

مقایسه کربنوكسولون با سایمیدین در درمان رُخْم معده موش صحرایی

دکتر محمد طاهری مبارکه^۱، دکتر اردشیر ارضی^۱، دکتر رفیا پارسا^۱

چکیده

ساقه و هدف: بیماری های دستگاه گوارش به ویژه رُخْم پیتک از رایج ترین بیماری های عصر حاضر به شمار می آید. این تحقیق به منظور مقایسه اثر درمانی کربنوكسولون با سایمیدین در درمان رُخْم پیتک ناشی از تجویز ایندومتاسین (۳۰ mg/kg) پس از ۷۲ ساعت گرسنگی در موش صحرایی صورت یافد.

مواد و روش ها: تحقیق به روش تجربی بر روی ۲۲۵ سر موش صحرایی از نژاد N-MARI با متوسط وزن ۲۲۵ گرم انجام گرفت. موش ها پس از ۷۲ ساعت گرسنگی به ۵ گروه ۴۵ نایی تقسیم شدند. گروه اول سوپانسیون ایندومتاسین با دوز ۳۰ mg/kg گروه دوم محلول سرم فیزیولوژی با دوز ۱۰ ml/kg . گروه سوم محلول ۱ mg/kg میل سولولز با دوز ۱۰ ml/kg . گروه چهارم محلول سایمیدین با دوز ۴ mg/kg و گروه پنجم محلول کربنوكسولون با دوز ۲۰ mg/kg دریافت کردند. پس از ایجاد رُخْم به وسیله ایندومتاسین موشها در شرایط مشابه تحت تجویز خوراکی کربنوكسولون و سایمیدین برای مدت یک هفته قرار گرفتند. پس از پایان دوره درمان، حیوانات را پس از بیهوشی کشته و معده آنها را خارج کردیم. رُخْمهای ایجاد شده به صورت ماکروسکوپی ارزیابی و اندازه رُخْم برای هر معده تعیین شد. سپس برای بررسی میکروسکوپی نمونه های روش پارافین بلک اعمال شد و پس از رنگ آمیزی H&E لامها مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفتند.

یافته ها: اندازه رُخْم در گروه کربنوكسولون ۶۷۳ ± ۱۱.۱۶ و در گروه سایمیدین $۳/۴۲ \pm ۱/۷۲$ بود ($P < 0.05$) در صد بیهودی برای سایمیدین $71/71$ و برای کربنوكسولون $4/4$ بود.

نتیجه گیری: کربنوكسولون علیرغم موثر بودنش در درمان رُخْم معده، قدرت اثر کمتری نسبت به سایمیدین دارد.

وازگان کلیدی: کربنوكسولون، سایمیدین، رُخْم معده، موش صحرایی.

دوازده است. کربنوكسولون 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 هیدروژن (۲) می شود. در ضمن، این پودر باعث کاهش ترشح پیسین در بیماران مبتلا به زخم معده می شود.(۳).

هدف اصلی این تحقیق مقایسه درمانی کربنوكسولون با سایمتیدین در درمان زخم معده در موش صحرایی N- MARI است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش تجربی انجام گرفت. تعداد ۲۲۵ سر 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 کاتر برخوردار بود صورت گرفت. سر کاتر را به ابتدای مری حیوان گذاشت و بدین ترتیب تزریق دارو صورت گرفت تا دارو وارد معده حیوان شد.

روش کارآزمایشگاهی

برای ایجاد زخم معده از ایندومتاسین خوراکی استفاده شد. به این صورت که از پودر خالص ایندومتاسین، سوپسانسیونی در محلول ۰.۱ کربوکسی متیل سلولز (CMC) تهیه و با دوز ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به حیوان خورانده شد(۴و۵). برای اینکه مطالعه به

