

Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Mekanik intestinal Obstrüksiyona Ranitidinin Etkisi

Nuri A. KAMA
Arif ÖZDEMİR
Türkan KÜÇÜKALİ

THE EFFECT OF RANITIDINE ON
EXPERIMENTAL MECHANICAL INTESTINAL
OBSTRUCTION

Numune Hastanesi Cerrahi Kliniği Hacettepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi Patoloji Bölümü. ANKARA

Geliş Tarihi: 20 Şubat 1989

ÖZET

*Bu çalışma tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan mekanik intestinal obstrüksiyonda ranitidinin etkisini araştırmak amacıyla yapıldı. Ortalama gross patolojik puan kontrol grubunda 3.56-0.5299,- deney grubunda 2.4*0.5925 (p<0.05) olarak bulundu. Kontrol grubunda bütün deneklerde intraperitoneal sim biriktiği halde ran il it! i u verilen grupta 4. denekte az miktarda peritoneal sıvı toplanması oldu (p<0.05). Kan üre ve kreatinin kontrol grubunda yüksek değerlerde bulundu (p<0.005). Ranitidin grubunda daha derin asidoz vardı. Ortalama WCO^J konsantrasyonu kontrol grubunda 17.475*2.025 mmol/L, deney grubunda 10.84\ 0.6946 mmol/L olarak ölçüldü (p<0.05). Deney grubundaki asidoz respiratuar olarak kompanse edildiği için bu gruptaki ortalama PCO₂ değeri kontrol grubuna göre daha düşük seviyede idi (p<0.05).*

*Bu bulguların aksine histopatolojik incelemeler sonucunda ranitidin verilen grupta hem kapalı hem de proksimal intestinal segmentlerde yaygın mukozal nekrozlar tesbit edildi. Ortalama histopatolojik puanlar sırasıyla kontrol ve deney gruplarında kapalı luapta 1.79*0.2575 ve 2.50\ 0.2694 (p<0.05), proksimal luapta 0.92*0.2064 ve 1.98\ 0.332 <p<0.05) olarak bulundu.*

Ranitidin gastrik, pankreatik sıvı sekresyonunu önemli derecede azalttığından dolayı proksimal barsak segmentlerinde sıvı birikimini önemli derecede azaltmıştır, Splanknik kan akımını ve kopiller permeabiliteyi azalttığı içinde peritoneal sıvı sekestrasyonunda azalmaya yol açmıştır. Bunların tersine yaygın vazokonstriksiyona sebep olduğu için ise ranitidin grubunda barsaklarda yaygın mukozal nekroz, intramural hemoraji ve inflamasyon gelişti.

Anahtar kelimeler: Ranitidin, intestinal obstrüksiyon.

SUMMARY

*This study was designed to examine the influence of ranitidine on mechanical intestinal obstruction in the rabbit. The mean gross pathologic score was 3.56*0.5299 in the control group compared with 2.4*0.5925 in the ranitidine group (p<0.05). Although there was no free peritoneal fluid in the control group, only 4 animals in the treatment group had a little amount of peritoneal fluid (p<0.05). The blood urea and creatinin concentrations were high in the control group (p<0.005). Rabbits treated with ranitidine had more severe metabolic acidosis. Mean HCO₃⁻ concentrations were 17.45-2.025 mmol/L in the control and 10.84*0.6946 mmol/L in the ranitidine groups (p<0.05). Metabolic acidosis was compensated by hyperventilation. Because of this, the mean PCO₂ reduced significantly in the group of animals which were treated with ranitidine (p<0.05).*

*Contrary to the gross pathologic findings; at microscopic examination, ranitidine treatment resulted in significantly extensive mucosal necrosis, intramural hemorrhage and inflammation, both in the closed loop and in the proximal portions. In the closed-loop segments, the mean microscopic pathologic scores were 1.79*0.2575 in the control and 2.50-0.2594 in the ranitidine groups (p<0.05). In the small intestine proximal to the closed-loop segment, the scores were 0.92-0.2064 in the control and 1.98*0.332 in the ranitidine groups (p<0.05).*

Ranitidine decreases the volume of gastric and pancreatic secretion to a great extent. So that a smaller amount fluid accumulated in the treatment group. Ranitidine also reduce ii-t-receptor-induced increased in mesenteric, gastric and hepatic artery blood flow. Since the portal blood flow and permeability decrease due to the widespread vasoconstriction on the splanchnic arteriole, ranitidine treatment resulted in significantly decreased the volume of urea peritoneal fluid. Contrary to this effect, ranitidine produced extensive mucosal necrosis, intramural hemorrhage and inflammatory infiltrates in the whole intestinal segments.

