اثر سلکوکسیب موضعی و سیستمیک بر سطح آنتی‌اکسیدان‌های سرمی در موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان زبان القایی

فاطمه اربابی کلاتی،[1] مهران مسگری عباسی،[2] نرجس اکبری[3]

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۱/۲۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۲/۲۲

۱. استادیار بیماری‌های دهان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده دندانپزشکی

۲. مربی پژوهش، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

۳. دستیار بیماری‌های دهان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده دندانپزشکی

چکیده

زمینه و هدف: سرطان دهان یکی از ده سرطان شایع در دنیا است. رادیکال‌های آزاد اکسیژن نقش مهمی در گسترش سرطان‌ها دارند. در حضور عوامل التهابی تولید مواد اکسیداتیو افزایش می‌یابد. هم‌چنین میزان بیان سیکلواکسیژناز دو در ضایعات پیش بدخیمی دهان افزایش می‌یابد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروهای مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز دو در بهبود سیستم آنتی‌اکسیدانی نقش دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر سلکوکسیب موضعی و سیستمیک بر سطح آنتی‌اکسیدان‌های موش‌های صحرایی در معرض مواد کارسینوژن دهان است.

مواد و روش کار: دراین مطالعه تجربی ۵۰ سر رت نژاد Sprague Dawelly در محدوده سنی ۳/۵-۳ ماه انتخاب و به پنج گروه تقسیم شدند. جهت القای کارسینومای زبانی، پودر 4-Nitroquinoline 1-oxide(4NQO) سه بار در هفته برای هر قفس تهیه گردید. در این مطالعه پودر سلکوکسیب جهت بررسی اثر سیستمیک، با غذای پایه ترکیب شد و جهت بررسی اثر موضعی آن نیز ژل‌های مخاط چسب با دو دوز مختلف تهیه شد. گروه A: پلت بازال + 4NQO، گروه B: پلت ترکیبی + 4NQO، گروهC: پلت بازال + 4NQO + ژل مخاط چسب با دوز کم سلکوکسیب، گروهD: پلت بازال + 4NQO + ژل مخاطب چسب با دوز زیاد سلکوکسیب و گروه E: پلت ترکیبی + آب معمولی دریافت کردند.

یافته‌ها: بررسی آماری نشان داد بین سطح آنتی‌اکسیدان کلی و هموگلوبین و نوتروفیل بین گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌دار وجود دارد.

نتیجه‌گیری: استفاده موضعی از داروی سلکوکسیب به‌عنوان مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز دو می‌تواند به‌عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به ضایعات دهانی پیش بدخیم مورد استفاده قرار گیرد. **[م ت ع پ ز، ۱۲(٤):١٦-١١]**

کلیدواژه‌ها: سلکوکسیب، آنتی‌اکسیدان، سرطان دهان

مقدمه

سرطان دهان یکی از ده سرطان شایع در دنیا است که عوامل متعددی در ایجاد آن دخیل است. رادیکال‌های آزاد اکسیژن مانند رادیکال‌های سوپراکسید، هیدروکسیل و هیدروژن پراکساید نقش مهمی در گسترش سرطان‌های بدن از جمله سرطان دهان دارند. این استرس‌های اکسیداتیو سبب تخریب DNA و ژن‌های سرکوبگر تومور و افزایش بیان پروتوانکوژن‌ها می‌گردند. سرطان دهان مولتی فاکتوریال است و چندین فاکتور شامل آسیب DNA، موثر بودن دفاع آنتی‌اکسیدانی و سیستم ترمیم DNA در آن نقش دارند.[1]

