

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

سوکرافات و زخم معده

براهنمائی :

استادارجمندجناب آقای دکتر بیژن جهانگیری

نگارش :

اعظم معذقی نیما

سال تحصیلی : ۱۳۶۷-۶۸

شماره پایان نامه : ۲۵۷۸

۹۹۷۷

کار ما نیست شناسایی «راز» گل سرخ،  
کار ما شاید این است  
که در «افسون» گل سرخ شناور باشیم.  
پشت دانایی اردو بزنیم.  
دست در جذبه یک برگ بشویم و سر خوان برویم.  
صبح‌ها وقتی خورشید، در می‌آید متولد بشویم.  
هیجان‌ها را پرواز دهیم.  
روی ادراک فضا، رنگ، صدا، پنجره گل نم بزنیم.  
آسمان را بنشانیم میان دو هجای «هستی».  
ریه را از ابدیت پرو خالی بکنیم.  
بار دانش را از دوش پرستو به زمین بگذاریم.  
نام را باز ستانیم از ابر،  
از چنار، از پشه، از تابستان.  
روی پای تر باران به بلندی محبت برویم.  
در به‌روی بشر و نور و گیاه و حشره باز کنیم.

با سپاس فراوان از زحمات و راهنمایی‌های بی نظیر استاد دیمیا رعزیزم  
جناب آقای دکتر بیژن جها نگیری که اگر کم‌کهای ایشان نبود هرگز به انجام  
این کار توفیق نمی یافتم .

این نوشته نا قابل را به پدر عزیزم که "میر و تلاش" را بمن آموختند و  
به مادرنا زنینم که "امیدواری" را راهگشایم ساخته و بخوان هران و برادران  
مهربانم که هرگز تنهاییم نگذاشته اند تقدیم می کنم.

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	۱- مقدمه
۱	۱-۱- کلیاتی در مورد زخم معده و دوازدهه
۱	۱-۲- تقسیم بندی زخمها از نظر محل و عمق
۱	۱-۳- مکانیسمهای فرضی ایجاد زخم
۳	۱-۴- عوامل مهاجم اسید و پپسین
۸	۱-۵- عوامل دفاعی گردش خون موضعی سنوسازی و بازسازی مخاط ، ساختن موکوس
۹	۱-۶- درمانهای داروئی زخم: داروهای ضد اسید- وقفه دهنده های گیرنده هیستامین و سایر داروها
۱۱	۱-۷- سوکرافات : ساختمان شیمیایی و خواص فارماکودینامیک ، فارماکوکینتیک ، عوارض ، موقعیت فعلی و جای دارو در مقایسه با سایر داروها ، بررسیهای بالینی .
۵۱	۱-۸- هدف بررسی
	۲- روش آزمایش :
۵۲	۲-۱- روشهای ایجاد زخم
۵۴	۲-۲- حیوان مورد بررسی
۵۵	۲-۳- شرایط عمومی
۵۷	۲-۴- روش شنا + وزنه
۵۷	۲-۵- روش بستن + سرما
۶۰	۲-۶- فنیل بوتازون
۶۲	۲-۷- بررسی آماری

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	۳- نتیجه :
۶۳	۳-۱- خلاصه نتایج
۶۵	۳-۲- شنا + وزنه
۶۵	۳-۳- بستن + سرما
۶۸	۳-۴- فنیل بوتازون نزدیک مقدار رسمی ۲۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم
۶۸	۳-۵- فنیل بوتازون ۱۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم
	۴- بحث :
۷۱	۴-۱- مشکلات موجود در مورد زخم
۷۱	۴-۲- مشکلات درمان دارویی زخم، ضدا سیدها، ضد هیستامین ها و سایر داروها .
۷۲	۴-۳- مشکلات بالینی سوکرافات
۷۳	۴-۴- بررسی مکانیسمهای احتمالی نتایج بدست آمده
۷۷	۵- خلاصه و نتیجه
۷۹	۶- منابع

۱- مقدمه :

=====

۱-۱ کلیاتی در مورد زخم معده و دوازدهه :

زخم معده و دوازدهه از شایع ترین بیماریهای لوله گوارش بوده و نیز از بیماریهای شایع داخلی میباشد. از نظر تشریحی زخم ممکن است در دوازدهه و یا در معده واقع باشد. مورد اول در حدود ۹۰٪ مواقع و مورد دوم در حدود ۱۰٪ مواقع اتفاق می افتد.