Key Word: Ranitidine, intestinal obstruction.

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.7. S.3, 1989, 157-163

Modern tedavi prensipleri 100 yıl önce belirlenmiş olmasına rağmen intestinal obstrüksiyon günümüzde önemini hala korumaktadır. Bu asrın başlarında McCallum ve arkadaşları (18) tarafından intestinal obstrüksiyonlarda mortalitenin birinci derecede sebebinin hipovolemi olduğu belirtilmiştir. Wangenstein'in (27) intestinal dekompresyon amacıyla nozogastrik tüp kullanması tedavide önemli bir gelişme olarak kaydedilmiştir. Buna paralel olarak elektif fitik ameliyatlarının yaygınlaşması, perioperatif bakımdaki gelişmeler ve gerektiğinde erken cerrahi müdahaleye eğilimin artması sonucu intestinal obstrüksiyonlarda mortalite oranı %60 dan %5-10'a kadar düşmüştür (8, 21, 27). Halen intestinal obstrüksiyonlardaki bu mortalitesinin en önemli sebebi tıkanmış barsaktaki strangülasyon ve nekroza bağlı fizyopatolojik değişikliklerdir (6, 12, 22).

Değişik intestinal tüplerle gastrointestinal sıvıların dekompresyonu dışında tıkanmış barsaktaki aşırı sıvı birikimini önlemeye yönelik bilinen bir tedavi yöntemi yoktur. Deneysel olarak Mulvihill ve arkadaşları (18) intestinal obstrüksiyonda bozulmuş sekretuar fonksiyonları düzeltmek amacıyla somatostatatin verdikleri grupta barsak lümeni basıncında, sodyum ve potasyum düzeylerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışma tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan mekanik intestinal obstrüksiyonda, gastrik ve pankreatik sıvı sekresyonunu azalttığı bilinen bir H₂ reseptör antagonisti olan ranitidin'in (7, 13, 15, 17, 30) etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma SSBY Hıfzısıhha Enstitüsü Farmakoloji Laboratuvarlarında, ağırlıkları 1600-2100 gram olan 20 Yeni Zellanda tipi beyaz erkek tavşanda yapıldı. Denekler randomize 10'arlık 2 gruba ayrıldı. Bütün hayvanlar sağ kulak veninden 25mg/kg'a pentobarbital-Na verilerek uyutuldu. Karın traşi yapıldıktan sonra Betadinle cilt dezenfekte edilerek orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. İleoçekal valvin 10 cm. proksimalinden itibaren, ileum 2/0 ipeklerle bağlanarak 15 cm. lik kapalı lup oluşturuldu (18). Daha sonra karın tek tabaka halinde 3/0 vikrille devamlı olarak kapatıldı. Kontrol grubundaki deneklere (Grup I) ameliyattan hemen sonra başlanmak üzere 20 cc/kg/24 saat serum fizyolojik (SF) sağ kulak veninden 6 saatte bir 4 eşit dozda verildi. Deney grubunda ise (Grup II) 15 mg./kg/24 saat (1). Ranitidin belirtilen dozda SF içinde sulandırılarak aynı şekilde verildi. Deney süresince denekler oral beslenmedi. Her iki gruptaki denekler deneyin 24. saatinde sol kulak arterinden kan gazları için örnek alındıktan sonra 25 mg/kg pentobarbital Na verilerek uyutuldu. Eski kesi yerinden laparotomi yapılarak bulgular aşağıdaki şekilde değerlendirildi.