یکی از مهمترین عوامل دخیل در واکنش‌های اکسیداتیو التهاب است. در حضور عوامل التهابی تولید مواد اکسیداتیو مانند اکسید نیتریت و رادیکال‌های آزاد اکسیژن افزایش می‌یابد. التهاب حاد خفیف می‌تواند در طی ۴۸ ساعت مواد اکسیداتیو در کولون موش صحرایی را دو برابر کند.[2] از طرفی التهاب در سرطان‌های مختلف و ضایعات پیش بدخیمی دهان دیده شده است، هم‌چنین میزان بیان سیکلواکسیژناز دو (COX_2) به‌عنوان واسطه التهاب در ضایعات پیش بدخیمی دهان مانند لکوپلاکیا افزایش می‌یابد. سیکلواکسیژناز به صورت دو ایزومر COX_1 و COX_2 وجود دارد که باعث تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها می‌شود. COX_1 در بافت‌های نرمال بروز می‌یابد و برای واکنش‌های فیزیولوژیک طبیعی لازم است و COX_2 آنزیمی است که با تحریک فاکتورهای رشد، سیتوکاین‌ها و میتوژن‌ها از سلول‌های اپیتلیالی ترشح می‌گردد و منجر به تولید پروستاگلاندین در پاسخ به التهاب، کارسینوژنزیس، پرولیفراسیون و تمایز سلولی، آپوپتوز، آنژیوژنزیس و متاستاز می‌گردد.[3,4] افزایش بیان COX_2 در تومورهای مختلفی مانند بدخیمی‌های کولون، ریه، مثانه و هیپوفارنکس گزارش شده است.[5,6] از طرفی اثر حفاظتی مهارکننده اختصاصی COX_2 در مطالعات مختلف نشان داده شده و ممکن است این اثر حفاظتی به‌علت تاثیر دارو بر روی سیستم آنتی‌اکسیدانی باشد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروهای مهارکننده اختصاصی COX_2 در بهبود سیستم آنتی‌اکسیدانی نقش دارد. Ozgocman وهمکارانش در سال۲۰۰۵ اثر سلکوکسیب و تنوکسیکن را روی سیستم آنتی‌اکسیدانی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مورد بررسی قرار دادند، نتایج نشان داد که مهارکننده اختصاصی سطح استرس‌های اکسیداتیو را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد.[7] در مطالعه دیگری که توسط Tardien در سال ۲۰۰۰ انجام شد، مشخص گردید استفاده از Nimesulide به‌عنوان مهارکننده اختصاصی COX_2 می‌تواند تشکیل سوپراکسید و 8–hydroxyl-deoxy guanosine را در کولون موش

آدرس نویسنده مسئول: زاهدان، دانشکده دندانپزشکی

email: f_kalati@yahoo.com

Downloaded from zjms.ir at 15:06 +0430 on Thursday May 23rd 2019

Downloaded from zjms.ir at 15:06 +0430 on Thursday May 23rd 2019

صحرایی مهار کند، هم‌چنین در مراحل اول التهاب کولون موش صحرایی، آپویتوز را تحریک می‌کند.[۲] Rao و همکارانش نشان دادند که استفاده از سلکوکسیب به همراه مهارکننده‌های سنتز نیتریک اکساید اثرحفاظتی بسیار بیشتری در جلوگیری از سرطان کولون دارد و میزان نیتریک اکساید را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد.[۸] از آن‌جا که درمان سرطان دهان با عوارض زیاد از جمله خشکی دهان و موکوزیت باعث کاهش کیفیت زندگی بیماران می‌شود، یافتن دارویی که بتواند در کنار سایر درمان‌ها به بهبود سرطان دهان کمک نماید ضروری به نظر می‌رسد.

از آن‌جا که مطالعه‌ای مانند مطالعه حاضر که اثر سلکوکسیب را به‌عنوان مهارکننده اختصاصی COX_2 بر سطح آنتی‌اکسیدان‌ها در حضور مواد کارسینوژن بررسی نکرده است، این مطالعه با هدف بررسی اثر سلکوکسیب موضعی و سیستمیک بر سطح آنتی‌اکسیدان‌های سرمی موش‌های صحرایی در معرض مواد کارسینوژن دهان طراحی گردید.

