

دانشگاه ملی ایران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه ملی  
ایران

موضوع :

"آسپرین و خونریزی های دستگاہ گوارش"

به راهنمائی :

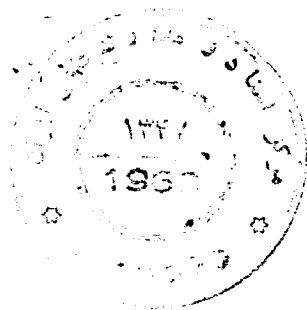
استاد ارجمند جناب آقای دکتر عبدالرضا حسین پور

نگارش :

ایرج طاهری تفرشی

شماره پایان نامه . . . . .

سال تحصیلی ۴۸ - ۴۶



تقدیم به :

پدرگرام و مادر عزیزم که در تمام مراحل  
تحصیل پیوسته مشوق و راهنمای من بوده و از  
هیچگونه فداکاری دریغ ننموده‌اند .

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عبدالرضا

حسین پور •

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	تاریخچه
۲	مقدمه
۳	آسپرین و خونریزی‌های دستگاه گوارش
۵	دخالت آسپرین در خونریزیهای پنهانی دستگاه گوارش
۱۱	ایجاد خونریزی آشکار دست‌گاه گوارش در نتیجه است‌عمال آسپرین
۲۰	محل و ماهیت ضایعه ایجاد شده توسط آسپرین
۲۴	امتحان نمونه‌های گاسترکتومی
۲۶	بیوپسی مخاطی
۲۹	تجربیات حیوانی
۳۲	پاتوژنز ضایعات ناشی از است‌عمال آسپرین
۳۶	اثرات سیستمیک ولوکال
۳۸	افزایش تمایل به خونریزی
۴۲	آزاد شدن هیستامین و انتشار اسید
۴۷	مطالعات کلی سلولسی
۴۹	نتایج
۵۱	منابع و مآخذ

۱۷۸۱ - ۱۳۴۸:۱۱:۴۱۵

کتابخانه تخصصی پزشکی و دندانپزشکی  
 ۱۳۴۸-۴۹

## تاریخچه :

LEROUX در ۱۸۲۷ از پوست درخت بید ( SAULE - SALIX )

( SALICINE ) تب بر را استخراج کرد .

اسید سالیسیلیک را ابتدا از سالیسین ( سالیکوزید = گلیکوزید

پوست درخت بید ) استخراج می کردند ( این پوست در قرن ۱۸ بجای

گنه گنه ضد مالاریا استعمال میشد ) . تا در سال ۱۸۷۴ که طریق

مصدوعی برای ساختن آن کشف شد .

BUSS در جستجوی داروی جانشین کینین در ۱۸۷۵ -

اسید سالیسیلیک را معرفی کرد .

GERMAN SEE در ۱۸۷۷ آنرا وارد درمان شناسی ضد روماتیسم کرد .

HOFFMAN در ۱۸۹۳ اسید استیل سالیسیلیک را ( که سنتزان در -

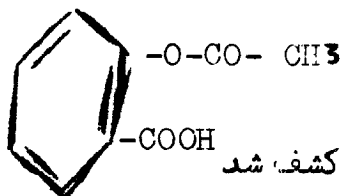
۱۸۵۳ بتوسط GERHARD انجام شده بود ) برای درمان روماتیسم

پدرش بکار برد و در ۱۸۹۹ DRESER آنرا بعنوان داروی ضد

روماتیسم معرفی کرد و بتوسط کارخانه ( BAYER ) آلمان بنام آسپرین

( ASPIRIN ) وارد تجارت شد .

(ASPIRIN = ACETOPHEN = ACETOSAL = ACETYLSAL )



اسیداستیل سالیسیلیک :

که بتوسط DRESER در ۱۸۹۹ کشف شد

بشکل کریستالهای خیلی ریز و سفید و کمی محراق غیر محلول در آب است که بسهولت از راه خوراکی در معده و روده جذب میشود . برای جد و گیری از اثر تحریکی موضعی آنها با یک گرد بی خاصیت بشکل قرص در می آورند یا بشکل کپسول بنام میبرند . در محیط قلیائی هیدرولیز می شود و از فعالیت آن گاسته می شود ( باین جهت باید از استعمال آن با آبهای قلیائی مانند آب گازدار یا بیکربنات خودداری کرد ) .