از نظر آماری شیوع زخم متفاوت است و بعضی، ۲۰٪ را شیوع آنرا احتسبی تا حدود ۲۰٪ کل جمعیت نیز ذکر می کنند. این بدان معنی است که ۲۰٪ همه افراد یک موقع از زندگی شان به زخم دوازدهه مبتلا خواهند شد. بنظر میرسد که زخم دوازدهه در حال زیاد شدن است. شاید تغییرات محیطی حاصل شده در صد سال گذشته در افزایش شیوع و بروز بیماری دخالت داشته باشد.

زخم در مردها تقریباً " دوبرابر زنها دیده میشود. و در خانمها با بالا رفتن سن بروز آن بیشتر میشود. در سنین ۵۰ تا ۶۰ سالگی بیشترین شیوع را در مردها و در سنین ۷۰ تا ۸۰ سالگی بیشترین شیوع را در خانمها دارد. بنظر میرسد بعضی نژادها بیشتر به بیماری حساس باشند. (۱)

۱-۲ تقسیم بندی زخمها از نظر محل و عمق :

از نظر بافتی زخمها به دو نوع تقسیم میشوند: سطحی و عمقی .  
نوع سطحی هیچگاه از لایه عضلانی عبور نکرده و همیشه سطحی باقی می ماند  
در صورتیکه نوع عمقی مشخما " از لایه عضلانی عبور می کند (۲) .

۱-۳ مکانیسم های فرضی ایجا د زخم :

علت ایجا د زخم مشخص نیست ولی مجموعه عللی در ایجا د آن دخالت دارند .



مهمترین این علل عبارتند از: زمینه‌ارشی، هیجان‌ات عوامل محیطی، سیگار کشیدن، مصرف بعضی داروها و بعضی اعمال جراحی. با این وجود بنظر میرسد که عوامل ناشناخته دیگری هم در ایجاد زخم دخالت داشته باشند. (مانند وجود کلامیلوبا کترها)

دلایلی وجود دارد که نشان می‌دهد زخم بتوسط توارث منتقل میشود می‌دانیم که بعضی افراد آنتی ژن گروه‌های خونی در بدنشان وجود دارد. مثلاً در حدود ۸٪ افراد سالم و طبیعی از بزاق و سایر مایعات بدنشان آنتی ژن بعضی گروه‌های خونی را ترشح می‌کنند این دسته را ترشح‌کنندگان (Secretor) نام می‌نهند. بقیه غیر ترشح‌کنندگان نام گذاری شده اند زخمی‌ها بیشتر در دسته اخیر دیده میشوند. گروه خونی آنها که زخم دوازده‌دارند بیشتر گروه O است و چون گروه خونی به ارث میرسد در نتیجه ظن اینکه بیماری ارشی باشد تقویت می‌شود.

هیجان‌ات نقش قابل توجهی در ایجاد بیماری دارد بعضی از حرفه‌ها مانند رانندگی تاکسی یا شیوع بالای بیماری همراه هستند. عوامل دیگری در ایجاد زخم دخالت دارند. مثلاً معده باید توانایی ترشح اسید به مقدار کافی داشته باشد تا شخص زخم بگیرد. ما می‌دانیم که در بعضی بیماری‌ها مانند آدیسون اسید معده به اندازه کافی ترشح نمیشود و در همین دسته زخم معده نیز کمتر از دیگران دیده میشود. برعکس در آنها که سندرم زولینجر الیسون دارند و یا آنها که مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم هستند افزایش ترشح اسید و همزمان با آن افزایش بروز زخم معده دیده میشود اینکه خانمها تا پیش از شروع یا نسگی کمتر مبتلا به بیماری میشوند احتمال دخالت عوامل هورمونی (استروژن) را در محافظت از ایجاد بیماری تقویت می‌کنند.

گفتیم عوامل دیگری نیز در ایجاد بیماری دخالت دارد و از جمله این عوامل داروهای چندی را باید نام برد از این قبیل هستند داروهای ضد درد و اورم غیر مخدر، رزروپین، کورتیکواستروئیدها و غیره.

