تغییراتی در تجویز داروها حاصل آورد اما به نظر می رسد به غیر از داروهایی که حاشیه امنیتی پایینی دارند، تغییر دوز داروها پس از پیوند ایلئوم به مثانه حداقل در مطالعه حاضر چندان حائز اهمیت نیست.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از دانشگاه شهید چمران اهواز به واسطه تأمین مالی این پژوهش قدردانی می نمایند.

References

1. Abd Alla, H.M., Attia, A.A. (2000) Lower urinary tract reconstruction following radical cystectomy using ileal neobladder with studor technique; 3 Years Experience. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 12: 235-243.
2. Alhasso, A., Bryden, A.A., Neilson, D. (2000) Lithium toxicity after urinary diversion with ileal conduit. *BM J.* 320: 1037.
3. Bakhtiari, J., Fattahian, H.R., Jafarzadeh, S.R., Nowrouzian, I., Ardeshtir, A. (2004) Clinical

است. این محققین باز جذب داروی متوترکسات را پس از جراحی پیوند ایلئوم به مثانه گزارش نمودند (۴). هر چند Pisani و Gelosa در سال ۲۰۰۳ اعلام نمودند که اختلالات متابولیکی در عمل پیوند بیشتر شامل اختلال در متابولیسم الکترولیت ها، استئومالاسی، تأخیر در رشد، تشکیل سنگ و عفونت می باشد اما این محققین اختلال در متابولیسم داروها را نیز متذکر شده اند (۱۱).

بروز تغییرات متابولیکی که پس از پیوند ایلئوم به مثانه رخ می دهد، مؤید این نکته است که باز جذب مواد ادراری صورت می پذیرد. برای مثال باز جذب آمونیاک، کلرید آمونیوم، سدیم، آب و یون هیدروژن در پیوند روده به مثانه در مطالعه Singh و Thomas در سال ۱۹۹۵ و Scott و Terry در سال ۲۰۰۵ گزارش شده است که این خود مؤید خاصیت جذبی ایلئوم در مثانه پیوند شده است (۲۹، ۲۶). اسیدوز متابولیک که یکی از علل مهم آن جذب یون هیدروژن و از دست رفتن بی کربنات از ادرار می باشد پس از پیوند ایلئوم به مثانه گزارش شده است، که در صورتی که کلیه ها سالم باشند قابل تحمل است و معمولاً نیاز به درمان دارویی ندارد (۱۶). Pinter و همکاران در سال ۲۰۰۸ ضمن اینکه گزارش کرده اند که پیوند مثانه با ایلئوم در مقایسه با قولون به علت خونرسانی وسیع روده کوچک، تولید موکوس کمتر و حداقل آشفتنگی های متابولیک (در مقایسه با پیوند معده و قولون) از مزایای بیشتری برخوردار است اما سندروم کوتاه شدن روده، کمبود ویتامین B_{۱۲} و بوجود آمدن اسیدوز متابولیک را از مشکلات پیوند ایلئوم به مثانه گزارش نموده اند. آنها در مطالعه خود اختلال در جذب چربی، تغییر در باز جذب نمک های صفرای و کاهش جذب ویتامین های محلول در چربی را نیز در این نوع پیوند گزارش نموده اند. این محققین گوشزد نموده اند که شواهدی مبنی بر کاهش خواص جذبی قطعه روده پیوند شده به مثانه با مرور زمان وجود دارد. تغییرات بافتی گفته شده شامل آتروفی مخاط و کوتاه شدن ارتفاع پرزهای ایلئوم می باشد. بنابراین انتظار کاهش خاصیت جذبی مخاط ایلئوم به مرور زمان از حوادث خوبی است که پس از پیوند ایلئوم به مثانه به وقوع می پیوندد (۲۱).

از آنجا که مخاط ایلئوم موجب باز جذب مواد ادراری و داروهای می گردد بعضی از محققین به برداشت مخاط ایلئوم و سپس پیوند آن به مثانه اقدام نموده اند که از این موارد می توان به مطالعه Fattahian و همکاران در سال ۲۰۰۶ اشاره نمود. این محققین مخاط ایلئوم را توسط آنزیم های کلاژناز و تریپسین برداشته و پس از آن ثابت کردند که خاصیت باز جذب گلوکز آن به میزان چشمگیری کاهش یافته است (۹).