از ادراک بشکل ترکیبات مزدوج گوگردی و گلیکوزونیک دفع می شود .

XXXXXXXXXX

”آسپرین و خونریزیهای دستگاه گوارش“

با وجود است عمال فوق ماده زیاد آسپرین در طب برای سالهای

متدای اثر آن در ایجاد خونریزی های آشکار و پنهان (OCCULT BLOOD)

دستگاه گوارش دیر شناخته شد .

GROSS و GREENBER در سال ۱۹۴۸ در تجدید

نظر سالیسیلاتها قادر شد ند نتیجه بگیرند که :

” خونریزی دستگاه گوارش در موارد استثنائی ممکن است با استعمال

مقادیر جزئی سالیسیلات عارض و این امر ناشی از حساسیت غیر عادی باین

دارو میباشد . خونریزی ناشی از اندازه های توکسیک این دارو مکرراً اتفاق

افتاده و فقط مربوط به اثر سیستمیک سالیسیلات می باشد چون این دارو

در پروترومبین خون ایجاد اختلال می نماید ” .

میزان تخفیر تصورات راجع به آسپرین از آن زمان تاکنون از گفته

LASAGNA پیدا است :

” در سالهای اخیر اثرات تخریبی موضعی سالیسیلات خطرات افزاینده

حساسیت نسبت بانها را تحت الشعاع قرار داده است هر چند خونریزی —

معمولا " در نتیجه است عمال مقدار زیاد و مداوم دارو دیده می شود ولی ممکن است در نتیجه است عمال يك یا دو قرص ظاهر شود . اینگونه خونریزیها ممکن است شدید یا خفیف بوده یا بدون اولسر واضح باشد ".  
در این مقوله بررسی خونریزیهای آشکار یا پنهانی ناشی از استعمال آسپرین ، محل ایجاد ضایعه و مکا<sup>نیسم</sup> های احتمالی این خونریزیها آمده است .

XXXXXXXX



### الف - " دخالت آسپرین در خونریزیهای پنهانی لوله‌های گوارشی "

هرچند سالها قبل باین عارضه مشکوک بودند ولی اولین مرتبه در

سال ۱۹۵۷ ( LANGE ) خونریزی پنهانی دستگاه گوارش را در

نتیجه است عمال آسپرین گزارش کرد . این گزارش متکی بر استعمال ه نوع

سالیسیلات در ۱۱۰ بیمار مبتلا به بیماریهای مفصلی بود .

LANGE خون پنهانی را در مدفوع عده زیادی از بیماران مشاهده

نمود جز در مورد آسپرین ENTRIC - COATED ( نوعی آسپرین که در روده

باز میشود ) .

در مورد دیگر اختلافات مختصری وجود داشت و در مورد آسپرین

نوع اخیر الذکر میزان وقوع وجود خون در مدفوع کمتر بود .

سال بعد STUBBE با استفاده از تست BENZIDIN در مدفوع

۶۵ نفر از ۱۴ بیمار مورد مطالعه ( ۶۷/۵٪ ) که بعلت ناراحتی های

روماتیسمی تحت درمان روزانه با ۰/۷۵ الی ۳ گرم آسپرین بوده اند خون

پنهانی مشاهده کرد .

بمنظور برطرف شدن این ظن که بیماران روماتیسمی حساسیت بیشتر<sup>ی</sup>

به آسپرین دارند . آزمایش در ۴۰ داوطلب انجام شد و در ۷۰٪ آنها خون ( OCCULT ) پنهانی مشاهده شد که با قطع دارو از بین رفت .