مقدمه

زخم پیتیک 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 حدود ۱۰ سال دیرتر از زخم اثنی عشر بروز می کند. بیش از نیمی از موارد این بیماری در مردان دیده می شود. زخم‌های معده ععمولاً عمیق بوده و از مخاط عبور می کند. ترشح اسیدی در مبتلایان به زخم معده طبیعی بوده و یا در مقایسه با افراد فاقد زخم، کمتر است. اکثر مطالعات نقش اولیه نفس مقاومت مخاطی معده و یا آسیب اولیه مخاط را به عنوان عوامل موثر در ایجاد زخم معده پیشنهاد می کنند. در صورت وجود زخم، تخلیه معده با تأخیر صورت می گیرد. پیشنهاد شده است که بازگشت محتويات دوازدهه به خصوص اگر حاوی صفراء باشد، منجر به آسیب مخاط و به دنبال آن زخم معده می گردد

شایعترین یافته بالینی زخم معده درد ابی گاستر است (۱).

ایندومتاسین یکی از مشتقات آریل استیک اسید است که دارای اثرات ضددرد، ضد 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 می شود و مهمترین موارد مصرف آن سندروم زولینگر - الیسوق زخم معده و درمان طولانی مدت به منظور جلوگیری از عود زخم

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. زخم‌ها در قسمت غددی معده به صورت نقاط ریز منفرد و یا خطوط غالباً 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 اندازه گیری شد. زخم‌هایی که اندازه آنها کمتر از یک میلی متر بود به حساب آورده نشدند. تعداد زخم‌های بزرگتر از یک میلی متر اندازه گیری و به عنوان اندکس زخم برای هر معده در نظر گرفته شد(۵۰).

روش درمان

بعد از تقسیم بندی حیوانات به گروه‌های ۴۵ تایی به یک گروه محلول سایمتیدین به مقدار 25 mg/kg/day کربنوتوكسولون به مقدار 20 mg/kg/day صورت خوراکی تجویز گشت. مدت درمان یک هفته بود و پس از گذشت یک هفته حیوانات کشته شده و ابتدا از نظر ماقرتوسکوپی مورد بررسی قرار گرفتند و سپس برای بررسی میکرتوسکوپی نمونه برداری صورت گرفت. در ضمن به عنوان شاهد از محلول سرم فیزیولوژی با

صورت یک سوکور باشد، روی قفس‌ها شماره گذاری 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، بطوری که هنگام کشتن حیوان و بررسی ماقرتوسکوپی معده و شمارش زخم‌ها هیچگونه اطلاقی در مورد نوع تجویز انجام شده به حیوان در اختیار آزمایش کننده نبود.

گروه بندی حیوانات

برای بررسی مقایسه اثرات سایمتیدین و کربنوتوكسولون در درمان زخم معده، موش‌های صحرائی به گروه‌های ۴۵ تایی تقسیم شدند و در مورد هر گروه به ترتیب زیر تجویز خوراکی صورت گرفت:

گروه ۱: سوسپانسیون ایندومتاسین با دوز 30 mg/kg

گروه ۲: محلول سرم فیزیولوژی با دوز 10 ml/kg

گروه ۳: محلول یک درصد کربوکسی متیل سلولز با دوز 10 ml/kg

گروه ۴: محلول سایمتیدین با دوز 25 mg/kg

گروه ۵: محلول کربنوتوكسولون با دوز 20 mg/kg

روش ایجاد زخم معده

قبل از شروع آزمایش موش‌های صحرائی 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 30 میلی‌گرم 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

جدول ۱ - مقایسه اثر دوزهای مختلف کربنوكسولون بر اندرکس زخم ناشی از تجویز ایندومتاسین (30mg/kg)

خطای استاندارد	میانگین \pm انحراف معیار	دوز mg/kg	گروه
.۰۳۸	$8/25 \pm 1/7$	۱۰	(n=۲۰)I
.۰۲۲	$6/40 \pm 0/99$	۲۰	(n=۲۰)II
.۰۲۳	$6/10 \pm 0/02$	۴۰	(n=۲۰)III

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

تأثیر داروها بر میزان زخم ناشی از تجویز ایندومتاسین در جدول شماره ۲ ارائه گردید و نشان می دهد که بین گروه دوم و سوم با گروه اول اختلاف معنی دار وجود ندارد ولی گروه چهارم و پنجم دارای اختلاف معنی داری می باشند.

