مقایسه کربنوکسولون با سایمتیدین در درمان زخم معده موش صحرایی

دکتر محمد طاهری مبارکه[۱] ، دکتر اردشیر ارضی[۱] ، دکتر رؤیا پارسا[۱]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری های دستگاه گوارش به ویژه زخم پپتیک از رایج ترین بیماری های عصر حاضر به شمار می‌آیند. این تحقیق به منظور مقایسه اثر درمانی کربنوکسولون با سایمتیدین در درمان زخم پپتیک ناشی از تجویز ایندومتاسین (۳۰mg/kg) پس از ۷۲ساعت گرسنگی در موش صحرایی صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش تجربی بر روی ۲۲۵ سر موش صحرایی از نژاد N-MARI با متوسط وزن ۲۲۵گرم انجام گرفت. موش‌ها پس از ۷۲ ساعت گرسنگی به ۵ گروه ٤٥ تایی تقسیم شدند. گروه اول سوسپانسیون ایندومتاسین با دوز ۳۰mg/kg، گروه دوم محلول سرم فیزیولوژی با دوز ۱۰ml/kg، گروه سوم محلول ۱٪ کربوکسی متیل سلولز با دوز ۱۰ml/kg، گروه چهارم محلول سایمتیدین با دوز ۲۵mg/kg و گروه پنجم محلول کربنوکسولون با دوز ۲۰mgkg دریافت کردند. پس از ایجاد زخم به وسیله ایندومتاسین موشها در شرایط مشابه تحت تجویز خوراکی کربنوکسولون و سایمتیدین برای مدت یک هفته قرار گرفتند. پس از پایان دوره درمان، حیوانات را پس از بی‌هوشی کشته و معده آنها را خارج کردیم زخمهای ایجاد شده به صورت ماکروسکوپی ارزیابی و اندکس زخم برای هر معده تعیین شد. سپس برای بررسی میکروسکپی نمونه‌های، روش پارافین بلاک اعمال شد و پس از رنگ‌آمیزی H&E لام‌ها مورد مطالعه میکروسکپی قرار گرفتند.

یافته‌ها: اندازه زخم در گروه کربنوکسولون ٦/٧٣±١/١٦ و در گروه سایمتیدین۱/۷۲±۳/٤۲ بود (P<۰/۰۵) درصد بهبودی برای سایمتیدین ۷۱٪ و برای کربنوکوسولون ٤٪ بود.

نتیجه‌گیری: کربنوکسولون علیرغم موثر بودنش در درمان زخم معده، قدرت اثر کمتری نسبت به سایمتیدین دارد.

واژگان کلیدی: کربنوکسولون، سایمتیدین، زخم معده، موش صحرایی.

۱- دانشگاه علوم پزشکی اهواز

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

مقدمه

زخم پپتیک از شایعترین بیماریهای گوارشی قرن حاضر است. بطوری که ۱۰٪ افراد در مقطعی از زندگی خود به آن مبتلا می شوند.

زخم معده به طور عمده در دهه ششم عمر و حدود۱۰ سال دیـــرتـر از زخم اثنی عشر بروز می‌کند. بیش از نیمی از موارد این بیماری در مردان دیده می‌شود. زخم‌های معده معمولاً عمیق بوده و از مخاط عبور می‌کند. ترشح اسیدی در مبتلایان به زخم معده طبیعی بوده و یا در مقایسه با افراد فاقد زخم، کمتر است. اکثر مطالعات نقش اولیه نقص مقاومت مخاطی معده و یا آسیب اولیه مخاط را به عنوان عوامل موثر در ایجاد زخم معده پیشنهاد می‌کنند. در صورت وجود زخم، تخلیه معده با تاخیر صورت می‌گیرد. پیشنهاد شده است که بازگشت محتویات دوازدهه به خصوص اگر حاوی صفرا باشد، منجر به آسیب مخاط و به دنبال آن زخم معده می‌گردد

شایعترین یافته بالینی زخم معده درد اپی‌گاستر است (۱).

