

## تأثیر پیرنزیپین در درمان زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرایی

دکتر اردشیر ارضی<sup>۱</sup>، دکتر محمد خلیلی<sup>۲</sup>

### خلاصه

سابقه و هدف: هدف از این تحقیق، بررسی اثر پیرنزیپین و مقایسه آن با رانیتیدین در درمان اولسریپتیک ایجاد شده توسط ایندومتاسین در موش صحرایی می باشد. مواد و روشها: در این مطالعه ابتدا حیوان به مدت ۷۲ ساعت گرسنه نگهداشته شد و سپس با تجویز خوراکی ایندومتاسین (۳۰ mg/kg)، در حیوان زخم معده ایجاد گردید و متعاقب آن با تجویز خوراکی پیرنزیپین (۵ mg/kg) و رانیتیدین (۳۰ mg/kg) در گروه های پنجگانه به مدت یک هفته تحت درمان قرار گرفتند. بعد از پایان دوره درمان، حیوانات کشته شده و معده آنها خارج گردید و زخم به صورت ماکروسکوپی مشاهده گشت و اندکس زخم برای هر معده تعیین شد. برای بررسی میکروسکوپی با استفاده از روش رنگ آمیزی H&E لام تهیه گردید. یافته ها: اثر ترکیبات مختلف در اندکس زخم معده ناشی از تجویز خوراکی ایندومتاسین نیز مقایسه شد و بین میانگین های دو گروه اختلاف معنی دار مشاهده گردید ( $P < 0/05$ ). همچنین اختلاف بین میانگین اثرات پیرنزیپین و رانیتیدین بر زخم ناشی از ایندومتاسین، معنی دار بود ( $P < 0/05$ ). بررسیهای میکروسکوپی نیز نتایج فوق را تأیید می کند. نتیجه گیری: نتایج میکروسکوپی نشان دادند که پیرنزیپین علیرغم تأثیرش در درمان زخم معده در مقایسه با رانیتیدین از قدرت اثر کمتری برخوردار است.

واژه های کلیدی: زخم معده، اندکس زخم، ایندومتاسین، پیرنزیپین، رانیتیدین.

## مقدمه

امروزه بیماریهای دستگاه گوارش یکی از شایع ترین بیماریها در کشورهای مختلف جهان می باشد. زخم و التهاب معده و دوازدهه، و التهاب مری ناشی از برگشت محتویات معده، از مهمترین مشکلات دستگاه گوارش به حساب می آیند. زخم معده زمانی ایجاد می گردد که اثرات تهاجمی اسید و پپسین بر مقاومت مخاطی غلبه کند (۱). سایر عوامل استروئیدی، امترس های روانی، استعمال دخانیات، بعضی از داروها مانند داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی، عوامل عفونی مانند هلیکوباکترها (۲)، مصرف الکل (۱) و کافئین (۳)، باعث افزایش احتمال ابتلا به اولسریتیک می شوند.

برای درمان اولسریتیک از داروهای گوناگونی استفاده می شود که عبارتند از خنثی کننده های اسید معده که ضمن خنثی نمودن اسید معده همچنین مانع تبدیل پپسینوژن به پپسین می گردند (۴). سوکرافیت و ترکیبات بیسموت نیز مخاط معده و دوازده را از حملات اسید - پپسین محافظت می کنند (۵). مهارکننده های اختصاصی گیرنده  $M_1$  مانند پیرنژین و تلنژین که موجب کاهش ترشح اسید پایه می شوند و نیز مهارکننده های گیرنده  $H_2$  مانند سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین که از ترشح اسید معده جلوگیری می کنند، برای درمان زخم معده بکار می روند (۴). مهارکننده های پمپ  $H^+/K^+ ATP$  مانند امپرازول، آخرین مرحله ترشح اسید معده را مهار می سازند (۵). پروستاگلندین های  $I_2, E_1$  و میزوپرستول (آنالوگ  $PGE_1$ ) از ترشح اسید معده ممانعت نموده و موجب تحریک ترشح موکوس و بیکربنات می شوند (۴).