1. Gros patolojik inceleme: Deney gruplarını bilmeyen bir araştırmacı tarafından peritonda ve kapalı lupta sıvı bulunması, proksimal barsak segmentlerinin distansiyonu ayrı ayrı 0-3 puan arasında değerlendirildi (18). (0= normal bulgular, 9= maksimal patolojik değişiklik).

2. Biyokimyasal incelemeler: Kapalı lupta biriken sıvı miktarları ölçüldü. Kapalı lup ve proksimal luptan alınan sıvı örneklerinden Flame Fotometrede Na⁺, K⁺ tayinleri yapıldı. Vena kava dan alınan kan örneklerinde de aynı yöntemle Na⁺, K⁺ ölçüldü. Üre, kreatinin ve Ci²⁺ ölçümleri ise spektrofotometre de yapıldı. Kulak arterinden alınan numunelerde de kan gazları tayin edildi.

3. Histopatolojik inceleme: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde yapıldı. Kapalı ve proksimal luptan alınan dokular %10 formolle tesbit edildikten sonra hematoxylin eosin ile boyanıp örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen patolog tarafından incelendi. Histopatolojik değişiklikler inflamasyon, intramural hemoraji ve mukozal nekroz bakımından 0-3 puan arasında derecelendirildi (18). (0= normal, 3= maksimal patolojik değişiklikler). Sonuçlar istatistiksel olarak "Maun-Whitney U", "Student-t" ve yüzdeler arası farkın önem kontrolü testleri ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

1. Gros patolojik değişikliklere ait ortalama puan kontrol grubunda (Grup I) 3.56+0.5299 iken, deney grubunda (Grup II) 2.4 t 0.5925 olarak bulundu (Tablo-I, p<0.05). Kontrol grubunda bütün deneklerde (%100) peritoneal sıvı mevcutken, deney grubunda sadece 4 denekte (%40) vardı (Tablo-II, p<0.05). Kapalı lupta grup I deki deneklerin hiçbirinde sıvı toplanmamıştı. Grup II de ise 4 hayvanda (%40) az miktarlarda sıvı birikimi oldu (Tablo-II, p<0.05).

2. Her iki gruba ait ortalama biyokimyasal değerler ve arteriyel kan gazlarına ait ölçümlerin ortalamaları Tablo -III de verilmektedir.

3. Kapalı ve proksimal intestinal luptardaki histopatolojik değişikliklere ait ortalama puanlar sırasıyla kontrol grubunda 1.79*0.2575 ve 0.92*0.2064, deney grubunda ise 2.50*0.2594 ve 1.98*0.332 olarak bulundu (Tablo-IV, p<0.05, p<0.05).

Tablo - I

Gruplara Ait Ortalama Gros Patolojik Puanlar

Gruplar	Ortalama Gros Patolojik Puan
Grup I	3.56+0.5299
Grup II	2.4 +0.5925
P	P= 0.0387 p<0.05

Tablo - II

Gruplara Göre Peritonda ve Kapalı Lupta Sıvı Birikimi

Gruplar	Peritonda Sıvı Bulunması			Toplam sayı	%	Kapalı Lupta Sıvı Bulunması			Toplam sayı	
	+	++	+++			1	1.4	10		
	sıvı	sıvı	sıvı			cc	cc	cc		
Grup I	4	2	3	9	100				-	-
Grup II	1	3		4	40	2	1	1	4	40
P	t= 2.8182, P<0.05					t= 2.1356, P<0.05				

