

اثر باکلوفن روی میزان تولید و ترکیبات شیر در گاوهای نژاد هلستاین

رقیه خاکپای و همایون خزعلی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید بهشتی، تهران

چکیده

در این تحقیق که با هدف تعیین اثر باکلوفن - آگونیست گیرنده $GABA_B$ - روی میزان تولید شیر و ترکیبات آن انجام گرفت؛ دوازده رأس گاو شیرده نژاد هلستاین به چهار گروه تقسیم گردیده و در هر گروه به هر رأس دام به ترتیب ۲۵؛ ۵۰؛ ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم باکلوفن به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار روز تزریق شد. شیردوشی روزانه یک بار به مدت ده روز در محل شیردوشی استریل گاوداری انجام گرفت و ترکیبات شیر به وسیله دستگاه میلکواسکن (Milko-Scan) اندازه گیری و ثبت شد. در تحقیق این روزهای اول و دوم دوره آزمایش به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. این مطالعه نشان داد که این تیمارها تولید شیر را به ترتیب ۱۷؛ ۱۴؛ ۱۵ و ۱۶ درصد افزایش دادند ($p < 0.01$) درصد پروتئین؛ لاکتوز و مواد جامد شیر افزایش معنی داری نداشت؛ اما درصد چربی شیر افزایش معنی داری را نشان داد ($p < 0.01$). نتایج این تحقیق نشان داد که باکلوفن تولید شیر و درصد چربی شیر را افزایش می دهد ولی اثری روی سایر ترکیبات شیر ندارد.

واژه های کلیدی: GABA، باکلوفن، تولید شیر، ترکیبات شیر و گاو شیرده.

مقدمه

باکلوفن فرایندهای سنتز و ترشح هورمون رشد - که هورمون اصلی شیر ساز در نشخوارکنندگان است [۹] - را به طور غیر مستقیم به وسیله هورمونهای آزاد کننده و مهار کننده هیپوتالاموسی (GHRH, SS) تنظیم می نماید [۲ و ۱۰]. تزریق باکلوفن به گاوهای شیری نژاد هلستاین باعث افزایش غلظت پلاسمایی هورمون رشد می گردد؛ اما این اثر وابسته به دوز نیست [۱۱].

باکلوفن فرایندهای سنتز و ترشح هورمونهای تیروئیدی را به طور غیرمستقیم از طریق آزادسازی هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) در سطح هیپوتالاموس تنظیم می کند [۱۰]. با تزریق باکلوفن به گاوهای شیری نژاد هلستاین غلظت پلاسمایی هورمون تیروکسین افزایش می یابد ولی این افزایش وابسته به دوز نیست [۱۱]. تزریق باکلوفن به میزان ۲۵، ۵۰ و ۷۵ (mg/(kg/bw)) سبب کاهش غلظت هورمون T3 پلاسمایی می شود؛ اما تزریق ۱۰۰ (mg/(kg/bw)) باکلوفن غلظت هورمون T3 پلاسمایی را حدود ۷۰ درصد افزایش می دهد [۱۱]. شیر غذای منحصر به فرد نوزاد انسان بهترین منبع غذایی برای کودکان در حال رشد؛ افراد بالغ و نیز افراد مسن محسوب می شود. یکی از مسائلی که برای دستیابی به حداکثر تولید شیر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است شناسایی فرایندهای مؤثر بر تولید شیر می باشد. هدف از این تحقیق بررسی اثر باکلوفن بر روی میزان تولید شیر و ترکیبات آن می باشد.

بعضی هورمونها در فرایندهای سنتز و ترشح شیر اهمیت بسزایی دارند. هورمون رشد؛ پرولاکتین؛ تیروکسین و تری یدوتیرونین از مهمترین هورمونهایی هستند که تولید و ترشح شیر را قبل و پس از زایش تحت تأثیر قرار می دهند [۱]. سنتز و رها سازی هورمونهای ذکر شده تحت تأثیر نوروترانسمیترهای مغزی صورت می گیرد [۲]. پایانه های گابا آرژیک در مدین امیننس حضور داشته گابا را در ورید باب هیپوفیزی آزاد می کنند [۳]. گابا رفتار مادرانه و ترشحات هورمونی رت های شیرده را تنظیم می نماید [۴].