ایندومتاسین یکی از مشتقات آریل استیک اسید است که دارای اثرات ضـــددرد، ضـــد التهاب و ضدتب می باشد. البته در اینجا ما از این دارو به عنوان ایجادکننده زخم معده استفاده کردیم . سایمتیدین پودری بلوری و سفید رنگ است که پس از مصرف خوراکی از راه دستگاه گوارش به خوبی جذب می‌شود و مهمترین موارد مصرف آن سندرم زولینگر ـ الیسوق زخم معده و درمان طولانی مدت به منظور جلوگیری از عود زخم دوازدهه است. کربنوکسولون پودری است به رنگ سفید یا کرم رنگ با مزه شیرین که حالت صابونی دارد باعث افزایش تولید گلیکوپروتئین های موجود در موکوس، افزایش عمر سلولهای مخاطی معده و کاهش نفوذپذیری مخاط معده به یون هیـــدروژن (۲) می شود. در ضمن، این پودر باعث کاهش ترشح پپسین در بیماران مبتلا به زخم معده می‌شود(۳).

هدف اصلی این تـــــحقیق مقایسه درمانی کربنوکسولون با سایمتدین در درمان زخم معده در موش صحرایی **N- MARI** است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش تجربی انجام گرفت. تعداد ۲۲۵سر از موشهای صحرایی **N- MARI** در محدوده وزنی ۲۲۵ گرم استفاده شد. این موشها در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. موش‌ها به غذا و آب کافی دسترسی داشتند.

روش تجزیه خوراکی دارو به موشها

تجویز خوراکی دارو به وسیله سرنگی که به جای نیدل از کاتتر برخوردار بود صورت گرفت. سر کاتتر را به ابتدای مری حیوان گذاشته و بدین ترتیب تزریق دارو صورت گرفت تا دارو وارد معده حیوان شد.

روش کار آزمایشگاهی

برای ایجاد زخم معده از ایندومتاسین خوراکی استفاده شد. به این صورت که از پودر خالص ایندومتاسین، سوسپانسیونی در محلول ۱٪ کربوکسی متیل سلولز (CMC) تهیه و با دوز ۳۰ میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم وزن به حیـــوان خـــورانده شد(٤و٥). برای اینکه مطالعه به

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

صورت یک سوکور باشد، روی قفس‌ها شماره‌گذاری انجام گرفت و با توجه به اینکه هر حیوان در یک قفس به صورت انفرادی قرار داده شده بود، بعد از تجویز خوراکی به حیوان، قفس‌ها توسط فرد دیگری جا به جا شد، بطوری‌که هنگام کشتن حیوان و بررسی ماکروسکوپی معده و شمارش زخم‌ها هیچگونه اطلاعی در مورد نوع تجویز انجام شده به حیوان در اختیار آزمایش‌کننده نبود.

گروه بندی حیوانات

برای بررسی مقایسه اثرات سایمتیدین و کربنوکسولون در درمان زخم معده، موش‌های صحرائی به گروه‌های ٤٥تایی تقسیم شدند و در مورد هر گروه به ترتیب زیر تجویز خوراکی صورت گرفت:

گروه۱: سوسپانسیون ایندومتاسین با دوز**mg/kg** ۳۰

گروه ۲: محلول سرم فیزیولوژی با دوز **۱۰ml/kg**

گروه ۳: محلول یک درصد کربوکسی متیل سلولز با دوز **۱۰ ml/kg**

گروه ٤: محلول سایمتیدین با دوز **۲۵mg/kg**

گروه ۵: محول کربنوکسولون با دوز **20 mg/kg**

روش ایجاد زخم معده

قبل از شروع آزمایش موش‌های صحرایی به مدت ۷۲ ساعت در قفس‌های انفرادی در حالت گرسنه نگهداری شدند؛ در حالی که آب به مقداری کافی در دسترس آنها قرار داشت. پس از این مدت ایندومتاسین با دوز ۳۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان از راه خوراکی تجویز گردید. ۵ ساعت بعد از تجویز ایندومتاسین، ابتدا حیوانات به وسیله اتر بیهوش و سپس با قطع سر توسط قیچی، کشته شدند. بلافاصله حفره شکمی باز و تا زیر قفسه سینه شکاف داده شد و معده خارج گردید. معده از ناحیه انحنای بزرگ شکاف داده شد. که محتویات معده با توجه به نوع تجویزی که در مورد حیوان صورت گرفته بود، دچار خونریزی یا به صورت طبیعی بود. بعد از شستشوی محتویات معده توسط محلول سرم فیزیولوژیک معده بر روی یک صفحه پلاستیکی ثابت گردید و در زیر نور چراغ مطالعه، زخم‌های ایجاد شده مورد بررسی قرار گرفتند. زخم ها در قسمت غددی معده به صورت نقاط ریز منفرد و یا خطوط غالبا طولی و به مدت عرضی دیده شدند. این خطوط از در امتداد هم قرار گرفتن و به هم پیوستن زخم‌های کوچکتر تشکیل شده بودند که با شستن به وسیله سرم فیزیولوژی پاک نمی‌شدند و نیز با فشار مختصر با نوک اسپاچولا روی آنها، برداشتن آنها از سطح مخاط معده امکان‌پذیر نبود. در قسمت غیرغددی معده هیچگونه ضایعه‌ای مشاهده نشد. ضایعات شناسایی شد و بزرگترین قطر آنها اندازه‌گیری شد. زخمهایی که اندازه آنها کمتر از یک میلی متر بود به حساب آورده نشدند. تعداد زخم های بزرگتر از یک میلی متر اندازه گیری و به عنوان اندکس زخم برای هر معده در نظر گرفته شد(۵و٦).