جالب توجه است که بیشتر زخمهای دارویی زخم سطحی (Erosion) بوده و از لایه عضلانی عبور نمی کند به علاوه زخمهای اخیر بیشتر حاد بوده و کمتر جنبه مزمن به خود می گیرد.

#### ۴-۱- عوامل مهاجم اسید و پپسین :

برای ایجاد زخم ترشح اسید معده لازم است به نحوی که بدون افزایش ترشح اسید احتمال بروز زخم معده بسیار قلیل می باشد. اسید زلولهای پاریتال (Parietal) ترشح شده و به داخل محیط معده ریخته میشود.

جالب توجه است که در بیماران مبتلابه زخم دوازدهه تعداد سلولهای پاریتال نیز افزایش می یابد و در نتیجه ظرفیت ترشحاتی یک سلول پاریتال نیست که افزایش یافته بلکه تعداد سلولهای پاریتال هستند که زیاد شده و کسل اسیدی که ترشح می کنند بیش از معمول است. اسید معده هم در حال استراحت معده یعنی زمانی که معده خالی از غذاست و هم در حال فعالیت یعنی بعد از غذا خوردن ترشح میشود. مقدار اسیدی که بعد از غذا خوردن ترشح میشود و یون هیدروژن آزاد آن که ما به صورت PH شیر معده نمایش می دهیم بعد از غذا خوردن افزایش یافته (PH کم میشود) و بعد از مدتی به مقدار طبیعی برمیگردد. سلولهای پاریتال تحت تاثیر محرکهای مختلف واقع شده و اسید ترشح می کنند در روی جدار سلولهای پاریتال گیرنده های مستقلی برای استیل کولین و هیستامین و گاسترین وجود دارد. تحریک هر یک از این

سه‌گیرنده باعث افزایش ترشح اسید میشود. در میان این سه عامل هیستامین نقش مهمتری دارد از طرف دیگر ترشح اسید را ای سه مرحله میباید .  
 مرحله اول مرحله مغزی است. تحریک مغزی مانند دیدن غذا یا حس کردن بوی آن باعث ترشح اسید میشود، ترشح ممکن است از طریق اعصاب پاراسمپاتی (واگ) و یا از طریق ترشح هورمونهای به داخل خون باشد .  
 بنظر میرسد که تحریکات عمیقی از کورتکس به سیستم لیمبیک و هیپو-تالاموس آمده و به هسته های عصب واگ رسیده و از آنجا از طریق اعصاب واگ به معده منتقل میشود .

مرحله دوم مرحله معدی ترشح است. عوامل متعددی باعث تحریک مرحله دوم میشود. بنظر میرسد عامل مهمی که در این مرحله واسطه شیمیائی است گاسترین میباشد تحریک ترشح گاسترین به توسط حضور مواد محرک ترشح در معده (بیشتر غذاها) و یا تحریک مکانیکی آنتر معده (بصورت اتساع) باعث ترشح اسید میشود .

بنظر نمیرسد که فاکتور معدی ترشح به همین سادگی که گفتیم باشد مثلاً احتمال دارد که گاسترین نه به صورت مستقل بلکه از طریق ترشح هیستامین اثر محرک ترشح اسید خود را اعمال می کند. در هر حال باید جای مهمی برای هیستامین کنار گذاشت . جالب توجه است که افزایش ترشح اسید در بیشتر اوقات موازی و همزمان با افزایش فعالیت آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز میباشد . دانسته شده است که زخم معده کمتر از زخم دوازدهه همراه با افزایش ترشح اسید است. جالب توجه است که مقدار گاسترین آنتر معده آنها که زخم دوازدهه دارند بیشتر از آنها که زخم معده دارند میباشد .

