

بررسی اثرات پیشگیری کننده عصاره آبی - الکی بومادران بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین و فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با آن در رت

سعید نیازمند^۱، مهدی کوشکی^۲، محمد سوختانلو^{۳*}، محسن نعمتی^۴، طیبه کیانوش^۵، حمیدرضا صادق نیا^۶، سعید اخلاقی^۷

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱/۳۰

چکیده

پیش زمینه و هدف: بومادران در طب سنتی برای درمان اختلالات گوارشی استفاده می‌شود. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر پیشگیری کننده بومادران (*Achillea wilhelmsii*) بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین و همچنین فاکتورهای بیوشیمیایی مؤثر در زخم معده نظیر میزان ترشح اسید، موکوس، ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) و نیز لیپیدپراکسیداسیون است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک بررسی مداخله ای بوده که روی شش گروه هشت تایی از رت‌های نر نژاد ویستار انجام گرفت. سه دوز عصاره بومادران (۸۰۰، ۴۰۰ و ۲۰۰) به سه گروه از حیوانات به مدت ۳ روز به صورت خوراکی داده شد. سپس ایندومتاسین (30 mg/kg) به حیوانات خوراند و ۶ ساعت بعد حیوانات بیهوش شده و پس از بستن دریچه پیپور به مدت ۱ ساعت، شیره معده استخراج و میزان برون ده اسید معده با روش تیتراسیون با NaOH (0.01 N) مشخص شد. سپس شاخص پیشگیری محاسبه و میزان ترشح موکوس، ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) و میزان پراکسیداسیون لیپیدی در مخاط معده اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: بومادران در هر سه دوز بکار رفته به طور مؤثری موجب جلوگیری از بروز زخم معده شد. برون ده اسید در دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg بومادران در مقایسه با گروه کنترل ایندومتاسین کاهش معنی‌داری نشان داد. افزایش ترشح موکوس در دوز ۸۰۰ mg/kg معنی‌دار بود. مقدار NP-SH در دوزهای ۲۰۰ و ۸۰۰ در مقایسه با گروه کنترل ایندومتاسین افزایش معنی‌داری نشان داد. عصاره در هر سه دوز بکار رفته موجب کاهش مشخص و معنی‌دار پراکسیداسیون لیپیدی در مخاط معده شد.

بحث و نتیجه گیری: عصاره بومادران به طور قابل توجهی از بروز زخم معده ناشی از ایندومتاسین جلوگیری کرد. به نظر می‌رسد که علاوه بر اثر مهارتی در ترشح اسید معده و افزایش ترشح موکوس نقش اصلی در این اثر مربوط به توان بومادران در اثر آنتی اکسیدانی باشد.

کلید واژه‌ها: زخم معده، ایندومتاسین، بومادران، پراکسیداسیون لیپیدی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره دوم، ص ۲۱۷-۲۰۹، خرداد و تیر ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: مشهد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تلفن: ۰۹۱۵۱۱۷۶۴۹۳

Email: soukhtanloom@mums.ac.ir

مقدمه

پیلوری، نمک‌های صفراوی و افزایش رادیکال‌های آزاد) در برابر فاکتورهای دفاعی شامل (موکوس، ترشح بیکربنات، پروستاگلاندین، آنتی اکسیدانت‌ها و جریان خون) رخ می‌دهند (۱،۲).

زخم پپتیک یکی از مهم‌ترین ناراحتی‌های دستگاه گوارش است. زخم‌های پپتیک به دلیل عدم تعادل بین فاکتورهای تهاجمی (ترشح اسید، پپسین، هلیکوباکتر

^۱ استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۳ استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد (نویسنده مسئول)

^۴ استادیار گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۵ عضو هیئت علمی گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۶ استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۷ دانشجوی کارشناسی ارشد آمار، گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تریپنوتیدها و موادی از دسته مومهامی باشد (۱۱-۱۳). مطالعات انجام شده روی این گیاه نشان دهنده اثرات ضد تشنجی (۱۴)، ضد التهابی (۱۵)، ضد اسپاسمی (۱۶)، آنتی باکتریال و ضد قارچ (۱۷-۱۹)، کاهش دهنده فشار خون (۲۰)، اثر مهاری بر قلب ایزوله (۲۱) و آنتی اکسیدانی (۲۲) است.

مطالعات زیادی در مورد اثرات گوارشی گونه های مختلف بومادران انجام شده است که نشان دهنده اثر ضد اسپاسمی (۱۶)، ۲۳، ۲۴، حفاظت کننده کبدی (۲۴)، کاهش دهنده اسید معده (۲۵)، آنتی اولسری (۲۶،۲۷) است.