روش درمان

بعد از تقسیم بندی حیوانات به گرو های ٤٥تایی به یک گروه محلول سایمتیدین به مقدار **mg/gk/day** ۲۵ و به گروه دیگر محلول کربنوکسولون به مقدار **mg/kg/day** ۲۰ به صورت خوراکی تجویز گشت. مدت درمان یک هفته بود و پس از گذشت یک هفته حیوانات کشته شده و ابتدا از نظر ماکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفتند و سپس برای بررسی میکروسکوپی نمونه برداری صورت گرفت. در ضمن به عنوان شاهد از محلول سرم فیزیولوژی با

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

دوز ml/kg و نیز محلول یک درصد کربوکسی متیل سلولز با دوز mg/kg ۱۰استفاده شد.

باتوجه به اینکه مرجعی در مورد دوز کربنوکسولون در موش صحرایی در دسترس نبود از روش Dose Response استفاده شد.

بافت شناسی

برای مطالعه میکروسکپی نمونه‌های معده، پس از مشاهدات ماکروسکپی، نمونه‌هایی از قسمت‌های مختلف معده جدا شد. نمونه پس از قالب‌گیری توسط پارافین بلاک با میکروتوم چرخشی برش داده شد. سپس رنگ‌آمیزی H&E صورت گرفت و در زیر میکروسکوپ خصوصیات بافت‌شناسی آن بررسی شد.

یافته‌ها

اندازه زخم معده در گروه‌ها با آماره Anova مورد قضاوت آماری قرار گرفت و در صورت وجود اختلاف با آماره توکی اختلاف گروه تعیین و نیز میزان درصد بهبودی دو روش تعیین گردید.

بهترین دوز کربنوکسولون با سایمتیدین در درمان زخم معده ناشی از کاربرد ایندومتاسین مورد مقایسه قرار گرفت که نتایج حاصل در جدول ۱ تا ٦ خلاصه شده است. اندکس درمانی (T1) برحسب درصد از فرمول زیر محاسبه می‌شد.

$$T = \frac{U1control - U1test}{U1control}$$

جدول ۱ - مقایسه اثر دوزهای مختلف کربنوکسولون بر اندکس زخم ناشی از تجویز ایندومتاسین (۳۰mg/kg)

گروه	دوز mg/kg	میانگین ± انحراف معیار	خطای استاندارد
I (n =۲۰)	۱۰	۸/۲۵±۱/۷	۰/۳۸
II (n=۲۰)	۲۰	٦/٤۰±۰/۹۹	۰/۲۲
III (n=۲۰)	۳۰	٦/۱۰±۰/۰۲	۰/۲۳

آزمون Anova و به دنبال آن تست توکی نشان داد که اختلاف بین گروه اول و گروه‌های دوم و سوم معنی‌دار است و اختلاف گروه دوم و سوم معنی‌دار نمی‌باشد. لذا دوز درمانی مناسب در این آزمایش 20mg/kg می باشد.

تاثیر داروها بر میزان زخم ناشی از تجویز ایندومتاسین در جدول شماره ۲ ارائه گردید و نشان می‌دهد که بین گروه دوم و سوم با گروه اول اختلاف معنی‌دار وجود ندارد ولی گروه چهارم و پنجم دارای اختلاف معنی‌داری می‌باشند.

بنابراین باتوجه به اینکه اندکس زخم در گروهی که سایمتیدین دریافت کرده بودند کاهش بیشتری یافته است می‌توان نتیجه گرفت که سایمتیدین در درمان اولسرپپتیک از کربنوکسولون موثرتر است.