روش‌کار

این مطالعه تجربی در مدت هشت هفته و در مرکز تحقیقات کاربردی دارویی تبریز انجام شده است و براساس مطالعات قبلی[۹،۱۰] و با فاصله اطمینان ۹۵ درصد از تعداد ۵۰ سر رت نژاد Sprague Dawelly در محدوده سنی ۳/۵-۳ ماه استفاده شد. این حیوانات از خانه پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تبریز خریداری گردیدند. حیوانات در قفس‌های مخصوص (پنج حیوان در هر قفس) با بستر خاک اره قرار داده شدند و به جز دو تا سه ساعت پس از استعمال ژل، دسترسی آزاد به غذا و آب آشامیدنی داشتند. رطوبت محیط ۵±۶۰ درصد، نورمحیط دارای سیکل ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای محیط ۲°C±۳۰ تنظیم گردید. کلیه ملاحظات اخلاقی در مورد کار با حیوانات طبق دستورالعمل مرکز تحقیقات دارویی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان انجام شده است.

بر اساس مقالات موجود جهت القای کارسینومای زبان، از پودر 4-nitroquinoline1-oxide (4NQO) ساخت شرکت آلمانی Sigma استفاده شد.[۵] در این مطالعه از اندام‌های داخلی موش‌ها بیوپسی به عمل آمد و بدخیمی در هیچ کدام از احشاء داخلی دیده نشد. ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول ppm ۳۰ از 4NQO، سه بار در هفته به‌طور منظم (یک روز در میان) برای هر قفس تهیه گردید. جهت تهیه این محلول mg ۱۵ از پودر 4NQO توسط ترازوی حساس دیجیتالی توزین گردید و سپس در ۴۹۸/۵ میلی‌لیتر آب حل شد و برای مصرف حیوانات در بطری‌های پوشیده با فویل جهت حفاظت از اثر نور قرار گرفت. پودر سلکوکسیب نیز از شرکت آلمانی Sigma خریداری شد. جهت بررسی اثر سیستمیک، سلکوکسیب با غذای پایه ترکیب شد(پلت ترکیبی). برای بررسی اثر موضعی آن از ژل‌های مخاط چسب با دو دوز مختلف استفاده گردید. ۴۰۰ گرم پلت ترکیبی با دوزppm ۲۰۰۰ سه بار در هفته به‌طور منظم برای هر قفس تهیه می‌شد. بدین ترتیب که ۲ گرم از پودر سلکوکسیب توسط ترازوی حساس دیجیتالی توزین گردیده و سپس با ۹۹۸ گرم غذای پایه پودر شده مرطوب، مخلوط و توسط ماشین چرخ گوشت به پلت تبدیل می‌گردید. پلت‌ها ابتدا درون اون در دمای ۵۰°C خشک شده و سپس جهت مصرف به محیط آزمایشگاه انتقال داده شدند. جهت تهیه ژل‌های مخاط چسب حاوی سلکوکسیب، بیس پلاستی به نسبت ۹۵ درصد پارافین مایع و ۵ درصد پلی اتیلن تهیه شد. بدین منظور دو نوع پلی‌اتیلن با وزن مولکولی کم (LDPE) و زیاد (HDPE) از کارخانه پتروشیمی تبریز تهیه گردید. ابتدا پارافین مایع را به دمای ۱۳۰-۱۲۰°C رسانده پس از توزین پلی‌اتیلن آن را به نصف پارافین مایع