

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 می آید. این تحقیق به منظور مقایسه اثر درمانی کربنوکسولون با سایمتیدین در درمان زخم پپتیک ناشی از تجویز ایندومتاسین (30mg/kg) پس از ۷۲ ساعت گرسنگی در موش صحرایی صورت پذیرفت.

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 تایی تقسیم شدند. گروه اول سوسپانسیون ایندومتاسین با دوز 30mg/kg ، گروه دوم محلول سرم فیزیولوژی با دوز 10ml/kg ، گروه سوم محلول ۱٪ کربوکسی متیل سلولز با دوز 10ml/kg ، گروه چهارم محلول سایمتیدین با دوز 20mg/kg و گروه پنجم محلول کربنوکسولون با دوز 20mg/kg 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 بی هوشی 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 میکروسکوپی نمونه های، روش پارفین بلاک اعمال شد و پس از رنگ آمیزی H&E لامها مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفتند.

یافته ها: اندازه زخم در گروه کربنوکسولون 6.73 ± 1.16 و در گروه سایمتیدین 3.42 ± 1.72 بود ($P < 0.05$) درصد بهبودی برای سایمتیدین ۷۱٪ و برای کربنوکسولون ۴٪ بود.

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

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

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 حدود ۱۰ سال دیرتر از زخم اثنی عشر بروز می کند. بیش از نیمی از موارد این بیماری در مردان دیده می شود. زخم های معده معمولاً 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 نقص 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 تاخیر صورت می گیرد. پیشنهاد شده است که بازگشت محتویات دوازدهه به خصوص اگر حاوی صفرا باشد، منجر به آسیب مخاط و به دنبال آن زخم معده می گردد.

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

ایندومتاسین یکی از مشتقات آریل استیک اسید است که دارای اثرات ضد درد، ضد التهاب و ضد تب 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 سندرم زولینگر - 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 هیدروژن (۲) می شود. در ضمن، این پودر باعث کاهش ترشح پپسین در بیماران مبتلا به زخم معده می شود (۳).

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

مواد و روش ها

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 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 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به حیوان خورانده شد (۵ و ۴). برای اینکه مطالعه به

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 اطلاعاتی 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 صحرانی 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 20 mg/kg

گروه ۵: محلول 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 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

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 اسپاجولا 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 میلی‌متر بود به حساب آورده نشدند. تعداد زخم‌های بزرگتر از یک میلی‌متر اندازه‌گیری و به عنوان اندکس زخم برای هر معده در نظر گرفته شد (۵ و ۶).

روش درمان

بعد از تقسیم بندی حیوانات به گروه‌های ۴۵ تایی به یک گروه محلول سایمتیدین به مقدار 25 mg/gk/day و به گروه دیگر محلول کربنوکسولون به مقدار 20 mg/kg/day 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

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

خطای استاندارد	میانگین $\pm$ انحراف معیار	دوز mg/kg	گروه
۰/۳۸	۸/۲۵ $\pm$ ۱/۷	۱۰	I (n=۲۰)
۰/۲۲	۶/۴۰ $\pm$ ۰/۹۹	۲۰	II (n=۲۰)
۰/۲۳	۶/۱۰ $\pm$ ۰/۰۲	۳۰	III (n=۲۰)

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 می‌باشد.

تأثیر 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 اولسریپتیک از کربنوکسولون موثرتر است.

دوز ml/kg و نیز محلول یک درصد کربوکسی متیل سلولز با دوز ۱۰ mg/kg استفاده 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 میکروسکوپی نمونه‌های معده، پس از مشاهدات ماکروسکوپی، 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 ۶ خلاصه شده است. اندکس درمانی (T1) برحسب درصد از فرمول زیر محاسبه می‌شد.

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

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 $\pm$ ۱/۸۹	۰
سرم فیزیولوژی	۱۱/۳۶ $\pm$ ۱/۷۶	۶/۸۸
کربوکسی متیل سلولز	۱۱/۶۷ $\pm$ ۱/۶۱	۴/۳۴
سایمتیدین	۳/۴۲ $\pm$ ۱/۷۳	۷۱/۹۶

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 میکروسکوپی حاکی از این است که تاثیر درمانی سایمتیدین بیش از کربنوکسولون آماری برای سایمتیدین ۷۱٪ و برای کربنوکسولون ۴۴٪ بود.

بحث

تحقیق نشان داد که سایمتیدین در درمان اولسریپتیک 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 (۷ و ۸) و نیز احتمال عود بیماری پس از قطع دارو بیشتر بوده است (۹). با توجه به مکانیسم اثر سایمتیدین و کربنوکسولون، موثر بودن سایمتیدین منطقی به نظر می‌رسد. سایمتیدین مهارکننده گیرنده‌های h2 است و علاوه بر وقفه اثر هیستامین برگرفته‌های مربوط و ممانعت از ترشح اسید ناشی از هیستامین، ترشح اسید ناشی از تاثیر گاسترین را نیز وقفه می‌دهد؛ زیرا گاسترین علاوه برگرفته‌های اختصاصی با آزادسازی هیستامین سبب ترشح اسید می‌شود. 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 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, Agcel 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.