مرحله سوم ترشح مرحله روده ای است بلافاصله بعد از خوردن غذا و با ورود اولین مقادیر غذا به دوازدهه گاسترین ترشح میشود اسید وارد دوازدهه

شده و pH محیط دوازدهه را کمی کنداین کاهش از طریق تحریک هورمونهای موضعی، موازی با کاهش ترشح گاسترین در معده میباشند. در واقع یک سیستم تنظیم خود بخود و اتوماتیک بین معده و دوازدهه وجود دارد. (۳)

در فاز معدی مهمترین محرک سلولهای پاریتال گاسترین میباشد. گاسترین از سلولهای به نام سلولهای گاسترین ترشح میشود (سلولهای G) این سلولها بطور تنها و پراکنده با بصورت توده های سلولی و در قسمت متوسط و یا عمیق آنترپیلور قرار دارد. گاسترین به صورت مولکولهای مختلفی در بدن وجود دارد بیشترین شکل آن هپتادکا پپتید است که ۱۷ اسید آمینه دارد.

گاسترین ۲ شکلی از گاسترین است که تیروزیل آن (در محل ۱۲) سولفات شده است. گاسترین ۱ نوع غیر سولفات است.

دوسوم گاسترین موجود در خون گاسترینی است که مولکول بزرگتری داشته و بنام "گاسترین بزرگ" نامیده میشود. (G<sub>34</sub>)، این نوع گاسترین ۳۴ اسید آمینه دارد نیمه عمر G<sub>17</sub> از G<sub>34</sub> کوتاهتر است و بیشتر گاسترین موجود در آنترپیلور G<sub>17</sub> میباشد.

جالب توجه است که تحریک اثر واکنش فقط مستقیماً باعث تحریک گیرنده های استیل کولینی سلولهای پاریتال میشود بلکه منجر به تحریک ترشح گاسترین نیز میگردد. از طرف دیگر تحریک واکنش آستانه تحریک پذیری سلولهای پاریتال را در مقابل مقدار معینی گاسترین پائین می آورد. بنظر میرسد لوزالمعده و کبد در تنظیم ترشح معده دخالت داشته باشد تحریک پانکراس باعث کاهش شدن از تحریک ترشح اسید معده میشود. خود هیستامین که در روده کوچک بتوسط اثر مواد حاصل از میکروبها بر روی

اسید آمینه، پروتئین‌ها حاصل میشود و ارد گردش ورید با ب شده و قسمت عمده آن به توسط هیستا مینا ز کبیدی غیر فعال میشود.

اگر بیماران مبتلا به زخم را در نظر بگیریم حجم شیر ترش‌حسی معده آنها بیشتر از افراد سالم میباشد. گفتیم که شیر معده همراه با اسید هم در فواصل بین غذاها و هم در هنگام غذا خوردن و بلافاصله پس از آن ترشح میشود و در اول راه اسید ترشح شده زمینه‌ای (Basal) و مورد دوم را اسید تحریک شده می‌نامند. در افراد مبتلا به زخم و بخصوص آنها که دوازدهه دارند هم اسید زمینه‌ای یا اسید پایه و هم اسید حاصل از تحریک به توسط غذا افزایش یافته است.

سلولهای پاریتال با کمک یک پدیده فسفریلاسیون اکسیداتیوا سید ترشح می‌کنند ظرفیت ترشح اسید این سلولها بسیار زیاد است. بنحوی که میتواند دیون هیدروژن را با غلظتی سه میلیون برابر غلظتی که در خون وجود دارد ترشح کند. اسید ترشح شده یا به عبارت دیگر یون هیدروژن آزاد ترشح شده با کمک سیستمی به نام پمپ پروتون که یک مکانیسم خاص کمک گیرنده از آدنوزین تری فسفات از هیدروژن پتاسیم میباشد ترشح میشود. اسید ترشح شده از کانال لیکول های جدار سلول پاریتال بیرون آمده و به درون معده ریخته میشود بنظر میرسد روزانه در حدود ۱۶۰ میلی مول اسید کلریدریک از معده ترشح میشود هر عددیون هیدروژن آزاد همراه با یک یون کلر میباشد. همراه با افزایش ترشح اسید معده کاهش ترشح سدیم وجود خواهد داشت. بعلاوه همراه با ترشح هر یون هیدرون یک یون بیکربنات از طریق ورید معدی وارد گردش خون میشود. بیکربنات از اسید کربنیک گرفته شده که خود با دخالت آنزیم انیدراز کربنیک ساخته میشود گفتیم که عوامل شیمیائی عمیقی و هورمونی باعث تنظیم ترشح اسید میشوند. (۴)