باکلوفن آگونیست اختصاصی و انتخابی گیرنده $GABA_B$ و از مشتقات فنلی گابا می باشد. باکلوفن توسط G - پروتئینها به یونهای کلسیم و پتاسیم غشایی مربوط می شود و نوکلئوتید گوانین اتصال باکلوفن به گیرنده را تنظیم می نماید [۵]. گابا قوی ترین نوروترانسمیتر مهاری در CNS است. عملکرد مهاری گابا از طریق مهار دندریتی؛ مهار دندرو- دندریتی و جلوگیری از ایجاد تحریکات اعمال می شود [۶]. در رت طی دوره شیر دهی فعالیت گیرنده گابا افزایش می یابد [۷]. همچنین طی دوره شیردهی میانگین زیرواحدهای $\alpha 1$ و $\alpha 2$ گیرنده $GABA_B$ افزایش و در انتهای این دوره مقدار این زیرواحدها کاهش می یابد [۸].

مواد و روشها

نتایج

تزریق باکوفن باعث افزایش معنی دار میانگین تولید شیر شد (p<0/01) اما دوزهای مختلف باکوفن اثر معنی داری روی میانگین تولید شیر نداشت، به طوری که با تزریق ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی گرم باکوفن به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دامها میانگین تولید شیر در حین تزریق به ترتیب ۱۷، ۱۴، ۱۵ و ۱۶ درصد و در دوره بعد از تزریق به ترتیب ۰/۷، ۳/۸، ۹/۵ و ۳/۶ درصد نسبت به دوره قبل از تزریق افزایش یافت. گاوهای هلشتاین بسیار حساس هستند و نسبت به تزریق دارو استرس شدیدی نشان می دهند [۵]. در اولین و دومین روز تزریق باکوفن به دلیل استرس ناشی از تزریق باکوفن میزان تولید شیر نسبت به زمان قبل

این تحقیق در مرکز پشتیبانی گاو ملارد وابسته به جهاد سازندگی استان تهران واقع در شهرستان کرج اجرا گردید. برای انجام این تحقیق دوازده رأس گاو شیری نژاد هلشتاین به چهار گروه تقسیم گردیده و در چهاربند جداگانه نگهداری شدند. این دامها در اوایل دوره شیردهی (ماههای دوم و سوم) قرار داشتند.

تیمارهای آزمایشی: برای انجام این تحقیق در هر گروه به هر رأس دام روزانه ۲۵؛ ۵۰؛ ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم باکوفن به ازای هر کیلو گرم وزن بدن دامها به مدت چهارروز تزریق شد. باکوفن به صورت قرص های ۲۰ میلی گرمی ساخت شرکت داروسازی زهراوی - تبریز خریداری شد و از سرم فیزیولوژی به عنوان حلال استفاده شد. تزریق تیمارها ساعت ۹ صبح روزهای سوم؛ چهارم؛ پنجم و ششم دوره آزمایش با سرنگ ۱۰ سی سی در ناحیه کپل انجام گرفت. روزهای اول و دوم آزمایش به عنوان شاهد در نظر گرفته شد.