گونه ای از بومادران که در ایران رویش بیشتری دارد *Achillea wilhelmsii* است که تاکنون مطالعه ای در مورد اثر آنتی اولسری آن صورت نگرفته است بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر پیشگیری کننده عصاره آبی - الکی بومادران (*Achillea wilhelmsii*) بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین در رت و ارزیابی تأثیر آن بر میزان ترشح اسید معده، ترشح موکوس، میزان ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) و میزان لیپید پراکسیداسیون در مخاط معده که فاکتورهای مهمی در مکانیسم دفاعی معده است می باشد.

مواد و روشها

حیوان:

این مطالعه یک بررسی مداخله ای بوده که از ۴۸ سر رت نر نژاد ویستار تهیه شده از حیوان خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. در سراسر دوره آزمایش رت ها تحت شرایط استاندارد و درجه حرارت مطلوب حدود $22 \pm 2^{\circ}C$ و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته به صورت جمعی در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی نگهداری می شدند. ۲۴ ساعت قبل از آزمایش حیوانات از غذا محروم شده ولی دسترسی آزاد به آب داشتند.

تهیه گیاه و عصاره گیری:

گیاه بومادران از منطقه نیشابور در استان خراسان رضوی تهیه شد و توسط هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد شناسایی گردید. عصاره بومادران به روش خیساندن تهیه شد. سر شاخه های گل دار گیاه در مقدار کافی الکل اتیلیک ۵۰ درجه به مدت ۲۴ ساعت خیسانده شده و در این مدت به طور متناوب تکان داده می شد. سپس محلول بدست آمده با استفاده از کاغذ صافی، صاف گردید. جهت تهیه عصاره خشک، محلول بدست آمده به مدت ۳۶ ساعت در بن ماری (۴۰ درجه) قرار گرفت. از عصاره خشک بدست آمده دوزهای مورد استفاده (۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ mg/kg) تهیه گردید.

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مصرف وسیعی دارند و از عوارض شناخته شده آن ها ناراحتی های گوارشی از جمله زخم معده است (۳). مکانیسم های دخیل در ایجاد زخم معده توسط این داروها به طور کامل شناخته نشده اند. قابلیت داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) که پایه توان آن ها در بسیاری از اثرات مثبت و درمانی آن هاست، کلید اصلی در آسیب مخاطی و ایجاد زخم معده ناشی از مصرف آن هاست. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی با مهار تولید پروستاگلندین ها موجب تضعیف قدرت دفاعی مخاط معده با کاهش ترشح موکوس و بیکربنات، افزایش ترشح اسید و نیز کاهش جریان خون مخاط معده گردیده و از سوی دیگر موجب افزایش رادیکال های آزاد ناشی از برهم خوردن تعادل عوامل آنتی اکسیدانی و پرواکسیدانی می شوند که عوامل آنتی اکسیدانت (ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی NP-SH، گلوتاتیون، گلوتاتیون ترانسفراز-S، گلوتاتیون پراکسیداز) کاهش یافته و ترکیبات پرواکسیدانت (میلوپراکسیداز؛ مالون دی آلدئید) افزایش می یابد که به غشای سلول های مخاط معده آسیب رسانده و باعث مستعد شدن مخاط معده برای ایجاد زخم می شود (۴،۵). پراکسیداسیون لیپیدی (LPO^۱) تجزیه اکسیداتیو لیپید به وسیله گونه های فعال اکسیژن (ROS^۲) است که عموماً اسیدهای چرب غیر اشباع را تحت تأثیر قرار داده و بیشترین آسیب را به غشاء سلول می رساند. محصول نهایی LPO، مالون دی آلدئید (MDA) است که به عنوان یک مارکر استرس اکسیداتیو مطرح است (۶).

بومادران^۳ گیاهی است نسبتاً کوچک به ارتفاع ۱۵ تا ۴۰ سانتی متر، علفی و چند ساله با برگ های عاری از دم برگ و پوشیده از کرک و منقسم، با گل های سفید یا سفید مایل به زرد می باشد (۷،۸) در طب سنتی این گیاه به عنوان تقویت کننده معده و باد شکن، همچنین به عنوان آرام بخش دردهای معده کاربرد دارد. دم کرده این گیاه در سوء هاضمه همراه با نفخ و افزایش اسید معده موثر می باشد (۹،۱۰).