ارتباطی بین میزان وقوع خون ناپیدا با سن بیمار STUBBE

با دوز دارو و بروز اختلالی در انعقاد پیدا نکرد . بعلمت تکرر پیدایش

خونریزیهای پنهانی دستگاه گوارش در نتیجه است عمل آسپرین STUBBE

بدین نتیجه رسید که این خونریزیها منشاء تحریک موضعی دارد .

SUMMERSKILL و ALVAREZ دو بیمار مبتلا به کمخونی

فقر آهن با منشاء خونریزی ناشی از است عمل آسپرین برای رفع سردرد های

مکرر شرح دادند . در هر دو این بیماران با تجویز آسپرین خون پنهانی

در مدفوع دیده میشد به علاوه علتی دیگر برای از دست رفتن خون پیدا

نشد .

تابدینجا از مالب بالا چنین برآمد که خونریزیهای ناپیدا در دستگاه

گوارش مکررا در نتیجه استعمال اندازه درمانی آسپرین اتفاق می افتد و

و ارتباطی بنوع آسپرین استعمال شده ندارد جز اینکه در آسپرین

ENTERIC - COATED کمتر دیده میشود .

مقادیر خونریزی معمولاً مختصر بوده اما در چند مورد ممکن است آنقدر

شدید باشد که ایجاد کمخونی فقر آهن بنماید مخصوصاً اگر  
 استعمال آسپرین عادت شده باشد. بزودی نشاندار کردن خون با  
 مواد رادیواکتیو ( CR 51 ) و جستجوی این موارد در مدفوع برای  
 بررسی خونریزی ناشی از آسپرین مورد استفاده قرار گرفت این متد  
 دوبرتری بر متد شیمیائی دارد :

۱- عکس العمل‌های مثبت یا منفی دروغی در روش شیمیائی زیاد دید<sup>ه</sup>  
 میشود ( هرچند مراقبت دقیق بیماران مورد مطالعه از میزان عکس العمل  
 های مثبت دروغی می‌گاهد .

ROSS و GRAY متد ( CR 51 ) را بعنوان استاندارد<sup>د</sup>

در تعیین خون مدفوع بکار برده و معتقدند که متد شیمیائی بعلت عدم  
 اطمینان جایی در طب امروزی ندارد بعضی از اطباء استعمال این روش  
 را بکلی منع نموده‌اند .

۲- با استفاده از روش رادیواکتیو تنها می‌توان بوجود خون

( OCCULT ) پنهانی در مدفوع پی برد بلکه می‌توان مقدار آنرا

نیز تخمین زد .

HOLT با استفاده از روش رادیوایزوتوپ دریافت ۷۰٪ بیماران

تا روزی ۱۳/۸ میلی لیتر خون ( بطور متوسط ۴/۳ میلی لیتر) در زمان

استعمال آسپیرین از دست دادند .

SCOTT با استفاده از همین روش در ۶ بیمار که روزانه ۲-۶ گرم

آسپیرین مصرف مینمودند دریافت که در مدفوع ۷۰٪ آنها خون ناپیدا

وجود داشت و حد متوسط دفع روزانه خون در آنها ۴/۱ میلی لیتر

بوده نتایج مشابهی با آسپیرین محلول بدست آمد ولی در نتیجه استعمال

آسپیرین ENTERIC - COATED این تمداد به ۳۲٪ کاهش یافت .

PIERSON با استفاده از همین تکنیک پی برد که در مدفوع ۷۳٪

از ۱۴۸ بیمار بالغ که داوطلبانه تحت درمان با آسپیرین بودند خون نا-

پیدا وجود دارد .