Tablo - III

Biyokimyasal Ölçümlere ve Kan Gazlarına Ait Ortalama Değerler

Gruplar	Kan örnekleri					Proksimal intestinal sıvı			Arteriyel kan gazları					
	Üre mg/dl	Kreatinin mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	P H	PCO ₂ mmHg	PÜ ₂ mmHg	O ₂ ST %	BE mmol/L	HCO ₃ mmol/L
Grup I	41.1 + 0.113	1.377 + 0.0825	132.1 + 1.16	7.92 + 0.3943	122.6 + 2.1473	152.88 + 0.551	7.54 + 4.826	81.88 + 0.0413	7.298 + 3.2373	31.737 + 7.9794	93.6 + 1.8753	94.475 + 1.5863	11.425 + 1.5863	17.475 + 2.025
Grup II	29.4 + 1.6879	0.983 + 0.0721	137.7 + 0.8439	7.85 + 0.3643	125.5 + 3.3706	144.8 + 0.0578	5.9 + 0.318	96 + 4.667	7.269 + 0.0139	24.22 + 1.3367	108.9 + 9.2602	96.76 + 0.5816	14.52 + 0.8459	10.84 + 0.6946
p	t=3.485 p<0.005 *	t=3.618 p<0.005 *	t=3.952 p<0.005 *	t=0.143 p>0.05	t=0.690 p>0.05	t=2.548 p<0.025 *	t=2.514 p<0.025 *	t=2.102 p>0.05	t=0.713 p>0.05	t=2.318 p<0.05	t=1.216 p>0.05	t=1.277 p>0.05	t=1.812 p>0.05	t=2.371 p<0.05

Tablo - IV

Kapalı ve Proksimal Luptalara Ait Ortalama Histopatolojik Puanlar

Gruplar	Kapalı Lupta	Proksimal Lupta	P
Grup I	1.79+0.2575	0.92 + 0.2064	p=0.0211
Grup II	2.50*0.2594	1.98*0.332	p<0.05
P	p=0.0136, p<0.05	p=0.026, p<0.05	

TARTIŞMA

İntestinal obstrüksiyonlarda barsak lümeninde gastrik, pankreatik ve bilier sıvılar birikir. Barsak lümeninden sodyum ve suyun absorpsiyonunun azalmasına karşılık lümen sekresyonunda artış olur. Giderek artan bir distansiyon gelişir. Sonuç olarak da barsak duvarında iskemi ve nekroz ortaya çıkar (4, 16, 25, 29).

Mulvihill ve arkadaşları (18) tavşanlarda yaptıkları çalışmada kontrol grubunda kapalı lupta ortalama 26.9*7 ml. sıvı topladığını belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda kapalı lupta boyunu 10 cm. daha kısa tuttuk. Bunun dışında tamamıyla aynı deneysel modeli uygulamamıza rağmen kontrol grubunda hiçbir denekte kapalı lupta sıvı toplanmamıştır. Hernekadar yazarlar 24. saatin sonunda sıvı topladığını bildirmişlerse de biz bu sürenin kapalı lupta distansiyon oluşturacak kadar sıvı birikmesi için yeterli olmadığını düşünüyoruz.