بومادران دارای ترکیباتی نظیر لینالول^۴، بورنئول^۵، کامفر^۶، کاریوفیلین^۷، سینئول^۸، کارواکرول، آلفا و بتا پینن^۹، توجن^{۱۰}، گلوکوالکالوئید، فلاونوئید (rutin)، مونوترپنوتیدها و سزکوئی

¹ Lipid Per-Oxidation

² Reactive Oxygen Species

³ Achillea wilhelmsii

⁴ linalol

⁵ borneol

⁶ camphor

⁷ caryophyllene

⁸ cineol

⁹ α - β pinen

¹⁰ thujene

گروه بندی حیوانات و روش کار:

رتهای به طور تصادفی به شش گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه ۱ - دریافت کننده ایندومتاسین (تهیه شده از شرکت Sigma) با دوز ۳۰ mg/kg

گروه ۲ - دریافت کننده کربوکسی متیل سلولز ۱ درصد (حلال ایندومتاسین) ۱۰ mg/kg

گروه ۳ - دریافت کننده نرماسالین (۵ ml/kg) (گروه کنترل)

گروه ۴ - دریافت کننده عصاره بومادران با دوز ۲۰۰ mg/kg به

مدت سه روز و سپس ایندومتاسین ۳۰ mg/kg

گروه ۵ - دریافت کننده عصاره بومادران با دوز ۴۰۰ mg/kg به

مدت سه روز و سپس ایندومتاسین ۳۰ mg/kg

گروه ۶ - دریافت کننده عصاره بومادران با دوز ۸۰۰ mg/kg به

مدت سه روز و سپس ایندومتاسین ۳۰ mg/kg

دوزهای مورد استفاده عصاره بومادران روزانه یکبار و به مدت سه روز به صورت خوراکی (گاواژ) به رتهای داده می‌شد و سپس در روز چهارم ایندومتاسین به صورت گاواژ تجویز می‌گردید.

رتهای هر گروه در پایان دوره (۶ ساعت پس از تجویز ایندومتاسین) با استفاده از کتامین (۶۰ mg/kg, i.p) بیهوش شده و پیلور به مدت یک ساعت مسدود می‌شد. پس از این مدت شیره معده برداشت شده و معده خارج می‌گردید. شیره معده به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۲۰۰۰ rpm سانتریفوژ شده سپس محلول بالای لوله را برداشته و اسید قابل تیتراسیون آن توسط NaOH, 0.01N تیتر می‌شد.

سنجش شاخص پیشگیری زخم:

با شکافی از انحنای بزرگ معده با استفاده از میکروسکوپ تشریح زخم‌های معدی مورد بررسی قرار می‌گرفت. زخم‌های معدی با قطر ۱ میلی متر یا بیشتر شمارش گردیده و پنج زخم با قطر کم‌تر از ۱ میلی متر (پتشی petechiae) به عنوان یک زخم با قطر یک میلی متر در نظر گرفته شد. شاخص زخم بر مبنای سطح مقطع زخم‌ها (بر حسب میلی متر مربع) در هر گروه مشخص گردید و سپس بر اساس فرمول زیر شاخص پیشگیری زخم برای هر گروه مشخص گردید:

$$\text{شاخص پیشگیری (\%)} = \left\{ \frac{\text{الف}}{\text{الف} - \text{ب}} \right\} \times 100$$

الف = شاخص زخم در گروه دریافت کننده ایندومتاسین به

تنهایی، ب = شاخص زخم در گروه دریافت کننده بومادران

سنجش میزان ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) در مخاط معده

این سنجش با روش Sedlak and Lindsay انجام شد (۲۸،۲۹). گروه‌های تیول توسط DTNB (۲،۲-دی نیترو-۵،۵-دی تیو دی بنزوئیک اسید) به عنوان معرف اندازه‌گیری شدند. این معرف با گروه‌های تیول کمپلکس زرد رنگی ایجاد می‌کند که حداکثر جذب آن در ۴۱۲ nm است که به روش المان معروف است. به ۵۰ ماکرولیتر از نمونه بافت معده هموژنیزه شده (با استفاده از هموژنایزر) یک میلی لیتر از بافر EDTA-Tries (pH=8/6) اضافه شده و جذب آن در طول موج ۴۱۲ نانومتر در برابر بافر EDTA-Tries خوانده شد (A1). سپس به آن ۲۰ ماکرولیتر معرف DTNB اضافه شده و بعد از حدود ۱۵ دقیقه در دمای آزمایشگاه مجدداً جذب نمونه خوانده شد (A2). جذب محلول DTNB نیز به عنوان بلانک به تنهایی خوانده شد (B). میزان تام گروه‌های تیول ($\mu\text{mol/g wet tissue}$) با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید: $13.6 \times (1.07/0.05) \times (A2 - A1 - B) =$ میزان گروه‌های تیول.