هیستامین از سلولهای ماستوسیت آن ناحیه ای از معده که سلولهای پاریتال واقع شده اند ترشح میشود و در واقع سلولهای ماستوسیت حاوی هیستامین در همسایگی سلولهای پاریتال قرار دارند. در واقع در مقابل هر یک سلول ماستوسیت دو یا سه سلول پاریتال قرار دارد هر چند هنوز روشن نیست که آیا استیل کولین و گاسترین از طریق هیستامین اثر خود را اعمال می کنند ولی تقریباً "شکی وجود ندارد که بین این سه واسطه شیمیائی یک هارمونی وجود دارد.

مطابق یک نظریه قدیمی ایجاد زخم معلول به هم خوردن تعادلی است که نهایتاً "منجر به بروز ضایعه در مخاط واحیاناً "زیر مخاط میشود. عملاً در معده تعادلی بین دو دسته عوامل مهاجم و دفاعی وجود دارد عوامل مهاجم شامل اسید کلریدریک و پپسین هستند.

تنها حالت شناخته شده که افزایش ترشح اسید معدی به طور واضح باعث اولسرپپتیک میشود سندرم زولینجرالیسون میباشد. احتمال دارد که اسید نقشی بیشتر از یک نقش معمولی در تشکیل زخم داشته باشد که دلایل قابل توجهی این تصور را تأیید می کنند. نتایج نسبی داروهای ضد اسید، سایمتیدین، رانیتیدین و امپرازول در درمان اولسرها و دوازدهه و اثر بهبودی بخش آنها به ما نشان می دهد که یک رژیم کاهش دهنده اسید معده لازم داریم تا میزان اسید معده را به پائین تر از سطح طبیعی برسانند. (PH حدود ۴/۵) و این مسئله عبارت No acid - no ulcer شوارتز را تأیید می کند. به دلایل شناخته شده مراحل درمانی در محیطی با اسیدیته کمتر بهتر انجام میشود.

در دوسوم افرادی که زخم دارند افزایش ترشح پایه (Basal) و هم افزایش ترشح اسید تحریک شده به توسط غذا دیده شده است. علیرغم

داشتن یک توانایی کمتر ترشح اسید در نژاد چینی و هندی نسبت به نژاد قفقازی شیوع زخم دوازدهه و معده در چینی ها و هندی ها کمترین است. نیساز به کاهش اسیدیته در بیماران با زخم معده در کسانیکه اسیدیته پائین تر از حد طبیعی دارند بطور محسوسی کمتر از کسانی است که زخم دوازدهه دارند. در یک سوم بیماران که زخم دارند و برای انجام آزمایش پلاسیو می گیرند بهبودی دیده میشود ولی در دو سوم دیگر ممکن است بهبودی بطور اتفاقی حاصل شود. بنا بر این اسیدیک عامل مهم است ولی بنظر میرسد عامل مستقیم در اولسر پپتیک نیست بطور تنوری در درمان، اگر در بیماران ما هیبراسیدیتی مشخص شود باید کاهش اسیدیته به حد نرمال و نه کمتر از نرمال هدف قرار گیرد به همان طریق که افزایش فشار خون و دیابت ملیتوس را درمان می کنیم بهرحال معده به اسیدنیا ز دارد.

۵-۱- عوامل دفاعی گردش خون موضعی - نوسازی و بازسازی مخاط - ساختن

#### موکوس :

عوامل دفاعی شامل لایه موکوس واقع شده در روی مخاط معده و دوازدهه و گردش خون مخاط و از همه مهمتر سرعت زیاد تکثیر سلولهای مخاطی است به این ترتیب که سلولهای مخاط معده و دوازدهه دارای یکی از سریعترین تکثیرها بوده و سلولهای مخاطی از عمق به سطح تکثیر پیدا کرده و از بیسن میروند. نشان داده شده است که تمام ضخامت مخاط دوازدهه در انسان در حدود هر ۷۲ ساعت یکبار تجدید و نوسازی میشود. مخاط، ترشح بیکربنات، لایه سلولی اپی تلیال، پروستاگلاندین ها و چرخش کوچک موکوسی در سیستم