بنابراین با توجه به اینکه اندرکس زخم در گروهی که سایمتیدین دریافت کرده بودند کاهش بیشتری یافته است می توان نتیجه گرفت که سایمتیدین در درمان اولسرپتیک از کربنوكسولون موثرتر است.

دوز ml/kg و نیز محلول یک درصد کربوکسی متیل سلوزل با دوز 10 mg/kg استفاده شد.

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

بافت شناسی

برای مطالعه میکروسکوپی نمونه های معده، پس از مشاهدات ماکروسکوپی، نمونه هایی از قسمت های مختلف معده جدا شد. نمونه پس از قالب گیری توسط پارافین بلاک با میکروتوم چرخشی برش داده شد. سپس رنگ آمیزی H&E صورت گرفت و در زیر میکروسکوپ خصوصیات بافت شناسی آن بررسی شد.

یافته ها

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 کربنوكسولون با سایمتیدین در درمان زخم معده ناشی از کاربرد ایندومتاسین مورد مقایسه قرار گرفت که نتایج حاصل در جدول ۱ تا ۶ خلاصه شده است. اندرکس درمانی (T1) بر حسب درصد از فرمول زیر محاسبه می شد.

$$T = \frac{U_{\text{control}} - U_{\text{test}}}{U_{\text{control}}}$$

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

گروه	اندازه زخم	% Ti
ایندومتاسین	$12/20 \pm 1/89$	۰
سرم فیزیولوژی	$11/36 \pm 1/76$	۷/۸۸
کربوکسی متیل سلوزل	$11/67 \pm 1/61$	۴/۳۴
سایمتیدین	$3/42 \pm 1/73$	۷۱/۹۶

مطالعه قرار گرفت و مشاهده شد که این دارو علیرغم تاثیر درمانی خود، دارای قدرت اثری کمتر از سایمتیدین می‌باشد (۷۸) و نیز احتمال عود بیماری پس از قطع دارو بیشتر بوده است(۹). با توجه به مکانیسم اثر سایمتیدین و کربنوكسولون، موثر بودن سایمتیدین منطقی به نظر می‌رسد. سایمتیدین مهارکننده گیرنده‌های h2 است و علاوه بر وقفه اثر هیستامین بر گیرنده‌های مربوط و ممانعت از ترشح اسید ناشی از هیستامین، ترشح اسید ناشی از تاثیر گاسترین را نیز وقفه می‌دهد؛ زیرا گاسترین علاوه بر گیرنده‌های اختصاصی با آزادسازی هیستامین سبب ترشح اسید می‌شود. کربنوكسولون با مکانیسم افزایش سنتز گلیکوپروتئین و تضعیف فعال سازی پیسینوژن اثر درمانی خود را اعمال می‌نماید، لذا منطقی به نظر می‌رسد که سایمتیدین به عنوان یک وقفه دهنده ترشح اسید در مقایسه با کربنوكسولون که صرفاً 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, Agccl 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, piznepine 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.

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 کربنوكسولون، لامهای مورد نیاز تهیه و با رنگ‌آمیزی H&E رنگ‌آمیزی شدند. نتایج پس از مطالعات میکروسکوپی حاکی از این است که تاثیر درمانی سایمتیدین بیش از کربنوكسولون آماری برای سایمتیدین ۷۱٪ و برای کربنوكسولون ۴۴٪ بود.

بحث

تحقیق نشان داد که سایمتیدین در درمان اولسرپتیک موثرتر از کربنوكسولون است و در بررسی ماقروسکوپی درصد بیهویت سایمتیدین بیشتر از کربنوكسولون بود.

با توجه به اهمیت بیماریهای دستگاه گوارش به خصوص زخم پیتیک، شیوع فراوان این اختلالات و نیز افزایش سریع تعداد داروهای موثر در درمان زخم پیتیک 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 کربنوكسولون مورد