سنجش لیپید پراکسیداسیون (LPO) مخاط معده

مقدار LPO در مخاط معده توسط مالون دی آلدئید (MDA) که محصول انتهایی لیپید پراکسیداسیون است اندازه‌گیری می‌شود. MDA با تیوباربیتوریک اسید (TBA) واکنش داده و کمپلکس قرمز رنگی تولید که در ۵۳۲ نانومتر پیک جذبی دارد (۳۰). نیم میلی لیتر از بافت معده هموژنیزه شده لوله سانتریفوژ منتقل شده و سپس به آن ۳ میلی لیتر اسید فسفریک ۱ درصد و یک میلی لیتر محلول تیوباربیتوریک اسید ۰/۶ درصد اضافه گردید. مخلوط حاصل به مدت ۴۵ دقیقه در حمام آب جوش حرارت داده شد. بعد از خنک شدن به مخلوط فوق ۴ میلی لیتر n-بوتانل اضافه شد و پس از به هم زدن به مدت یک دقیقه به کمک سانتریفوژ فاز رنگی بوتانلی جدا سازی شده و جذب آن در طول موج ۵۳۲ نانومتر خوانده شد. از ۳،۳،۱،۱-تترا متوکسی پروپان (TMB) به عنوان استاندارد مالون دی آلدئید استفاده گردید (۳۱).

سنجش موکوس مترشحه از مخاط معده

میزان موکوس مترشحه از مخاط معده توسط روش Cornu و همکاران تعیین شد (۳۲). معده توزین شده و پس از قطعه قطعه کردن، یک قطعه آن برای دو ساعت در آلین بلو یک دهم درصد قرار گرفته و سپس به وسیله محلول ساکاروز 0.25M شسته می‌شود و به مدت ۲ ساعت در محلول 0.5M MgCl2 قرار می‌گیرد و محلول رنگی بدست آمده با مقدار معادلی از دی اتیل اتر مخلوط شده و سانتریفوژ می‌گردد و مقدار رنگ موجود در محلول با استفاده از تکنیک اسپکتروفوتومتر در طول موج 598nm و با استفاده از منحنی استاندارد آلین بلو تعیین گردیده و مقدار موکوس بر حسب $\mu\text{g/g}$ بافت تعیین می‌گردد.

آنالیز آماری

نتایج به صورت mean±SEM ارائه شده و با استفاده از آزمون ANOVA بررسی شد. P<0.05 به عنوان سطح معنی داری مورد نظر قرار گرفت.

تفاوت معنی داری بین گروه کنترل (دریافت کننده نرمال سالین) و گروه دریافت کننده متیل سلولوز ۱ درصد (حلال ایندومتاسین) از نظر ایجاد زخم دیده نشد. عصاره بومادران در هر سه دوز بکار رفته به طور معنی داری موجب پیشگیری از ایجاد زخم در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین به تنهایی شد (P<0.001) (جدول ۱).

یافته‌ها

اثر عصاره بومادران بر شاخص پیشگیری زخم:

جدول شماره (۱): اثر دوزهای مختلف عصاره بومادران بر پیشگیری از زخم معده ناشی از ایندومتاسین

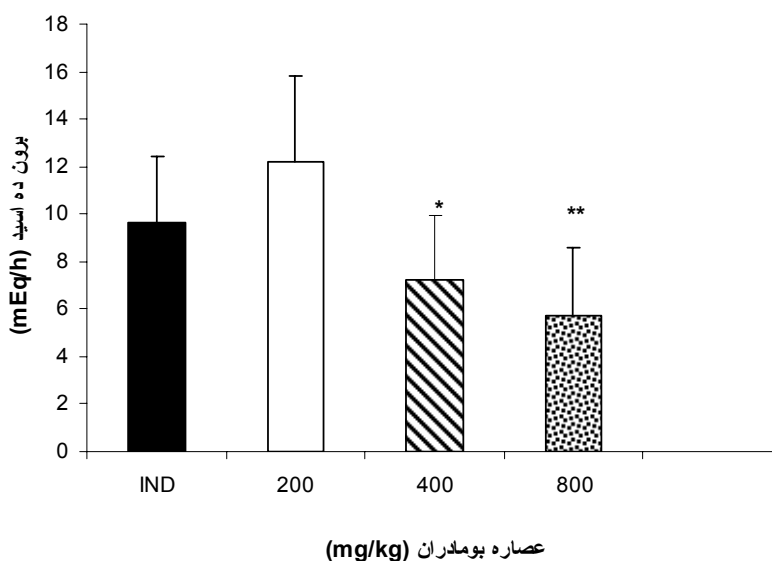
گروه‌ها	تعداد در هر گروه	شاخص زخم (mm ²)	شاخص پیشگیری (درصد)
کنترل (دریافت کننده نرمال سالین)	۸	۰	-
دریافت کننده ایندومتاسین به تنهایی	۸	۲۴/۸±۶/۴	-
دریافت کننده بومادران با دوز ۲۰۰ mg/kg	۸	۱/۱۷±۰/۵***	۹۵
دریافت کننده بومادران با دوز ۴۰۰ mg/kg	۸	۱/۸±۰/۶***	۹۲/۶
دریافت کننده بومادران با دوز ۸۰۰ mg/kg	۸	۱/۸۳±۰/۳***	۹۲/۷