امروزه از داروهای ضد هلیکوباکتریلوری که بعضی از محققین درمان سه گانه مترونیدازول، بیسموت با آموکسی سیلین یا تتراسایکلین را پیشنهاد می کنند، برای درمان استفاده می گردد (۶). داروهای دیگر مانند کربنوکسولون (مشتق صنایع گلیسیریزیک اسید که از شیرین بیان استخراج می شود) هم استفاده میشوند، که با

تغییر غلظت موکوس، سد مخاطی را در برابر انتشار اسید بهبود داده و با افزایش فعالیت گلیکوپروتئین موجب مهار آنزیمهایی می شود که پروستاگلندین ها را غیر فعال می سازند. کربنوکسولون همچنین موجب تضعیف فعال سازی پپسینوژن می گردد (۷). با توجه به دسترسی به داروهای متنوع با مکانیسم های مختلف و نتایج مشابه، مقایسه داروها می تواند مفید باشد. در این مطالعه اثر پیرنژین در درمان زخم معده ناشی از ایندومتاسین در مقایسه با رانیتیدین مورد توجه قرار می گیرد.

## مواد و روش ها

در این مطالعه از موشهای صحرانی نر و ماده از گونه N-MARI در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. رژیم غذایی موشها عبارت بود از غذای فشرده آماده ساخت کارخانه خوراک دام پارس و آب لوله کشی شهر که بحد کافی در اختیار بود. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند.

قبل از شروع آزمایش، موشهای صحرانی برای مدت ۷۲ ساعت در قفس های انفرادی مخصوص گرسنه نگهداری شدند، اما آب به مقدار کافی در دسترس آنها قرار داشت. سپس حیوانات به گروه های ۴۵ تایی تقسیم شده و هر گروه تحت تجویز خاص خود به صورت ذیل قرار گرفتند:

گروه ۱. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰ mg/kg) در کربوکسی متیل سلولز (CMC) یک درصد.

گروه ۲. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰ mg/kg) در CMC یک درصد + محلول سرم فیزیولوژی با دوز خوراکی ۱۰ ml/kg در روز به مدت ۷ روز.

گروه ۳. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰ mg/kg) در CMC یک درصد + محلول یک درصد کربوکسی متیل سلولز با دوز خوراکی ۳۰ ml/kg در روز به مدت ۷ روز.

گروه ۴. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین (۳۰ mg/kg) در CMC یک درصد + محلول رانیتیدین با دوز خوراکی ۱۰ ml/kg در روز به مدت ۷ روز.

خطای استاندارد برای هر گروه تعیین گشت و با استفاده از روش آنالیز واریانس، وجود یا عدم وجود اختلاف معنی دار بین گروههای مختلف، مورد بررسی قرار گرفت.

#### یافته ها

برای مشاهده اثر ترکیبات در درمان زخم معده ایجاد شده توسط ایندومتاسین، نتایج در جدول شماره ۱، ارائه شده است. همچنین شکل ۱، اثر داروها بر زخم ناشی از ایندومتاسین را با هم مقایسه می نماید.

اثر ترکیبات مختلف در اندکس زخم معده ناشی از تجویز خوراکی ایندومتاسین نیز مقایسه گردید و بین میانگین های دو گروه اختلاف معنی دار مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). برای مقایسه اثر درمانی داروها، از اندکس درمانی زخم معده استفاده گردید (جدول ۱). همچنین این جدول، اختلاف بین میانگین اثرات پیرنترپین و رانیتیدین بر زخم ناشی از ایندومتاسین را نیز نشان می دهد. باتوجه به جدول، استنباط می شود که صرفاً در مورد پیرنترپین و رانیتیدین، اختلاف بین میانگین ها معنی دار می باشد. در ضمن اختلاف اثر بین دو دارو نیز معنی دار بود ( $P < 0/05$ ).

گروه ۵. سوسپانسیون خوراکی ایندومتاسین ( $30 \text{ mg/kg}$ ) در CMC یک درصد + محلول پیرنترپین با دوز خوراکی  $5 \text{ mg/kg}$  در روز به مدت ۷ روز.

پس از درمان (۷ روز)، حیوانات کشته شده و بلافاصله حفره شکمی باز و معده خارج گردید. معده از ناحیه انحنای بزرگ شکاف داده شد. پس از شستشوی معده توسط سرم فیزیولوژی، معده بر روی تخته تشریح ثابت گردید و در زیر نور چراغ مطالعه، زخمهای ایجاد شده مورد بررسی قرار گرفتند. زخمها در قسمت غددی معده به صورت نقاط منفرد و یا خطوط طولی دیده می شدند. این خطوط از در امتداد هم قرار گرفتن و به هم پیوستن زخمهای کوچکتر تشکیل شده بودند که با شستن توسط سرم فیزیولوژی، پاک نمی گردیدند و نیز برداشتن آنها به کمک پنس امکان پذیر نبود. زخمهایی که اندازه قطر آنها از یک میلی متر بیشتر بود شمارش و به عنوان اندکس زخم برای هر معده انتخاب شد. سپس برای مطالعات میکروسکوپی از بافت های معده نمونه برداری گردید.