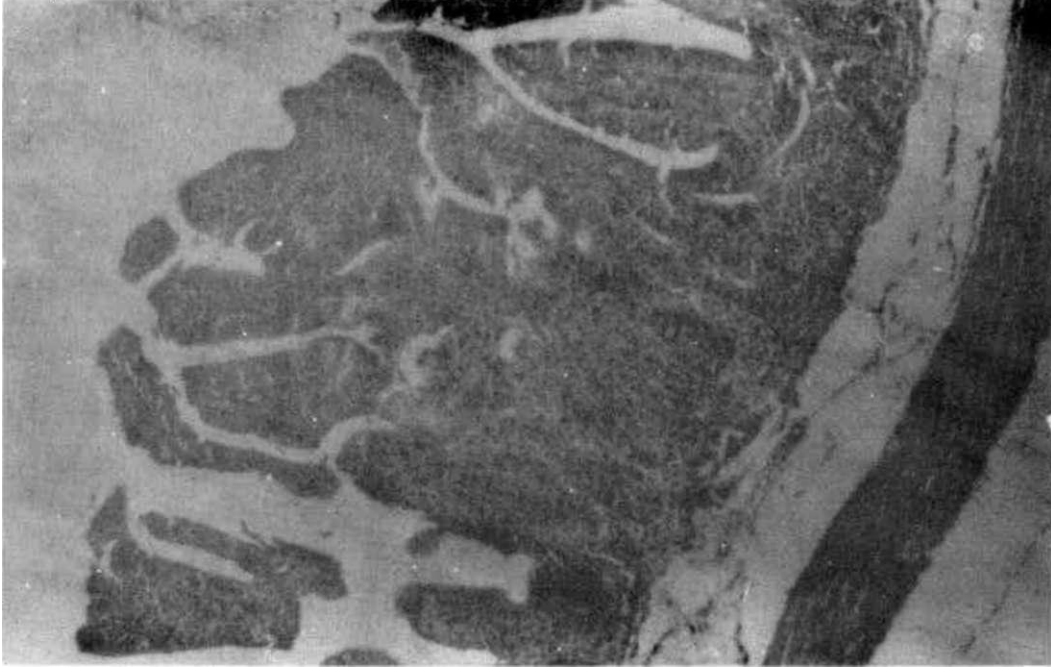
Makroskopik değerlendirmeye göre ranitidin intraperitoneal sıvı birikimini ve intestinal luptardaki distansiyonu önemli derecede azaltmıştır. Kontrol grubunda ortalama gros patolojik puan 3.56+0.5299 iken deney grubunda 2.4+0.5925 idi (Tablo-I, II, p<0.05). Ranitidin grubunda gerek intraperitoneal sıvı birikmemesi ve gerekse proksimal intestinal luptardaki sıvı miktarının az olması şu şekilde izah edilebilir. Bilindiği gibi ranitidin gastrik, pankreatik sıvı sekresyonunu azaltmaktadır (7, 15, 17, 30). Proksimal luptalarda biriken sıvı miktarı buna bağlı azalabilir. Öte yandan ranitidin damarlardaki H₂ reseptörleri bloke etmek suretiyle portal kan akımını önemli derecede azalttığı belirtilmektedir (10, 11). Kapiller yatakta oluşturduğu yaygın vazokonstriksiyon (3, 13, 14, 15, 26) sonucu hem splanknik sahadaki kan miktarını hem de kapiller potansiyeli azaltarak peritona olan sıvı sekestrasyonunu önlemiş olabilir.

Kontrol grubunda kan üre ve kreatinin değerleri deney grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo III, p<0.005). Ranitidin grubunda peritona ve barsak lümenine kaybedilen sıvı miktarı az olduğu için bu grupta elektrolit kaybı daha az olmuştur (2). Kan sodyum düzeyi artarken proksimal intestinal sıvıdaki sodyum ve potasyum konsantrasyonlarında azalma olmuştur (Tablo III, p<0.005, p<0.025, p<0.025). Serum sodyumundaki bu artış muhtemelen barsaklardan ya sodyum absorpsiyonunun artışıyla ya da sodyum sekresyonunun azalmasıyla izah edilebilir. Deney grubunda peritonda asit miktarının az olması bu grupta ekstraselüler

sıvı kaybının az olduğunun bir göstergesidir. Dolayısıyla renal perfüzyon olumsuz yönde daha az etkilenmiştir. Sonuçta plazma üre ve kreatinin değerleri kontrol grubuna oranla daha düşük olmuştur.

Makroskopik ve biyokimyasal değerlendirmeler ranitidinin mekanik intestinal obstrüksiyonlardaki