***P<0.001 در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین به تنهایی

اثر عصاره بومادران بر ترشح اسید معده

تفاوت معنی دار بین کنترل و عصاره بومادران در دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg به طور معنی داری ترشح اسید معده را در

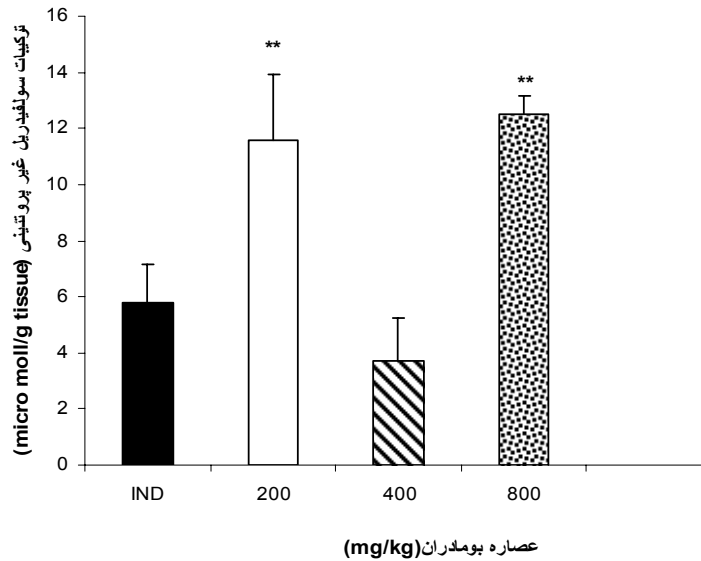
مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین به تنهایی کاهش داد (نمودار ۱). دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره موجب افزایش ترشح اسید معده شد که معنی دار نبود.



نمودار شماره (۱): اثر دوزهای عصاره بومادران بر روی ترشح اسید در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین به تنهایی (IND) mg/kg (۳۰ به تنهایی نشان دهنده کاهش ترشح اسید در دوز های ۴۰۰ و ۸۰۰ mg/kg می باشد. (*P<0.05, **P<0.01, n=8)

ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) در مخاط معدی را نسبت به گروه دریافت کننده ایندومتاسین به تنهایی افزایش معنی داری داد ($P < 0.01$) (نمودار ۲).

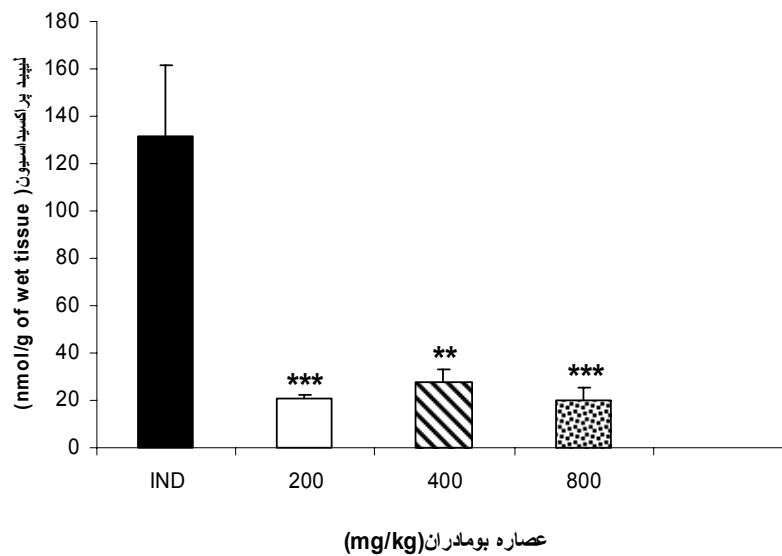
اثر عصاره بومادران روی ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) مخاط معدی عصاره بومادران در دوزهای ۲۰۰ و ۸۰۰ mg/kg مقدار



نمودار شماره (۲): تأثیر دوزهای عصاره بومادران بر روی مقدار ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) در مقایسه با گروه کنترل ایندومتاسین (IND) (۳۰ mg/kg). افزایش معنی داری در دوزهای ۲۰۰ و ۸۰۰ mg/kg مشاهده می شود که این افزایش در دوز mg/kg بیشتر است. ($P < 0.01$, $n = 8$) (**).