افزوده و مخلوط را بهم زدیم. پس از حل شدن کامل پلی‌اتیلن بقیه پارافین مایع را اضافه نمودیم. نکته مهم سرعت سرد کردن آن است. هرچه سرعت سرد کردن بیشتر باشد، ژل تهیه شده شفاف‌تر خواهد بود و پلی‌اتیلن شبکه منظم‌تری ایجاد کرده و در نتیجه ژل پایدارتری تشکیل می‌دهد. بدین منظور دو ظرف مسطح فلزی تهیه کرده و در یکی آب یخ قرار داده و دیگری را روی آن قرار دادیم. پس از هم دما شدن صفحه فوقانی با آب یخ و حل شدن کامل پلی‌اتیلن در پارافین مایع آن را روی صفحه فلزی به‌صورت لایه نازکی پهن کردیم تا به‌سرعت سرد شود. پس از تشکیل ژل آن را با کاردک از صفحه فلزی جدا کردیم. با هر دو نوع پلی‌اتیلن (LD, HD) این عملیات تکرار شد و بهترین نتیجه با پلی‌اتیلن به‌دست آمد. برای تهیه اورال پیست، پکتین، ژلاتین و سدیم کربوکسی متیل سلولز به نسبت یکسان ترکیب شده و بعد از افزودن سلکوکسیب با دوزهای ppm ۲۰۰۰ و ppm۳۰۰۰ به آن، با بیس‌پلاستی مخلوط کردیم. بدین ترتیب که ابتدا با استفاده از آسیاب جت‌میل ژلاتین را آسیاب کرده و سپس هر سه ماده پکتن، ژلاتین و سدیم کربوکسی متیل سلولز را از الک ۱۸۰ میلی‌متر عبور دادیم و پس از توزین دقیق، آن‌ها را در هاون کاملاً با هم مخلوط کرده و ترکیب صلایه کردیم. قبل از تهیه خمیر بایستی این ترکیبات حداقل ۱۶ ساعت در اون ۶۰°C قرار داده شوند تا کاملاً رطوبت خود را از دست بدهند. در غیر این صورت به‌علت هیگروسکوپ بودن مواد استفاده شده در فرمولاسیون، خمیر تهیه شده پس از چند هفته در داخل تیوب سفت می‌گردد. سپس بیس‌پلاستی را به دقت توزین کرده و با دستگاه هم‌زن در حین افزودن سلکوکسیب به آن با دور ۵۰۰ بار در دقیقه بهم زده و پس از اطمینان از پخش شدن یکنواخت، اجزا کلوئیدی را به‌صورت تریتوره به اورال پیست افزودیم و تا یکنواخت شدن فرآورده، هم‌زدن ادامه یافت. ژل‌های مخاط چسب در ۶۶ فرمولاسیون تهیه و از نظر رهش و مختصات فیزیکی ارزیابی گردیده و بر این اساس، دو ژل انتخاب شده و درون ظروف پلاستیکی درب‌دار ریخته شدند و تا زمان مصرف که به محیط آزمایشگاه آورده می‌شدند، در دمای ۴°C درون یخچال نگهداری شدند. حیوانات تا دو هفته جهت سازش و تطابق با شرایط جدید، نگهداری شده و با شروع مطالعه به‌طور تصادفی به یک گروه کنترل و چهار گروه تجربی شامل ده سر موش صحرایی تقسیم گردیدند. گروه A: پلت بازال + 4NQO، گروه B: پلت ترکیبی + 4NQO؛ گروهC: پلت بازال + 4NQO + ژل مخاط چسب با دوز کم سلکوکسیب؛ گروهD: پلت بازال + 4NQO + ژل مخاطب چسب با دوز زیاد سلکوکسیب؛ گروه E: پلت ترکیبی + آب معمولی. ژل