جدول ۲ - مقایسه اثر سرم فیزیولوژی، کربوکسی متیل سلولز، سایمتیدین و کربنوکسولون بر اندکس زخم ناشی از تجویز ایندومتاسین (30mg/kg)

گروه	اندازه زخم	% Ti
ایندومتاسین	۱۲/۲۰±۱/ ۸۹	۰
سرم فیزیولوژی	۱۱/۳٦± ۱۷/٦	٦/۸۸
کربوکسی متیل سلولز	۱۱/٦۷±۱/٦۱	٤/۳٤
سایمتیدین	۳/٤۲±۱/۷۳	۷۱/۹٦

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]

نتایج میکروسکوپی حاصل از بررسی‌های بافت‌شناسی به منظور بررسی میکروسکوپی تغییرات بافتی دیواره معده پس از ایجاد زخم با ایندومتاسین و سپس ارزیابی مقایسه‌ای اثرات درمانی سایمتیدین و کربنوکسولون، لامهای مورد نیاز تهیه و با رنگ‌آمیزی H&E رنگ‌آمیزی شدند. نتایج پس از مطالعات میکروسوپی حاکی از این است که تاثیر درمانی سایمتیدین بیش از کربنوکسولون آماری برای سایمتیدین ۷۱٪ وبرای کربنوکسولون ٤٤٪بود.

بحث

تحقیق نشان داد که سایمتیدین در درمان اولسرپپتیک موثرتر از کربنوکسولون است و در بررسی ماکروسکوپی درصد بهبودی سایمتیدین بیشتر از کربنوکسولون بود.

با توجه به اهمیت بیماریهای دستگاه گوارش به خصوص زخم پپتیک، شیوع فراوان این اختلالات و نیز افزایش سریع تعداد داروهای موثر در درمان زخم پپتیک با مکانیسم‌های متفاوت، مطالعه و بررسی دقیق اثر این داروها و مقایسه تاثیر درمانی آنها با یکدیگر برای انتخاب داروی بهتر ضرورت پیدا می‌کند. در مطالعه انجام شده توسط براو همکاران، کارایی درمانی کربنوکسولون مورد مطالعه قرار گرفت و مشاهده شد که این دارو علیرغم تاثیر درمانی خود، دارای قدرت اثری کمتر از سایمتیدین می‌باشد (۸و۷) و نیز احتمال عود بیماری پس از قطع دارو بیشتر بوده است(۹).

با توجه به مکانیسم اثر سایمتیدین و کربنوکوسولون، موثر بودن سایمتیدین منطقی به نظر می رسد. سایمتیدین مهارکننده گیرنده‌های h2 است و علاوه بر وقفه اثر هیستامین برگیرنده‌های مربوط و ممانعت از ترشح اسید ناشی از هیستامین، ترشح اسید ناشی از تاثیر گاسترین را نیز وقفه می‌دهد؛ زیرا گاسترین علاوه برگیرنده‌های اختصاصی با آزادسازی هیستامین سبب ترشح اسید می شود. کربنوکسولون با مکانیسم افزایش سنتز گلیکوپروتئین و تضعیف فعال سازی پپسینوژن اثر درمانی خود را اعمال می‌نماید، لذا منطقی به نظر می‌رسد که سایمتیدین به عنوان یک وقفه دهنده ترشح اسید در مقایسه با کربنوکسولون که صرفا اثر حفاظتی در درمان زخم معده دارد. درای قدرت اثر بیشتری باشد.

REFERENCES :

1. Jay HS. Peptic ulcer disease, In: Internal Medicine. 3rd ed, Little Brown Company, 1990: 326-35.
2. Issel BKJ. Peptic ulcer and gastritis, In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed, 1994: 1362.
3. Parke DV, et al. Behavioral and metabolic aspects of Cimetidine. Clin. Sci. 1972; 43: 393.
4. Tarig M, Ageel AM. Gastric anti ulcer and cytoprotective effects of dipyridamole in rats. J Pharmacol Exp Therp 1990: 944-46.
5. Djahanguiri B. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. Scand J Gastroentrol. 1969; 4: 265-7.
6. Jamshidi H, Ghafghazi T. Mechanisms of anti ulcer effects of anti depressants and the composition with cimetidine, pirnzepine and omeprazole in rats. Isfahan University of Medical Sciences 1993: 36-37.
7. Brow P, et al. Peptic ulcer. Lancet 1979:44.
8. Tarnok F, et al. Peptic ulcer and drugs. Drugs Exp Clin Respectively 1979; 5: 1570.
9. Morgan AG, et al. Curness and peptic ulcer. Lancet 1979; 1:44.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-11]