اثر عصاره بومادران بر LPO مخاط معدی

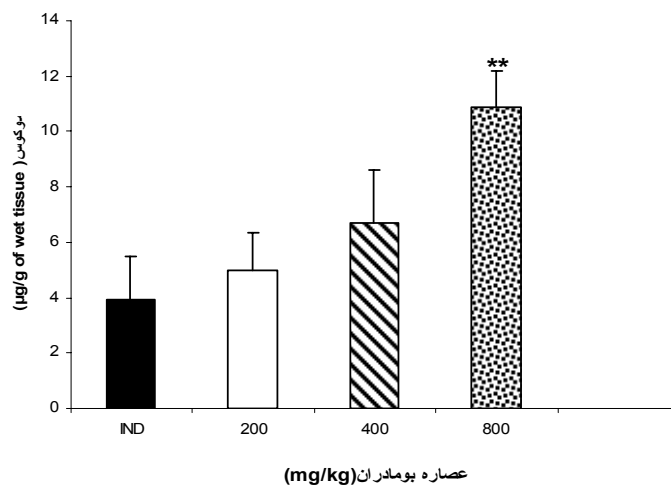
عصاره بومادران در هر سه دوز بکار رفته موجب کاهش معنی داری در مقدار پراکسیداسیون لیپیدی مخاط معدی نسبت به گروه دریافت کننده ایندومتاسین به تنهایی شد (نمودار ۳).



نمودار (۳): اثر عصاره بومادران بر میزان لیپید پروکسیداسیون (LPO). عصاره بومادران در هر سه دوز مورد استفاده موجب کاهش معنی داری در میزان LPO در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین (IND) (۳۰ mg/kg) به تنهایی شد. ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $n = 8$) (***)

اثر عصاره بومادران بر موکوس معده

عصاره بومادران موجب افزایش ترشح موکوس به وسیله مخاط معدی شد که این اثر فقط در دوز ۸۰۰ mg/kg معنی دار بود (نمودار ۴).



نمودار شماره ۴): اثر عصاره بومادران بر میزان ترشح موکوس. عصاره بومادران در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین (IND) (۳۰ mg/kg) به تنهایی موجب افزایش ترشح موکوس شد که این افزایش در دوز ۸۰۰ mg/kg معنی دار بود (**P<0.01, n=8)

بحث و نتیجه گیری

ایندومتاسین (IND) به تنهایی به طور مشخصی کاهش داشت و عصاره بومادران اثر بارزی در پیشگیری از زخم معده ناشی از IND نشان دهد (جدول ۱). عصاره موجب کاهش ترشح اسید معده شد (نمودار ۱). ترشح اسید به عنوان یک فاکتور تهاجمی برای ایجاد زخم معده شناخته می شود و افزایش ترشح آن توسط ایندومتاسین باعث ایجاد زخم می شود. این امر می تواند تا حدی در توان پیشگیری بومادران از زخم معده ناشی از IND موثر باشد. هر چند که با توجه به اثر دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره که اثری بر ترشح اسید معده نداشته است ولی به نحو موثر موجب پیشگیری از زخم معده ناشی از IND شده است به نظر می رسد که این اثر عامل اصلی در توان عصاره برای جلوگیری از زخم معده ناشی از IND نباشد. مطالعات قبلی نیز اثر مهارى بومادران بر ترشح اسید پایه را نشان داده است (۲۵).

عصاره بومادران موجب کاهش مشخص پراکسیداسیون لیپیدی (LPO) در هر سه دوز بکار رفته و نیز در دوزهای mg/kg ۲۰۰ و ۸۰۰ موجب افزایش معنی داری در ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) موجود در مخاط معدی در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین به تنهایی شد. ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH)، به عنوان عوامل آنتی اکسیدانت شناخته می شوند. ترکیبات آنتی اکسیدانت از فاکتورهای دفاعی مهمی در پیشگیری از زخم معده محسوب شده

ایندومتاسین داروی غیراستروئیدی با خاصیت ضد التهابی، ضد تب و ضد درد است. ارزش درمانی دارو در افرادی با بیماری روماتوئید گزارش شده است. اثر جانبی و جدی ایندومتاسین ایجاد خونریزی و زخم معده ای - روده ای است که در مطالعات متعددی گزارش شده است (۵،۳۳).