مطالعاتی در زمینه تهیه فرآورده‌های از آسپیرین با همان خواص و با

عوارض خونریزی دهنده کمتر انجام شده است لکن نتایج حاصله مورد

بحث و گفتگو است. چنانچه ذکر شد SANGE با استفاده از روش-

( BENZIDIN ) دریافت که خونریزی ناشی از آسپیرین ~~سبب~~

با قدرت پخش سریع "آسپرین کلسیم و آسپرین گلا یسین" همانند  
 آسپرین معمولی می باشد ولی با آسپرین ENTERIC - COATED نمیتوان  
 کم و بیش از ایجاد این عارضه احتراز کرد. "مقابلا" PIERSON و  
 همکارانش بیان کردند که آسپرین ENTERIC - COATED اثری در  
 کاهش خونریزی دستگاه گوارش نداشته ولی کمپلکس آسپرین کلسیم میزان  
 وقوع خونریزی را کاهش داده و استعمال آسپرین گلا یسین نمی نماید.  
 WOOD و همکارانش میزان وقوع خونریزی دستگاه گوارش را بعد از  
 استعمال آسپرین معمولی، آسپرین محلول، آسپرین جوشان (آسپرین  
 با مقدار زیادی محلول قلیائی) اوره آسپرین کلسیم، آسپرین کلسیمی:  
 آسپرین ایندروه: ALOXINE با استفاده از روش (CR51) مورد

بررسی قرار دادند و بدین نتیجه رسیدند که فقط بعد از استعمال آسپرین  
 جوشان ALOXINE میزان دفع خون در مدفوع به مقدار قابل  
 ملاحظه ای نه بطور یکنواخت در همه بیماران - کاهش می یابد.

STUBBE و همکارانش دریافتند که در ۶۱٪ بیماران که آسپرین معمولی  
 استعمال می کنند خونریزی گوارشی دیده میشود ولی میزان خونریزی در

استعمال آسپرین جوشان یا آسپرین ENTERIC-COATED) کمتر

می باشد . از این مطالعات و مشاهدات می توان چنین نتیجه گرفت :

۱- است عمل آسپرین بمقادیر درمانی در ۷۰٪ بیماران ایجاد

خونریزی پنهانی دست گاه گوارش میکند که حد متوسط این خونریزی ه

میلی لیتر در روز می باشد .

۲- میزان وقوع خونریزی با است عمل فرآورده های که قابلیت انتشار

سریع دارند کاهش نمی یابد .

۳- تجویز آسپرین جوشان نسبت این خونریزی را کاهش می دهد

ولی وجود مقادیر زیاد مواد قلیائی در این ترکیب است عمل طولانی آنرا

غیر مقدور میسازد . است عمل این ترکیب بتوسط عوام برای تسکین علائم

سوء هاضمه مخاطره آمیز است .

۴- استعمال آسپرین ENTERIC-COATED میزان وقوع خونریزی

دستگاه گوارش را کاهش میدهد ولی چون نسبت به جذب مقادیر کافی آن

اطمینانی وجود ندارد لذا است عمل زیاد آن مقدور نیست .

XXXXXXXX

” ایجاد خونریزی آشکار دستگاہ گوارش در نتیجه ”

” است عمل آسپرین ”

رل آسپرین در ایجاد خونریزی آشکار دستگاہ گوارش معلول آروزیون  
حاد یا بیدار شدن زخم معده یا اثنی عشر مزمن کمتر مشخص شد. هوبیشتر  
متکی به تاریخچه است عمل این دارو قبل از هماتمز و یا ملنا می باشد  
DOUTH WAITE در سال ۱۹۳۸ با بررسی طبیعی که بعلمت  
نوریت آسپرین مصرف میکرد باین امر مشکوک شد که آسپرین ممکن است  
یکی از علل هماتمز و ملنا بدون وجود زخم باشد. در این بیمار سابقه  
دیسپپسی وجود نداشت و در رادیوگرافی معده اثری از زخم دیده نشد  
و بعلمت عدم علت دیگری بود که DOUTH WAITE آسپرین را موجب  
ملنا فرزند کرد.

اولین گواه مؤید توأم شدن استعمال آسپرین با خونریزی آشکار دستگا<sup>ه</sup>  
گوارش در سال ۱۹۵۵ توسط MUIR و COSSAR ارائه شد.  
این گزارش نشان میداد که ۷۲ نفر از ۱۵۷ بیماریکه بعلمت خونریزی گوارشی  
در نتیجه اولسر معده یا اثنی عشر مزمن یا ضایعه حاد ( یعنی در بررسی