Downloaded from zjms.ir at 15:06 +0430 on Thursday May 23rd 2019

مخاط چسب در روزهایی که حیوانات تحت مواجهه با ماده کارسینوژن نبودند استفاده می‌گردید به این ترتیب که ژل توسط اپلیکاتور در گونه‌ها و مجاورت زبان حیوان قرار می‌گرفت و تا یک ساعت پس از تماس با دارو جهت ماندگاری و اثربخشی بیشتر آب و غذای حیوانات از دسترس آن‌ها خارج می‌گردید. داروی سیستمیک پس از ترکیب با غذای حیوانات در روزهایی که تحت مواجهه با ماده کارسینوژن نبودند در دسترس حیوانات قرار می‌گرفت. قبل از شروع مداخله از همه حیوانات دو نمونه خون وریدی تهیه شد و پس از پایان مطالعه نیز از حیوانات باقی‌مانده دو نمونه خون تهیه شد نمونه اول جهت شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC) به آزمایشگاه ارسال شد و نمونه دوم در دستگاه سانتریفوژ با دور ۴۰۰۰ به‌مدت چهار دقیقه سانتریفوژ شد وسرم جدا شده تا زمان انجام آزمایشات در دمای $-70^{\circ}C$ نگهداری شد. پس از پایان مطالعه سطح آنتی‌اکسیدان‌های سرمی با استفاده از کیت Randox مورد ارزیابی قرار گرفت و شمارش سلول‌های خونی با استفاده از دستگاه H3 صورت گرفت. فردی که اندازه‌گیری‌ها را انجام می‌داد از نحوه گروه بندی و درمان حیوانات بی‌اطلاع بود. پس از کشتن حیوانات جهت بررسی وقوع سرطان زبان حیوانات به آزمایشگاه بافت شناسی ارسال گردیدند و نمونه‌ها توسط متخصص بافت شناسی که از نحوه گروه‌بندی و درمان حیوانات بی اطلاع بود مورد ارزیابی قرار گرفت. در تمام نمونه‌ها دیسپلازی با درجات متفاوت ایجاد شده بود.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS-14 آنالیز شد. جهت مقایسه بین گروه‌های مختلف از آزمون کروسکال والیس استفاده گردید. جهت مقایسه بین هر دو گروه از آزمون من ویتنی یو استفاده شد وجهت ارزیابی متغییرهای قبل وبعد از مداخله از آزمون ویلکاکسون ساین استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده از این بررسی در حیواناتی که تا پایان مطالعه زنده ماندند جداگانه برای گروه‌ها ارایه شده‌اند. میانگین سطح آنتی‌اکسیدان کلی در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. بیشترین میزان مربوط به گروه E و کمترین میزان مربوط به گروه A بود. بین سطح آنتی‌اکسیدان کلی بین گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌دار وجود داشت (p=۰/۰۱۹). بین سطح آنتی‌اکسیدان‌های گروه A با گروه D (p=۰/۰۰۸) و گروه E (p=/۰۰۴) اختلاف معنی‌دار وجود داشت. در هر دو گروه سطح آنتی‌اکسیدان‌ها نسبت به گروه A بالاتر بود. بین میزان آنتی‌اکسیدان قبل و بعد مداخله فقط در گروه‌های D (p=۰/۰۳۵) و E (p=۰/۰۰۴) اختلاف معنی‌دار وجود داشت که در هر دو گروه میزان آنتی‌اکسیدان بعد از مداخله بیشتر بود.

میزان هموگلوبین در گروه D بیش از سایر گروه‌ها و در گروه B کمتر بود و بین میزان هموگلوبین در گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌دار وجود داشت (p=۰/۰۰۳). در بین گروه‌های A وB، میانگین مقدار هموگلوبین در گروه A بیشتر (p=۰/۰۱) و در مقایسه گروه A و D، میانگین مقدار هموگلوبین گروه D بیشتر بود (p=۰/۰۰۸). در گروه D بین هموگلوبین قبل و بعد از مداخله ارتباط معنی‌دار وجود داشت (p=۰/۰۳). در گروه‌های مختلف بین میزان لنفوسیت‌ها ارتباط معنی‌دار وجود نداشت (p=۰/۲). هم‌چنین بین میزان لنفوسیت قبل و بعد از مداخله در هیچ یک از گروه‌ها اختلاف معنی داری وجود نداشت (p=۰/۱). اما بین میزان نوتروفیل در گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌دار وجود داشت (p=۰/۰۲). بین میزان نوتروفیل گروه‌های B و A (p=۰/۰۳) و B و C (p=۰/۰۱) اختلاف معنی‌دار وجود داشت که در هر دو مورد میزان نوتروفیل در گروه B بالاتر بود.(جدول۱)

جدول ۱: میانگین مقدار آنتی‌اکسیدان، هموگلوبین، لنفوسیت و نوتروفیل در گروههای مورد مطالعه

متغیرها / گروه	تعداد	سطح آنتی‌اکسیدان (µmol/dl)	هموگلوبین (g/dl)	لنفوسیت درصد	نوتروفیل درصد
A	۹	۱۴/۳	۱۹/۴	۲۳/۹	۱۶/۹
B	۹	۲۱/۳	۸/۸	۱۶/۶	۳۲/۳
C	۱۰	۱۷/۶	۲۵/۶	۲۱/۶	۱۵/۴
D	۱۰	۲۶/۹	۳۳/۹	۱۶/۹	۲۱/۹
E	۱۰	۳۲/۶	۲۱/۳	۲۹/۳	۲۹/۱
p		۰/۰۱۹	۰/۰۰۳	۰/۲۰	۰/۰۲۵

بحث

در این مطالعه استفاده از مهار کننده اختصاصی COX_2 سطح آنتی‌اکسیدان سرمی را در مقایسه با گروهی که فقط تحت تاثیر مواد کارسینوژن بودند، افزایش داد. هم‌چنین در بین گروه‌های مختلف در میانگین میزان هموگلوبین و نوتروفیل‌ها نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده شد.