بمنظور ارزیابی مقایسه اثر پیرنترپین و رانیتیدین در درمان زخم معده ناشی از کاربرد ایندومتاسین، ابتدا اندکس زخم برای معده هر حیوان محاسبه شد و سپس میانگین، انحراف معیار و

جدول ۱. میانگین، انحراف معیار و خطای استاندارد اندکس زخم پس از تجویز سرم فیزیولوژی، کربوکسی

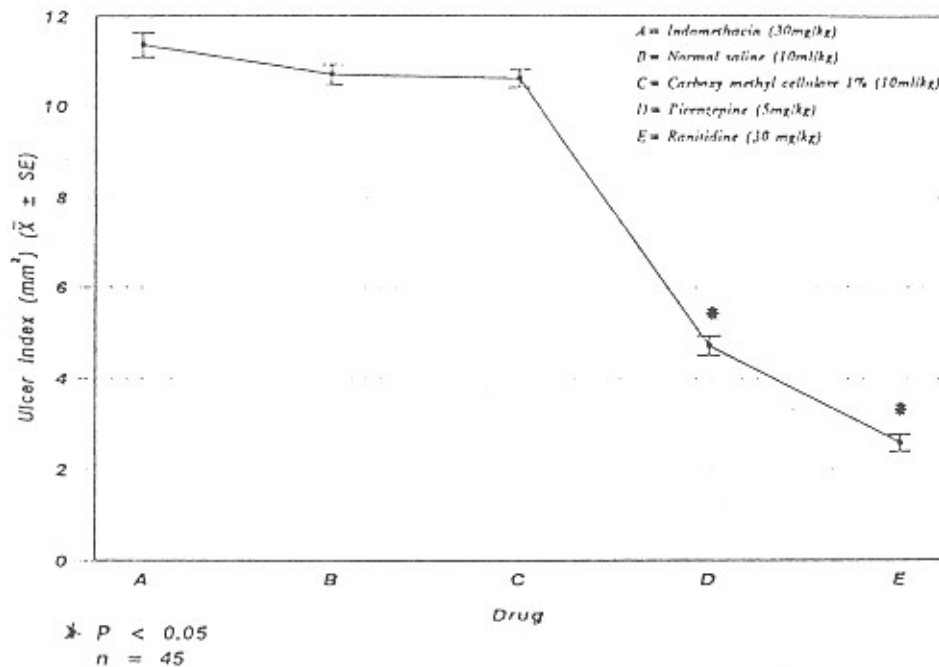
متیل سلولز ۱٪، پیرنترپین و رانیتیدین در درمان زخم ناشی از ایندومتاسین

| TI%   | $\bar{X} - \bar{X}_D$ | SE    | SD   | $\bar{X}$ | دوز                | گروه               |
|-------|-----------------------|-------|------|-----------|--------------------|--------------------|
| ۰     | ۰                     | ۰/۲۷۷ | ۱/۸۶ | ۱۱/۳۵     | $30 \text{ mg/kg}$ | ایندومتاسین        |
| ۵/۹   | ۰/۶۷                  | ۰/۲۱۹ | ۱/۴۷ | ۱۰/۶۸     | $10 \text{ mg/kg}$ | سرم فیزیولوژی      |
| ۶/۶   | ۰/۷۵                  | ۰/۱۹۸ | ۱/۳۳ | ۱۰/۶۰     | $10 \text{ mg/kg}$ | کربوکسی متیل سلولز |
| ۵۸/۵۰ | ۶/۶۴                  | ۰/۲۱۱ | ۱/۴۲ | ۴/۷۱      | $5 \text{ mg/kg}$  | پیرنترپین          |
| ۷۷/۳۵ | ۸/۷۸                  | ۰/۱۸۳ | ۱/۲۳ | ۲/۵۷      | $30 \text{ mg/kg}$ | رانیتیدین          |

$$TI\% = \frac{\bar{X} - \bar{X}_D}{\bar{X}} \times 100 \quad \text{درصد ایندکس درمان زخم}$$

$$\bar{X} - \bar{X}_D = \text{اختلاف میانگین ایندکس زخم ایندومتاسین بدون دارو و دارو}$$

$$* = \text{اختلاف با } P < 0/05 \text{ معنی دار است.}$$



شکل ۱. مقایسه اثر پیرنزیپین، رانیتیدین، سرم فیزیولوژی و کربوکسی متیل سلولز بر اندکس زخم ناشی از ایندومتاسین در موش (اختلاف با ۰/۰۵ P < معنی دار است).