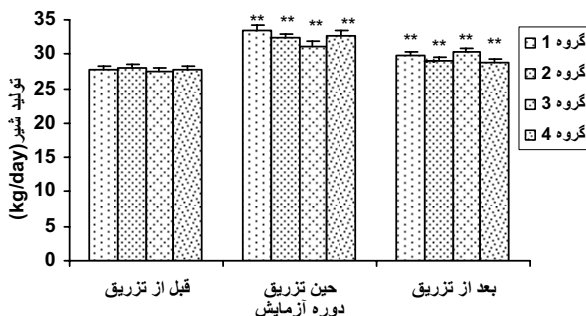
روش اندازه گیری میزان تولید شیر: شیردوشی از گاوها روزانه در یک نوبت در ساعت ۱۳ ظهر به مدت ده روز درمحل شیردوشی استریل گاوداری به وسیله دستگاه شیردوشی انجام گرفت. شیر دوشیده شده در ظروف مخصوص توزین جمع آوری شد، سپس وزن هر یک از ظروف به وسیله ترازوی دیجیتالی اندازه گیری شد.

روش نمونه برداری از شیر: نمونه برداری از شیر جهت تجزیه آزمایشگاهی ترکیبات آن، در هر دوره آزمایش در محل شیردوشی و با ظرف مخصوص نمونه گیری (حجم نمونه ها ۵۰ میلی لیتر بود) انجام شد و در همان روز به آزمایشگاه مؤسسه تحقیقات دام جهت اندازه گیری ترکیبات آن انتقال یافت.

اندازه گیری ترکیبات شیر: عملیات آزمایشگاهی جهت تعیین درصد چربی، پروتئین و لاکتوز شیر به وسیله دستگاه میکواسکن (Milko-Scan) انجام گرفت؛ علاوه بر این، کل مواد جامد شیر نیز به طور خود کار توسط دستگاه محاسبه و ثبت گردید.

تجزیه و تحلیل آماری داده ها: برای بررسی اثر تیمارها بر تولید شیر از طرح کرتهاى خرد شده در واحد زمان (Split-Plat in time) در قالب طرح بلوک کامل تصادفی استفاده شد. پس از تجزیه واریانس داده های به دست آمده براساس طرح مذکور، میانگین تولید شیر گروه های مورد آزمایش در سه دوره قبل از تزریق (روزهای اول و دوم)، حین تزریق (روز های سوم تا ششم) و بعد از تزریق (روزهای هفتم تا دهم) با آزمون دانکن مورد مقایسه قرار گرفت.

برای ارزیابی اثر باکوفن بر ترکیبات شیر، تجزیه واریانس مربوط به طرح بلوک کامل تصادفی به کار گرفته میانگین ترکیبات شیر گروه های مورد آزمایش در سه گروه مذکور با آزمون دانکن مقایسه گردید



نمودار ۱- میانگین تولید روزانه شیر بر حسب کیلو گرم در روز در سه دوره آزمایشی با تزریق ۲۵ (گروه ۱)؛ ۵۰ (گروه ۲)؛ ۷۵ (گروه ۳) و ۱۰۰ (گروه ۴) میلی گرم باکوفن به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (p<0/01).



نمودار ۲- میانگین درصد چربی شیر در سه دوره آزمایشی با تزریق ۲۵ (گروه ۱)؛ ۵۰ (گروه ۲)؛ ۷۵ (گروه ۳) و ۱۰۰ (گروه ۴) میلی گرم باکوفن به ازای هر کیلو گرم وزن بدن (p<0/01).



نمودار ۳- میانگین درصد پروتئین شیر در سه دوره آزمایشی با تزریق ۲۵ (گروه ۱)؛ ۵۰ (گروه ۲)؛ ۷۵ (گروه ۳) و ۱۰۰ (گروه ۴) میلی گرم باکوفن به ازای هر کیلو گرم وزن بدن.