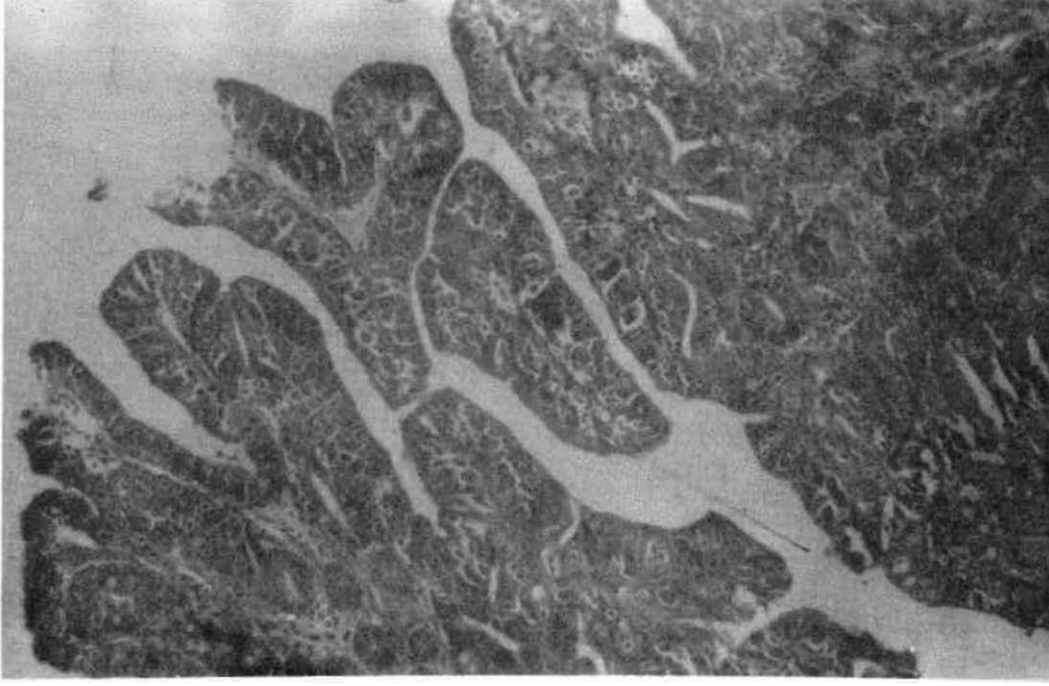
fizyopatolojik değişiklikleri olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Fakat histopatolojik incelemelerde ranitidin grubunda barsakta yaygın mukozal nekrozlar, intramural hemoraji ve inflamasyon tesbit et-tik (Tablo IV, $P<0.05$, $p<0.05$), (Şekil 1-2-3-4). İntestinal obstrüksiyonlarda barsak duvarındaki iskemi ve



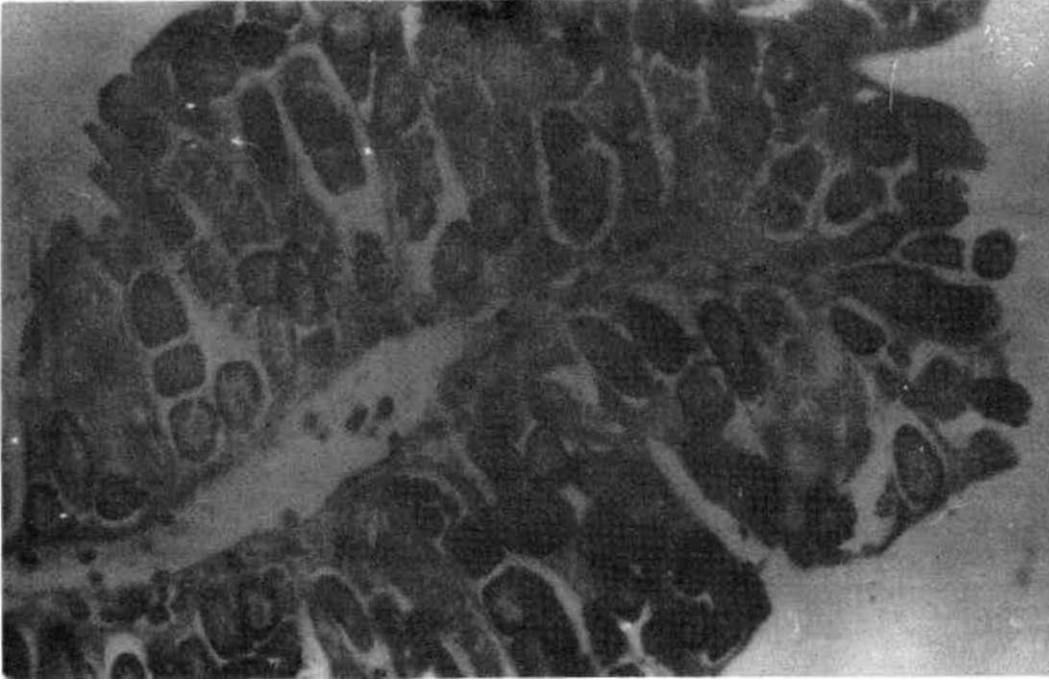
Şekil-1. Kontrol grubunda kapalı luptaki villide iltihabi hücre infiltrasyonu görünmektedir (10x7.5)



Şekil-2. Kontrol grubunda proksimal ileumda ödematöz villide ödemli alanlar görünmektedir. (10x7.5).