اثر کمتری نسبت به رانیتیدین (حدود ۷۵ درصد اثر رانیتیدین) دارد.

با توجه به مکانیسمهای اثر مختلف این دو دارو، می‌بایست منتظر قدرت اثر متفاوت آنها بود. همانگونه که قبلاً یادآوری شد، پیرنزیپین یک آنتاگونیست اختصاصی رسپتورهای  $M_1$  بوده که از اثر استیل کولین روی گیرنده‌های موسکارینیک سلولهای پاریتال غدد معدی جلوگیری نموده و موجب وقفه ترشح اسید معده می‌شود. در حالی که رانیتیدین یک آنتاگونیست اختصاصی گیرنده  $H_2$  است که علاوه بر مسدود نمودن گیرنده‌های  $H_2$ ، از ترشح اسید ناشی از اثر گاسترین بر روی آزادسازی هیستامین نیز جلوگیری می‌کند. از آنجائی که اثر آگونیست‌های رسپتورهای موسکارینیک و گاسترین در ترشح اسید معده در نهایت باید از طریق رسپتورهای  $H_2$  صورت گیرد، لذا کاربرد داروهای مهار کننده گیرنده‌های  $H_2$  همچون رانیتیدین، فاز سوم (فاز نهائی) ترشح اسید معده را مهار نموده و بدین ترتیب اثر بهتر آن در پیشگیری از ترشح اسید معده در مقایسه با ترکیبات آنتی‌کلینریک مسئله دور از

بررسیهای میکروسکوپی نیز نتایج فوق را تأیید می‌کنند، بدین ترتیب که پیرنزیپین قادر به درمان زخم معده ناشی از کاربرد ایندومتاسین می‌باشد، و در مقایسه با رانیتیدین از قدرت اثر کمتری برخوردار است.

### بحث

پیرنزیپین به عنوان یک مسدود کننده رسپتورهای  $M_1$  از جمله داروهائی است که در سالهای اخیر جهت کاهش ترشح پایه اسید معده به عالم پزشکی معرفی شده است. رایدل و همکارانش در یک مطالعه مقایسه‌ای به این نتیجه رسیدند که پیرنزیپین در درمان زخم معده موثر است اما میزان تأثیرش  $\frac{1}{3}$  رانیتیدین می‌باشد (۸). در ضمن مشاهدات میکروسکوپی نیز مؤید نظر فوق است.

در مطالعه حاضر اثر دو داروی پیرنزیپین و رانیتیدین در درمان زخم معده ایجاد شده توسط ایندومتاسین بر روی موش صحرائی مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج ارائه شده، مشخص شد که پیرنزیپین قادر به درمان زخم معده بوده و قدرت

*References;*

1. Isselbacher KJ et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. International edition, London 1994; 2: 1362.
2. Jay HS. Internal Medicine. 3th edition. Little, Brown and Company 1990; 326-335.
3. Kumar R et al. Basic Pathology. 5th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1992; 487-489.
4. Gilman AG et al. The pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. Pergamon Press, New York 1991; 2: 659-661 and 899 - 991.
5. Maton PN. Omeprazole, N Eng J Med 1991; 324 (14): 965-972.
6. Petersom WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease, N Eng J Med 1991; 324(15): 1043-1048.
- ۷- بهادری م. فن آسیب شناسی و روشهای رنگ آمیزی، چاپ دوم، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۹؛ ۱۸۱-۷۹.
8. Riedel R et al. Comparison of the gastric antisecretory and antiulcer potencies of telen-zepine, pirenzepine, ranitidine and cimetidine in rat. Digestion 1988; 40: 25-32.
9. Robbins SL, Kumar V. Basic pathology. 4th ed. W.B. Saunders company. Philadelphia 1987; 517.

ذهنی نخواهد بود. هر چند امروزه غیر از اسید و پپسین مسئله عفونت ناشی از باکتری هلیکوباکتر پیلوری نیز اهمیت بسزایی پیدا کرده است (۹)، که باید براساس پروتکل های موجود در بیماران مورد بررسی و درمان قرار گیرند.

\*\*\*\*\*