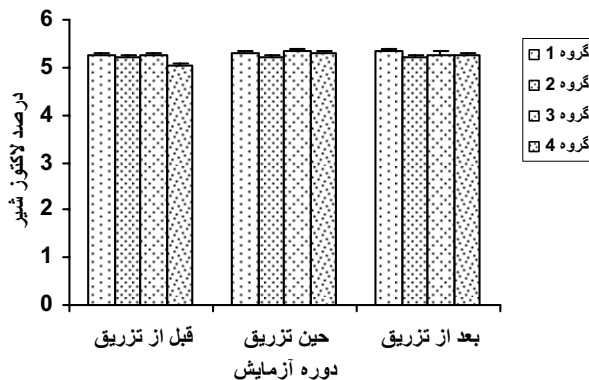
با تزریق ۲۵، ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم باکلوفن به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، درصد لاکتوز شیر در حین تزریق به ترتیب ۰/۴۸، ۰/۹، ۱/۸ و ۴/۷ درصد و در دوره بعد از تزریق به ترتیب ۱/۸، ۰/۴۹، ۰/۴۸ و ۳/۸ درصد افزایش یافت، اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود (نمودار - ۴).

با تزریق دوزهای مختلف باکلوفن در صد مواد جامد شیر اختلاف معنی داری را نشان نداد. تزریق ۲۵ و ۵۰ میلی گرم باکلوفن به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، درصد مواد جامد شیر را در حین تزریق ۰/۹۵ درصد و در دوره بعد از تزریق به ترتیب ۰/۷۵ و ۱/۳۳ درصد افزایش داد. با تزریق $(\text{mg}/(\text{kg}/\text{bw}))$ ۷۵ باکلوفن درصد مواد جامد شیر ۲/۰۷ درصد در حین تزریق و ۱/۵ درصد در دوره بعد از تزریق کاهش یافت. تزریق ۱۰۰ میلی گرم باکلوفن به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، درصد مواد جامد شیر را در حین تزریق ۱/۲ درصد کاهش داد، اما در دوره بعد از تزریق درصد مواد جامد شیر ۲/۰۷ درصد افزایش یافت (نمودار - ۵).

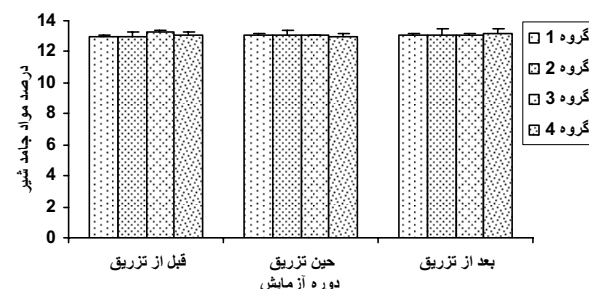
بحث

در تحقیق حاضر، با تزریق باکلوفن تولید شیر افزایش معنی داری را نشان داد ($p < 0.01$) ولی افزایش تولید شیر وابسته به دوز نبود. بیشترین میزان افزایش تولید شیر در حین تزریق باکلوفن مشاهده شد، که در این دوره تولید شیر حدود ۱۷ درصد افزایش داشت. البته، با در نظر گرفتن استرس ناشی از تزریق باکلوفن میزان تولید شیر در حین تزریق حدود ۲۱ درصد افزایش نشان داد. تا کنون گزارشی در زمینه اثر باکلوفن یا گیرنده GABA_B بر روی تولید شیر و ترکیبات آن در ایران و جهان ارائه نشده است. اما، بر اساس آزمایشات Qureshi و همکاران (۱۹۸۷)، باکلوفن - آگونیست گیرنده GABA_B - با تحریک ترشحات هورمونی، تولید شیر را در گاوهای شیرده افزایش می دهد [۸]. به عبارت دیگر باکلوفن با تحریک ترشح هورمون رشد و تیروکسین میزان هورمون های ضروری سنتترو ترشح شیر را افزایش می دهد [۱۳] و با کاهش ترشح هورمون T3 با کاهش نیازهای سایر بافتهای بدن گاو شیرده، موادغذایی و انرژی مورد نیاز عدد شیری را جهت تولید شیر تأمین می کند [۱۰].