اثر حفاظتی NSAIDها بر روی برخی سرطان‌ها از جمله سرطان کولون در مطالعات حیوانی نشان داده شده است. این مطالعات نشان داده است بین استفاده ازNSAIDها و ابتلا به سرطان کولون رابطه معکوس وجود دارد.[11] شواهد نشان می‌دهد که مهار سرطان کولون توسط NSAIDها به‌واسطه تغییر در متابولیسم اسید آراشیدونیک از طریق آنزیم‌های COX می‌باشد.[12،13]

NSAIDها هر دو نوع COX_2 و COX_1 را مهار می‌کنند که سبب ایجاد عوارض جانبی آن می‌شود. مهارکننده‌های اختصاصی فعالیت COX_2 را مسدود می‌کنندو اجازه می‌دهند COX_1 عملکرد آنزیمی نرمال فیزیولوژیک خود را داشته باشد.[14،15] مطالعات نشان داده است که سلکوکسیب به‌عنوان مهارکننده اختصاصی COX_2 می‌تواند از ایجاد سرطان جلوگیری کند از طرفی در ضایعات پیش بدخیمی و سرطان دهان، میزان بروز COX_2 افزایش می‌یابد. مطالعات فوق این فرضیه را حمایت می‌کند که تنظیم COX_2 بسیار پیچیده است و تحت تاثیر عوامل خارجی و داخلی از جمله سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و تشکیل استرس‌های اکسیداتیو می‌باشد.[9] اگر چه مطالعه‌ای مشابه مطالعه حاضر که تأثیر مهارکننده‌های اختصاصی COX_2 روی سطح آنتی‌اکسیدان کلی سرم در حضور مواد کارسینوژن را بررسی کند یافت نشد اما مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که مهارکننده اختصاصی COX_2 سیستم آنتی‌اکسیدان و استرس‌های اکسیداتیو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. Taodien و همکارانش نشان دادند تجویز Nimesulid به‌عنوان مهارکننده اختصاصی COX_2 در حضور تجویز سولفات سدیم دکستران که سبب ضایعات