مکانیسم های مهم دخیل در ایجاد زخم معدی ناشی از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی ناشی از: ۱- افزایش ترشح اسید و کاهش ترشح موکوس و بیکربنات ۲- کاهش تولید ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی و ۳- افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و تولید رادیکال های آزاد در مخاط معدی است (۵). ایندومتاسین موجب افزایش میزان میلوپراکسیداز (MPO) و مالون دی آلدئید (MDA) در مخاط معده می گردد (۵) که این امر موجب افزایش حاد رادیکال های توکسیک اکسیژن (سوپراکسید و هیدروژن پراکسید) در مخاط معده گردیده و موجب آسیب آن می شوند (۳۰). از طرف دیگر عوامل آنتی اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی نظیر GSH، گلوتاتیون S-ترانسفراز (GST)، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در مخاط معده را کاهش می دهد (۳۴-۳۶).

نتایج حاصل در طی مطالعه حاضر نشان داد که شاخص زخم در هر سه دوز استفاده شده در مقایسه با گروه دریافت کننده

معدی به طور پیوسته موکوس ترشح کرده و این ژل موکوسی به عنوان سد موکوسی (Mucosal barrier) نقش حفاظتی مهمی در برابر اسید معدی و عوامل آسیب رسان به مخاط معده دارد (۴۰). از مکانیسم‌های دیگر موثر در ایجاد زخم معدی در مورد داروهای ضدالتهاپی غیراستروئیدی، کاهش ترشح موکوس و بیکربنات است (۵). بنابراین به نظر می‌رسد که بخشی از توان عصاره بومادران در پیشگیری از ایجاد زخم معده ناشی از ایندومتاسین مربوط به اثر افزایش دهنده ترشح موکوس باشد.

با توجه به تمامی مطالب بحث شده می‌توان چنین نتیجه گیری کرد که اثر عصاره بومادران در پیشگیری از ایجاد زخم ناشی از ایندومتاسین با تقویت عوامل محافظت کننده مخاط معدی نظیر کاهش ترشح اسید معدی و افزایش ترشح موکوس از یک طرف و تضعیف عوامل تهاجمی و آسیب رسان نظیر کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش ترکیبات آنتی اکسیدان صورت می‌گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که با حمایت مالی و همکاری بی دریغشان امکان انجام این پژوهش را فراهم آوردند صمیمانه تشکر می‌نمایند.

References:

- Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88(4):1547-65.
- Smith SM, Kvietys PR. Gastric ulcers: role of oxygen radicals. *Crit Care Med* 1988; 16:892-8
- Wallace JL. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15:691-703.
- Perini R, Fiorucci S, Wallace JL. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury and repair: a window of opportunity for cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(4):229-36.
- Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, Cadirci E, Halici Z. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. *Inflammation* 2010; 33(4):224-34.

(۳۷). نقش توکسیک رادیکال‌های اکسیژن در پاتوژنز زخم معدی ناشی از ایندومتاسین نشان داده شده است (۳۱، ۳۲). ایندومتاسین موجب کاهش توان آنتی اکسیدانی بافت معدی شده (۳۱-۳۵) که این امر نقش مهمی در بروز و تشدید آسیب وارده به مخاط معدی دارد. ایندومتاسین موجب افزایش سطح میلوپراکسیداز و مالون دی آلدئید در مخاط دستگاه گوارش می‌گردد (۳۸). بخش مهمی از اثر آنتی اولسری داروهای نظیر اومپرازول و لانزوپرازول مربوط به توان آن‌ها در کاهش سطح میلوپراکسیداز و مالون دی آلدئید و مهار آسیب اکسیداتیو مخاط معدی است (۳۹). بنابراین توان عصاره بومادران در افزایش قدرت آنتی اکسیدانی مخاط معدی می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از بروز زخم معده ناشی از ایندومتاسین داشته باشد. به نظر می‌رسد که این اثر عصاره در مهار پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش تولید مالون دی آلدئید (MDA) و افزایش میزان ترکیبات سولفیدریل غیر پروتئینی (NP-SH) در مخاط معده، مهم‌ترین نقش را در پیشگیری از بروز زخم معدی ناشی از ایندومتاسین داشته باشد. مطالعات دیگر نیز نشان دهنده اهمیت اثر آنتی اکسیدانی بومادران در اثر آنتی اولسری است (۲۶).

عصاره بومادران مقدار ترشح موکوس به وسیله مخاط معده را افزایش داد این افزایش در دوز ۸۰۰ mg/kg معنی‌دار بود. مخاط

- Moore K, Roberts LJ. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic Res* 1998; 28 (6): 659-71.
- Shariat S. Plants and natural medicine. Tehran: Roozbehan Publication; 1986. P. 296. (Persian)
- Mozafarian V. Dictionary of Iran plants. Tehran: Nobahar Publication; 1998. P. 12. (Persian)
- Khodadadi G. Treatment with herbs. Tehran: Society of Food Science and Technology Publication; 1990. P. 7. (Persian)
- Mir Heidar H. Herbal Training. Tehran: Nashre Farhange Eslami; 1994. (Persian)
- Afsharypuor S, Asgary S, Lockwood GB. Constituents of the essential oil of *Achillea Wilhelmsii* from Iran. *Planta Med* 1996; 62: 77-8.
- Azadbakht M, Semnani M, Khansari N. The essential oil composition of *Achillea wilhelmsii* leaves and flowers. *J Medicinal Plants* 2003; 2: 55-9.