نتایج به دست آمده در این تحقیق حاکی از عدم تغییر درصد پروتئین، لاکتوز و مواد جامد شیر با تزریق دوزهای مختلف باکلوفن می باشد، اما درصد چربی شیر به صورت وابسته به دوز افزایش یافت. اثر باکلوفن روی تولید شیر و ترکیبات آن به طور غیرمستقیم از طریق تغییر ترشحات هورمونی گاوهای شیرده صورت (۱۳۷۶) نشان می گیرد [۱۳] آزمایشات خواجوی و همکاران داد که با تزریق دوزهای مختلف هورمون رشد و تیروکسین میزان ترکیبات شیرتغییر نمی کند [۵] اما لانا و همکارانش (۱۹۹۲) با تزریق روزانه ۴۰ میلی گرم هورمون رشد گاوی به هر رأس گاو شیری نژاد هلستاین افزایش معنی دار درصد چربی شیر را گزارش نمودند [۱۴] که با نتایج تحقیق حاضر مطابقت دارد.



نمودار ۴- میانگین درصد لاکتوز شیر در سه دوره آزمایشی با تزریق ۲۵ (گروه ۱)، ۵۰ (گروه ۲)، ۷۵ (گروه ۳) و ۱۰۰ (گروه ۴) میلی گرم باکلوفن به ازای هر کیلو گرم وزن بدن.



نمودار ۵- میانگین درصد مواد جامد شیر در سه دوره آزمایشی با تزریق ۲۵ (گروه ۱)، ۵۰ (گروه ۲)، ۷۵ (گروه ۳) و ۱۰۰ (گروه ۴) میلی گرم باکلوفن به ازای هر کیلو گرم وزن بدن.

از شروع آزمایش حدود ۴ درصد کاهش داشت. اگر همین مقدار کاهش تولید شیر در روزهای سوم و چهارم تزریق باکلوفن و دوره بعد از تزریق نیز وجود داشته باشد میزان تولید شیر در چهار گروه آزمایشی در حین تزریق باکلوفن به ترتیب ۲۱، ۱۸، ۱۹ و ۲۰ درصد افزایش خواهد داشت (نمودار - ۱).

درصد چربی شیر با تزریق باکلوفن افزایش معنی داری را نشان داد ($p < 0.01$).

اثر باکلوفن بر روی افزایش درصد چربی شیر وابسته به دوز بود و در گروه چهارم که با لاترین دوز باکلوفن را دریافت کرده بود، حداکثر افزایش درصد چربی شیر مشاهده شد یعنی چربی شیر در حین تزریق باکلوفن به ترتیب ۰/۷۳، ۳/۸، ۳/۸۷ و ۸/۵ درصد و در دوره بعد از تزریق به ترتیب ۳/۴، ۳/۸، ۴/۶ و ۵/۶ درصد نسبت به دوره قبل از تزریق افزایش یافت و در دوره بعد از تزریق افزایش یافته باقی ماند (نمودار - ۲).

درصد پروتئین شیر با تزریق دوزهای مختلف باکلوفن تغییر معنی داری را نشان نداد. با تزریق ۲۵ و ۵۰ میلی گرم باکلوفن به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در صد پروتئین شیر در حین تزریق ۰/۸ درصد کاهش و در دوره بعد از تزریق نیز ۰/۸ درصد افزایش یافت، اما تزریق ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم باکلوفن به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، درصد پروتئین شیر را در حین تزریق به ترتیب ۰/۷۸، ۲/۱ و در دوره بعد از تزریق به ترتیب ۱/۵ و ۷/۷ درصد افزایش داد (نمودار - ۳).

نتیجه گیری

باکلوفن به آسانی از سد خونی - مغزی عبور کرده، در هیپو تالاموس با مهار آنزیم گابا ترانس آمیناز و اتصال به گیرنده های پیش سیناپسی و پس سیناپسی $GABA_B$ سبب تحریک ترشح GHRH و مهار آزادسازی سوماتوستاتین به ورید باب هیپوفیزی می شود که باعث افزایش ترشح هورمون رشد می گردد [۱۵ و ۶]. هورمون رشد، هورمون اصلی شیر ساز و مهمترین هورمون تنظیم عملکرد غدد شیری در نشخوار کنندگان است [۹]. هورمون رشد گاوی از طریق تغییر متابولیسم [۱۶] و کاهش غلظت هورمون T3 خون به دلیل کاهش فعالیت آنزیم $5'$ - دی یدیناز کبدی و افزایش غلظت و فعالیت موضعی هورمون T3 در غددشیری [۱۷] تولید و سرعت ترشح آن را افزایش میدهد.