Şekil-3. Deneysel grupta proksimal ileumda, villide nekroz alanları görülmektedir (10x7.5).



Şekil-4. Kapalı lupta deneysel grupta villusda yaygın nekroz alanları görülmektedir (40x7.5).

nekrozun intraluminal distansiyona bağlı olduğu bilinmektedir (8, 12, 19). Çalışmamızda ranitidin grubunda özellikle proksimal barsak segmentlerinde distansiyonun azalmış olmasına rağmen yaygın mukozal

nekrozların bulunması dikkat çekicidir. Bu grupta kapalı ve proksimal luplarda tesbit edilen histopatolojik değişiklikler arasında önemli fark yoktur (Tablo IV, $p>0.05$). Bu etkinin intestinal damar duvarlarında

bulunan ve stimule edildiklerinde vazodilatasyona yol açan H_2 reseptörlerinin (5, 14, 15, 20, 23) ranitidinle blokajı sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca ranitidin ileum mukozasında mevcut olan H_2 reseptörleri bloke ederek de, mukozadaki dolaşım bozukluğunu artırmış olabilir. (3, 9, 24,28). Ortalama histopatolojik puanlar kapalı ve proksimal luplarda sırasıyla kontrol grubunda $1.79+0.2575$ ve $0.92+0.2064$ ($p<0.05$), deney grubunda $2.50+0.2594$ ve $1.98+0.332$ ($p+0.05$) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda kapalı lupta proksimale göre anlamlı derecede fazla nekroz gelişmiştir. Deney grubunda ise kapalı lupta sıvı birikmesine rağmen her iki lupta da aynı derecede yaygın nekroz bulunmuştur. Bu ranitidin gastrointestinal sıvı sekresyonunu azaltması yanında hücresel seviyede iskemi ve nekroza sebep olduğunu göstermektedir.