Downloaded from zjms.ir at 15:06 +0430 on Thursday May 23rd 2019

اکسیداتیو هیستوژنیک می‌گردد، می‌تواند تشکیل 8-oxodceuo را به میزان قابل توجهی کاهش دهد هم‌چنین می‌تواند تولید استرس‌های اکسیداتیو در مخاط کولون موش صحرایی را تا ۵ برابر سرکوب نماید و میزان آپوپتوز تومور را تا ۳۰ درصد افزایش دهد.[۲] مطالعه دیگری که توسط Chiathalapally در سال ۲۰۰۲ انجام شده است نشان داد که تجویز سلکوکسیب به‌عنوان مهارکننده اختصاصی COX_2 به میزان ۵۰۰ppm می‌تواند میزان ایزوفروم‌های نیتریک اکساید وتشکیل aberrant erupt foci را در مخاط کولون موش صحرایی کاهش دهد.[۸] مطالعه ما نشان داد که تجویز ۲۵۰۰ppm از سلکوکسیب موضعی می‌تواند سطح آنتی‌اکسیدان‌های کلی را در مقایسه با گروهی که فقط داروی کارسینوژن دریافت می‌کنند بالا ببرد و با توجه به یافته‌های قبلی محقق و همکارانش که نشان داده است تجویز ۲۵۰۰ppm سلکوکسیب موضعی در حضور عوامل کارسینوژن، تشکیل تومور را کاهش می‌دهد و میزان بیان ژن‌های bcl2 و ki67 (به‌عنوان ژن‌های سرکوبگر تومور) و هم‌چنین میزان آپوپتوز سلول‌های تومورال را افزایش می‌دهد.[۹] به نظر می‌رسد که میزان کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها در این گروه سبب کاهش تشکیل تومور و افزایش مرگ و میر سلول‌های تومورال شود، هم‌چنین در این مطالعه نشان داده شد موش‌هایی که فقط تحت درمان با سلکوکسیب بودند سطح آنتی‌اکسیدانی بالاتری نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه داشتند که نشان دهنده اثر مهارکننده اختصاصی COX_2 بر روی سیستم آنتی‌اکسیدانی است. هم‌چنین در گروه‌هایی که سلکوکسیب موضعی دریافت می‌کردند سطح آنتی‌اکسیدان بعد از مداخله به میزان قابل توجهی بیش از قبل از مطالعه شد. مطالعه‌ای مشابه مطالعه حاضر که تاثیر مهارکننده اختصاصی COX_2 را در حضور مواد کارسینوژن بر روی سلول‌های ایمنی خون بررسی کند یافت نشد اما مطالعه Johansson نشان داد استفاده از NSAIDها و مهارکننده‌های اختصاصی COX_2 (روفکوکسیب) در بیماران مبتلا به AIDS تحت درمان با HAART سبب افزایش پرولیفراسیون لنفوسیت‌های T می‌شود.[۱۶] مطالعه Iniguez و همکارانش نیز نشان داد استفاده از مهارکننده‌های آنزیم COX فعالیت لنفوسیت‌های T را کاهش می‌دهد ولی بر روی میزان پرولیفراسیون آن‌ها اثری ندارد که تقریبا مشابه مطالعه حاضر است. اما با توجه به این‌که در این مطالعه تعداد لنفوسیت‌ها به‌صورت کلی ارزیابی شده و سطح فعالیت آن‌ها ارزیابی نشده است نتایج این دو مطالعه قابل مقایسه کردن نیست. در مطالعه حاضر بین گروه‌های مختلف در میزان لنفوسیت‌ها اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد. مطالعه‌ای که اثر مهارکننده‌های اختصاصی COX_2 را بر روی میزان نوتروفیل‌ها نشان دهد یافت نشد، مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مصرف سیستمیک داروی سلکوکسیب میزان نوتروفیل‌ها را در مقایسه با گروهی که فقط کارسینوژن مصرف می‌کنند بالا می‌برد. داروی سلکوکسیب موضعی به میزان ۲۵۰۰ppm سطح هموگلوبین را در مقایسه با گروهی که فقط کارسینوژن دریافت می‌کنند و نسبت به قبل از مداخله افزایش می‌دهد ولی مصرف سیستمیک این دارو میزان هموگلوبین را در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش می‌دهد که ممکن است به‌علت احتمال خونریزی گوارشی در این گروه باشد که این مورد در مطالعه حاضر بررسی نشده است. با توجه به یافته‌های این مطالعه به نظر می‌رسد استفاده از سلکوکسیب موضعی می‌تواند به‌عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به ضایعات پیش بدخیمی دهان که سطح آنتی‌اکسیدان پایینی دارند مورد استفاده قرار گیرد. پیشنهاد می‌شود مطالعات مشابه با داروهای دیگر و دوزهای مختلف جهت یافتن دارو و دوز مناسب انجام گردد.

سپاسگزاری

این طرح با شماره ۸۸۷۴۳ در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان ثبت شده است بدین‌وسیله از این معاونت که حمایت مالی این طرح را تقبل نمودند تقدیر وتشکر می‌شود.