در مطالعه حاضر از آن جا که نیمی از مثانه برداشته شده و سپس ایلئوم با حفظ عروق مزانتزان به مثانه پیوند شده است، و وجود خاصیت باز جذبی ایلئوم پیوندی دور از انتظار نبود اما میزان شدت و وسعت آن می توانست مزیت این پیوند را تحت تأثیر قرار دهد. به نظر می رسد در روزهای اولیه پس از پیوند (حدوداً یک هفته) عدم ذخیره طولانی ادرار در مثانه بازسازی شده، توجیه منطقی برای عدم بروز تغییرات معنی دار در سطح سرمی



- evaluation of ileocystoplasty in dogs. *J. Vet. Res.* 59: 57-62.
4. Bowyer, G.W., Davies, T.W. (1987) Methotrexate toxicity associated with an ileal conduit. *Br. J. Urol.* 60: 592.
 5. Cheng, E., Rento, R., Grayhack, J.T., Oyasu, R., Mc Vary, K.T. (1994) Reversed seromuscular flaps in the urinary tract in dog. *Urol. J.* 152: 2252-2257.
 6. Dawood, A.A., Karkalas, J., Ray, R.N., Williams, C.S. (1988) The occurrence of non-volatile amine in chilled- stored rainbow trout (*Salmo irideus*). *Food Chem.* 27:33-45.
 7. Donald, C.P. (2005) *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. (5th ed.). Blackwell Publishing. Ames, Iowa, USA.
 8. Duel, B.P., Gonzalez, R., Barthold, J.S. (1998) Alternative techniques for augmentation cystoplasty. *Urol. J.* 159: 998-1005.
 9. Fattahian, H.R., Bakhtiari, J., Kajbafzadeh, A.M., Nowrouzian, I. (2006) The immediate enzymatic cocktail effect of the absorptive function of neobladder made by ileocystoplasty. *Iran. J. Vet. Res.* 7: 63-67.
 10. Gearhart, J.P., Albertsen, P.C., Marshall, F.F. (1986) Pediatric applications of augmentation cystoplasty. The Jones Hopkins experience. *Urol. J.* 136: 430.
 11. Gelosa, M., Pisani E. (2003) Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 75: 14-17.
 12. Gitlin, J.S., Wu, X.R., Sun, T.T., Ritchey M.L., Shapiro, E., Khoury, A.E. (1999) New concepts of histological changes in experimental augmentation cystoplasty: Insights into the development of neoplastic transformation at the enterovesical and gastrovesical anastomosis. *Urol. J.* 162: 1096-1100.
 13. Kajita, H., Hatakeyama, E. (2008) Simultaneous determination of residual veterinary drugs in livestock products and fish by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* 49: 381-389.
 14. Kari, F.W., Weaver, R., Neville, M.C. (1997) Active transport of nitrofurantoin across the mammary epithelium in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280: 664-668.
 15. Lamesch, A., Dociu, G. (1983) Augmentation ileocystoplasty: An experimental study in dogs. *Urol. Res.* 11: 145-150.
 16. Lonsway, J.M. (2000) Surgical and medical treatment options for urge incontinence. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 100: 55-58.
 17. Makiura, Y., Okada, Y., Tomoyoshi, T., Maeda, T. (1994) Morphological analysis of ileal grafting following ileocystoplasty in the rat: a kinetic and ultra structural study of the intestinal epithelium. *Int. Urol. J.* 1: 143-150.
 18. Mattioli, F., Tagnoni, P., Manfredi, V., Gosmar, M., Corbu, C., Garbero, C., Martelli, A. (2006) Inter-individual variability in the absorption of ciprofloxacin and hydrocortisone from continent ileal reservoir for urine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 62: 119-121.
 19. Mukherjee, C. (1988) Quoted by: Saberi Afshar, F., Avizeh, R., Ghadiri, A.R., Ahangarzadeh, M. (2005) Clinical, radiological and ultrasonographical findings after ileocystoplasty in dog. *J. Vet. Res.* 60: 53-58.
 20. Nakazawa, H., kato, K., watanabe, T., Oka, H. (1999) Simultaneous determination of residual retracyclines in foods by high performance liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 732: 55-64.
 21. Pinter, A.B., Vajda, P., Juhasz, Z. (2008) Bladder augmentation in childhood: metabolic consequences and surgical complications. Review and own investigation. *J. Paediatr. Surgical Specialties.* 2: 62-68.
 22. Rink, R.C., Adams, M.C. (1998) Augmentation cystoplasty. In: *Compbell's Urology*. Walsh, P.C. (ed). (7th ed.). Vol. 3. W.B. Saunders Co. London, UK. p. 3167-3189.
 23. Rupp, H.S., Munns, R.K., Long, A.R., Plakas, S.M. (1994) Furazolidone in Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) muscle tissue by liquid chromatography.