Deney grubunda ortalama PCO_2 ve HCO_3^- değerleri önemli derecede düşmüştür (Tablo III, $p<0.05$, $p<0.05$). Bu değerler ranitidin grubunda yaygın hücresel nekroza bağlı daha derin metabolik asidozun geliştiğini ve bu durumun respiratuar olarak kompanse edildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak gros patolojik ve biyokimyasal incelemeler sonucunda mekanik intestinal obstrüksiyonda olumlu yönde etkileri görülen ranitidin, histopatolojik çalışmalarda barsak mukozasında yaygın nekrozlara yol açtığını tesbit ettik. Bu durumun daha iyi anlaşılabilmesi için ranitidin mezenter kan akımı, intraluminal basınç artışı ve intestinal hücrelerin enerji metabolizması üzerine etkilerini araştıran deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arena JM: Poissonig, Charles C thomas publisher. Springfield, Illinois, USA, 1979.
2. Aydoğan S, Acun S, Çoksevrim B, Özsesmi Ç, Özdemir MA. Araştırmalarda kullanılan deney hayvanlarında çeşitli kan parametreleri. T. Klinikleri Tıp Bil. Araşt. Dergisi 5(4): 391-392, 1987.
3. Barker LA, BJ Ebersole; Histamine H_2 -receptors on guinea-pig ileum nyenteric plexus neurons mediate the release of contractile agents. J. Pharmacol. Exp. Ther. 221:69-78, 1982.
4. Barnett WO, Truett G, Williams R, Crowell J: Shock in strangulation obstruction; mechanisms and managements. Ann. Surg. 157: 747-758, 1963.
5. Bertaccini GE, Molina L: Histamine receptors in the guinea-pig ileum. Arch. Pharmacol, 309: 65-71, 1979.
6. Bizer LS, RW Liebling, HM Delaney, ML Gliedman. Small bowel obstruction: The role of nonoperative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction. Surgery. 89: 407-413, 1981.
7. Burruss GL, SJV woorst, AJ Crawford: Small bowel obstruction from an antacid bezoar: A ranitidine-antacid interaction? Southern Medical j. 79:917-918, 1986.
8. Cheadle WG, EE Garr, JD Richardson: The importance of early diagnosis of small bowel obstruction. Am Surgeon, 54: 565-569, 1988.
9. Cooke H, PR Nemeth, JD wood: Histamine action on guinea-pig ileal mucosa. Am J. Physiol. 246: 372-377, 1984.
10. Feely J, GR Wilkinson, AJJ Wood: Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by Cimetidine. N. Engl. J. Med. 304: 692-695, 1981.
11. Feely J: Ranitidine also reduces liver blood flow. N. Engl. J. Med 306: 169, 1982.
12. Gibson CL. A sutdy of 1000 operations for acute intestinal obstruction. Surgery, 89: 407-13, 1981.
13. Goodman LS, Oilman AG, Rail TW, Murad F: The pharmacological basis of therapeutics, Mac Millan publishing Company, New York, pp: 1179,1985.
14. Holcslaw TL, Lassiter D: Evidence for presynaptic inhibitory histamine (H_2) receptors in the rat hindquarter vasculature, J. Cardiovasc. Pharmacil, 9: 651-660, 1987.
15. Kayaalp O: Histamin ve Antihistaminikler, Tıbbi Falmakoloji, Nüve Matbaası, Ankara pp: 2260-2292, 1983.
16. Laufman H, RF Nora: Physidogical problem underlying intestinal strangulation obstruction. Surg. Clin. Norh Am. 42: 219-229, 1962.
17. Lokhandwala MF. inhibition of symphathetic neruous system by histamine: Studies with H_1 and H_2 receptor antagonists. J. Pharmacol Exp. Ther. 206: 115-122, 1978.
18. Mulvihill SJ, NP Theodore, EW Fonkalsmd, HT Debas. The effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction, Ann. Surg. 207: 169-173, 1988.
19. Modlin IM: Bloom SR, Mitchell SC. Plasma vasoactive intestinal polypeptide levels and intestinal ischemia. Experientia. 34:535-536, 1978.
20. Oriowo MA, JA Bevan. Characterization of histamine H_1 and H_2 receptors in the rabbit isolated ovation artery and vein. J. Cardiovasc. Pharmacol, 10: 76-81, 1987.
21. özenç A. Interna| herniler. T. Klinikleri Tıp Bil. AraştırmaD., 7(2): 1989.
22. Play forth RH, JB Holloway, WO Griffin. Mechanical smal obstruction: A plea for earlier surgical intervention. Ann. Surg. 171: 783-88, 1970.

23. Powell JR, BL Shamel: Characterization of vascular histamine receptors in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 66: 517-520, 1979.
24. Rubinstein R, A Fisher, S Cohen. Antihistamine properties of AF-14, an experimental quinuclidine derivative: Discrimination between two histaminergic sites in both guinea-pig ileum and bladder. *Eurp. J. Pharmacol.* 118:263-271, 1985.
25. Shields R. The absorption and secretion of fluid and electrolytes by the obstructed bowel. *Br. J. Surg* 52: 775-779, 1965.
26. Tsuru H, Iwata M, Shigei T. Relaxation of isolated rabbit vains mediated by latent histamine H_1 -receptors. *Experientia*, 39: 577-578, 1983.
27. Wangenstein Olt. Historical aspects of the management of acute intestinal obstruction. *Surgery* 65: 363-83, 1969.
28. Winbery SL, LA Barker. Metronidazole and 5-aminosalicylic acid enhance the contractile activity of histaminergic agonists on the guinea-pig isolated ileum. *J. Pharm and Experimental Ther.* 236: 662-670, 1986.
29. Wright HK, JJ O'Brien, MD Tilson. Water absorption in experimental closed segment obstruction of the ileum in man. *Am. J. Surg.* 121:96-99, 1971.
30. Zeldis JB, LS Friedman, KJ Isselbacher. Ranitidine: A new H_2 -receptor antagonist. *N.Engl. J. Med.* 309: 1368, 1983.