References

1. Beevi SS, Rasheed AM, Geetha A. Evaluation of Oxidative Stress and Nitric Oxide Levels in Patients with Oral Cavity Cancer. Jpn J Clin Oncol 2004; 34(7): 379-85.
2. Tardieu D, Jaeg JP, Deloly A, et al. The COX2 inhibitor nimesolid suppresses superoxide and 8-hydroxy-deoxyguanosine formation,and stimulates apoptosis in mucosa during early colonic inflammation in rats. Carcinogenesis 2000; 21(5): 973-6.
3. Peng JP, Su CY, Chang HC, et al. Overexpression of cyclo-oxygenase 2 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Hum Pathol 2002; 33(1): 100-4.
4. Gallo O, Franchi A, Magnelli L, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implication tumor angiogenesis and metastasis. Neoplasia 2001; 3(1): 53-61.
5. Shiotani H, Denda A, Yamamoto K, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in 4-nitroquinoline-1-oxideinduced rat tongue carcinomas and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide1. Cancer Res 2001; 61(4): 1451-6.
6. Shirahama T, Sakakura C. Overexpression of cyclo-oxygenase 2 in squamous cell carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res 2001; 7(3): 558-61.
7. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Erdogan H, et al. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/ anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. Ann Clin Lab Sci 2005; 35(2): 137-43.
8. Rao CV, Indranie C, Simi B, et al. Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administerd alone or in combination with celecoxib, aselective

cyclooxygenase-2 inhibitor. Cancer Res 2002; 62(1): 165-70.
9. Sohrabi M, Kalati FA, Vatansever S, et al. Effect of dietary and topical celecoxib on expression of bcl-2, bax, c-erb-B2 and Ki67 in carcinogen-induced tongue carcinoma in rat. Pak J Biol Sci 2009; 12(10): 750-7.
10. Potter JD. Risk factors for colon neoplasia. Epidemiology and biology. Eur J Cancer 1996; 31A(7-8): 1033-1038.
11. Reddy BS, Rao CV. Colon cancer: a role for cyclo-oxygenase-2 specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drugs Aging 2000; 16(5): 329-34.
12. Marnett LJ. Aspirin and potential role of prostaglandins in colon cancer. Cancer Res 1992; 52(20): 5575-89.
13. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. Am J Physiol 1992; 263(2 Pt 2): F181-91.
14. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part I). J Natl Cancer Inst 1998; 90(20): 1529–1536.
15. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J 1998; 12(12): 1063-73.
16. Johansson CC, Bryn T, Aandahl EM, et al. Treatment with type-2 selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors improves T-cell proliferation inHIV-infected patients on highly active antiretroviral theraphy. Aids 2004; 18(6): 951-2.

Downloaded from zjrms.ir at 15:06 +0430 on Thursday May 23rd 2019

Evaluation the effect of topical and systemic celecoxib on serum antioxidant in induction of tongue neoplasm in rat

Fatemeh Arbabi-Kalati,[1] Mehran Mesgari-Abbasi,[2] Narjes Akbari[3]

Received: 10/Apr/2010
Accepted: 11?may?2010

Downloaded from zjrms.ir at 15:06 +0430 on Thursday May 23rd 2019

***Background*:** Oral cancer is one of the ten most frequent cancers worldwide. Reactive oxygen species (ROS), may play a key role in human cancer development. Inflammation occurs in cancers and increases oxidative stress agent COX_2 over expression in oral premalignant lesions. Several studies showed COX_2 inhibitors con improve antioxidant system. The aim of this study is the evaluation the effect of topical and systemic celecoxib on serum antioxidant in induction of tongue neoplasm in rat.

***Materials and Method*:** Fifty male Sprague Dawley adult 3-3.5 months' old rats were used as animal model in this study. The tongue SCC was induced by a daily administration of 30 ppm 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO), in drinking water, for 8 months. The rats in case groups received dietary or topical CCB. CCB powder was added to powdered basal diet and e ach rat received CCB with daily food. Adhesive Gels were prepared by mixing the base plasty with oral paste including two different dose of CCB. These groups include: group A» 30 ppm 4-NQO treatment; group B» 30 ppm 4-NQO+dietary CCB treatment; group C» 30 ppm 4-NQO+topical low dose CCB treatment; group D» 30 ppm 4NQO+high dose topical CCB treatment and group E» dietary CCB as control+water.

***Results*:** Statistical analysis showed significant differens between groups in total antioxidant, hemoglobin and nutrophilic count. [ZJRMS, 12(4):11-16]

***Conclusion*:** Topical CCB can use as adjuvant treatment for premalignant lesions

***Keywords*:** Oral cancer, celecoxib, antioxidant

1. Assistant Professor of Oral Medicine, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.
2. Instructor of Research, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences and Health Services, Tabriz, Iran.
3. Resident of Oral Medicine, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.