- J. AOAC. Int. 77: 344-350.
24. Samanidou, V.F., Evaggelopoulos, E.N. (2007) Analytical strategies to determine antibiotic residues in fish. *J. Sep. Sci.* 30: 2549-2569.
25. Savarirayan, F., Dixeg, G. (1969) Syncope following ureterosigmoidoscopy. *Urol. J.* 101: 844-845.
26. Scott, M.G., Terry, W.H. (2005). Metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children. *Urol. J.* 173: 1080-1086.
27. Sheldon, C.A., Gilbert, A., Wacksman, J., Lewis, A.G. (1995) Gastrocystoplasty: Technical and metabolic characteristics of the most versatile childhood bladder augmentation modality. *J. Pediatr. Surg.* 30: 283-287.
28. Shoemaker, W.C. (1995) Reversed seromuscular grafts in urinary tract reconstruction. *J. Urol.* 74: 453.
29. Singh, G., Thomas, D.G. (1997) Bowel problems after enterocystoplasty. *Br. J. Urol.* 79: 328-332.
30. Sugden, E.A., Macintosh, A.I., Vilim, A.B. (1983) High pressure liquid chromatographic determination of nitrofurazone and furazolidone in chicken and pork tissues. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 66: 874-880.



Evaluation of furazolidone reabsorption in the dog bladder following ileocystoplasty

Saberi Afshar, F.^{1*}, Najafzadeh, H.², Pourmehdi Boroujeni, M.³, Hossein Boroujerdi, M.S.¹

¹Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran-Iran.

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

³Department of Food hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz-Iran.

(Received 13 July 2012 , Accepted 22 October 2012)

Abstract:

BACKGROUND: Drug absorption within intestinal urinary diversions has been reported to cause prolonged and higher grade toxicity. **OBJECTIVES:** The aim of this study has been to determine the importance and significance of drug absorption via neobladder after ileocystoplasty. **METHODS:** Ten healthy adult mixed breed dogs of both sexes (7 males and 3 females), weighing between 15-25 kg were selected. The animals were randomly divided into equal test and control groups. In treatment group, partial cystectomy, resecting 50 percent of the bladder and immediate ileocystoplasty was performed by Lamesch and Docu technique. In control group an ileal resection and intestinal tract re-anastomosis was achieved without partial cystectomy and ileocystoplasty. In all animals, blood and urine samples were taken before surgery, at hours 1, 3, 6 and 24 after oral administration of Furazolidone (100 mg/dog) and this process was repeated on days 7, 25 and 45 after operation at the same hours. After preparation of the samples, the Furazolidone was measured by HPLC assay. One way analysis of variance and Dunnet test were used for the analysis of the data and P values less than 0.05 were considered statistically significant. **RESULTS:** In test group, the blood samples showed significant changes of Furazolidone on day 25. The urine samples revealed significant changes on day 45 in both groups and on day 25 in test group. **CONCLUSIONS:** The results of this study showed absorptive effect of the ileum that decreases with time. Problems arising from drug reabsorption are usually rare and in most drugs a change in dosage (except those which have a narrow treatment ratio) may not be required.

Key words: ileocystoplasty, reabsorption, furazolidone, Dog.

Figure Legends and Table Captions

Graph 1. The standard curve of Furazolidone. $Y=145336x-158842$ $R^2=10.9967$

Graph 2. The trend average changes of Furazolidone in blood and its standard deviation in the dogs of control group. The trend line (—) Control (—)

Graph 3. The trend average changes of Furazolidone in blood and its standard deviation in the dogs of test group. The trend line (—) Control (—)

Graph 4. The trend average changes of Furazolidone in urine and its standard deviation in the dogs of control group. The trend line (—) Control (—)

Graph 5. The trend average changes of Furazolidone in urine and its standard deviation in the dogs of test group. The trend line (—) Control (—)

Table 1. The average and standard deviation of Furazolidone values($\mu\text{g/mL}$) in the blood serum collected from dogs in control and test groups at four intervals. The difference with preoperative values is significant ($p<0.05$).

Table 2. The average and standard deviation of Furazolidone values($\mu\text{g/mL}$) in urine collected from dogs in control and test groups at four intervals. The difference with preoperative values is significant ($p<0.05$).