هر چند که میزان چربی شیر افزایش می یابد، ولی میزان پروتئین، لاکتوز و مواد جامد آن تغییر نمی کند.

تشکر و قدردانی

از زحمات دست اندرکاران مرکز پشتیبانی گاو ملارد و مؤسسه تحقیقات دام کمال تشکر و قدردانی را داریم.

منابع

- [۱] خاکپای ر، خزعلی ه، اثر باکلوفن روی غلظت هورمون رشد، تیروکسین و تری یدو تیرونین در گاوهای نژاد هلشتاین، *مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی*، سال هفتم، جلد ۷ (شماره ۱): بهار و تابستان ۱۳۸۲، ۹۴-۸۹.
- [۱۲] گومز کوانچای آ، گوفر آرتور آ، ترجمه؛ فرشادفر عزت الله، *طرح های آماری برای تحقیقات کشاورزی*، انتشارات دانشگاه آزاد اسلامی، ۱۳۶۹، ۲۴۲-۲۴۰.
- [13] Obara-Y; Role of growth hormone and insulin in nutritional and physiological responses in dairy cows. *J Reprod. Dev.* 42 (1996): 143-145.
- [14] Lanna-O.P; Houseknecht-K.L; Harris-D.E; an-D.E; Effect of bvine somatotropin on lypolysis, lipogenesis and activities of same enzymes in adipose tissue of lactating cows. *J Anim. Sci.* 70 (1992): 193 -201.
- [15] Dinan-T.G; Psychoneuroendocrinology of depression: Growth hormone. *Psychoneuroendocrinol.* 21(2), (1998):325-339.
- [16] Rose-M.T; Obara-Y; The manipulation of milk secretion in lactating dairy cows. *Asian Austral. J. Anim. Sci.* 13 (2), (2000): 243-256.
- [17] Kahl-S; Capuco-A.V; Binelli-M; Vanderkool-W.K; Tucker-H.A; Moseley-W.M; Comparision of growth hormone-releasing factor and somatotropin: Thyroid status of lactating primiparous cows. *J Dairy Sci.* 78 (1995): 2150-58.
- [۱] خواجوی، م؛ بررسی اثر تزریق هورمون های رشد و تیروئیدی بر تولید شیر گاوهای نژاد سرابی، *پایان نامه کارشناسی ارشد دامپروی*، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده کشاورزی، (۱۳۷۶).
- [2] Wilson-J.D; Foster-D.W; *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th edn. Philadelphia: Saunders company, U.S.A, (1998).
- [3] Acs-Z.S; Lonart-g; Makara-G.B; Role of hypothalamic factors (growth hormone-releasing hormone and gama-amino butyric acid) in the regulation of growth hormone secretion in the neonatal and adult rat. *Neuroendocrinology.* 52 (1990): 156-160.
- [4] Qurrshi-G.A; Hansen-S; Sodersten-P; Offspring control of cerebrospinal fluid GABA concentrations in lactating rats. *NeurosciLett.* 75(1), (1987): 85-88.
- [5] Kerr-DIB ; Ong-J ; $GABA_B$ receptors. *Pharmacol Therapeut.* 67 (1995): 187-246.
- [6] De-Luka-S.R; Protic-S; Vrbaski-S.R; Gamma- amino butyric acid function ,disorders and their sequelae. *Med Pregl.* 51 (1998): 319-324.
- [7] Mos-J; Olivier-B; Ro15-1788 dose not influence