13. Javidania K, Miri R, Sadeghpour H. Composition of volatile oil of *Achillea wilhelmsii* C. Koch from Iran. *Daru* 2004; 12(2): 63-6.
14. Heidari MR, Ebrahimi S, Mehrabani M, Pardakhti A, Vafa Zadeh J. Effects of methanolic extract of *Achillea Wilhelmsii* C.koch on seizure induced by Picrotoxin in mice. *J Babol Univ Med Sci* 2005; 28(7): 7-13
15. Rashidi I, Taheri Moghadam M, Mozaffari AR. Study of anti-inflammatory and healing effects of *Achillea Millefolium* in the treatment of Indomethacin-induced gastric ulcer in rat. *J Qazvin Univ Med Sci* 2005; 33: 9-13.
16. Karamenderes C, Apaydin S. Antispasmodic effect of *Achillea nobilis* L. Subsp Sipylea (O. Schwarz) Bassler on the rat isolated duodenum. *J Ethnopharmacol* 2003; 84(2-3): 175-9
17. Magiatis P, Skaltsounis AL, Chinov I, Haroutounian SA. Chemical composition and in vitro antimicrobial activity of the essential oils of three greek *Achillea* species. *Z Naturforsch* 2002; 57: 287-90
18. Abbasoglu U, Kusmenoglu S. Antibacterial and antifungal studies on *Achillea* L. species. *Gazi Univ Drug Sch J* 1994; 3: 177-81.
19. Ayatollahi Mousavi SA, Abdollahi H, Kazemipour N. Investigation of antifungal activity of 10 Methanol extracts of medicinal Herbs. *J Kerman Med Sci* 1997; 3: 9-13.
20. Asgari S, Naderi Gh, Sadeghi M, Sabet B, Mohamadifard N. Antihypertensive and antihyperlipidemic effects of *Achillea wilhelmsii*. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 4: 89-93.
21. Niazmand S, Saberi Z. The Chronotropic and Inotropic Effects of aqueous-ethanolic extract of *Achillea millefolium* on rat isolated heart. *Pharmacologyonline* 2010; 3: 791-8.
22. Sokmen A, Sokmen M, Daferera D, Polissiou M, Canada F, Unlu M et al. The in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil and methanol extracts of *Achillea biebersteini* Afan. (Asteraceae). *Phyther Res* 2004; 18(6): 451-6.
23. Lemmens-Gruber R, Marchart E, Rawnduzi P, Engel N, Benedek B, Kopp B. Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of *Achillea millefolium* s.l. on isolated guinea-pig ilea. *Arzneimittelforschung* 2006; 56(8): 582-8.
24. Yaeesh S, Jamal Q, Khan AU, Gilani AH. Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of *Achillea millefolium*. *Phyther Res* 2006 Jul; 20(7): 546-51.
25. Niazmand S, Khooshnood E, Derakhshan M. Effects of *Achillea wilhelmsii* on rat's gastric acid output at basal, vagotomized, and vagal-stimulated Conditions. *Pharmacognosy Mag* 2010; 6(24): 282-5.
26. Potrich FB, Allemand A, Da Silva LM, Dos Santos AC, Baggio CH, Freitas CS et al. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L.: involvement of the antioxidant system. *J Ethnopharmacol* 2010; 130(1): 85-92.
27. Kundakovic T, Dobric S, Bokonjic D, Dragojevic-Simic V, Kilibarda V, Kovacevic N. Anti-inflammatory and anti-ulcer activity of *Achillea alexandri-regis*. *Pharmazie* 2000; 55(11): 866-7.
28. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total protein bound and protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25: 192-205.
29. Elmann GL. Tissue sulfidryl group. *Arch Biochem Biophysics* 1959; 82: 70-7.
30. Fernandez J, Perez-Alvarez JA, Fernandez-lopez JA. Thiobarbituric acid test for monitoring lipid oxidation in meat. *Food Chem* 1997; 59(3): 345-53.
31. Uchiama M, Miahara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by

- thiobarbituric acidtest. *Anal Biochem* 1978; 86: 279-86.
32. Corne SJ, Morrissy SM, Wood RJA. A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J Physiol* 1974; 242: 116-17.
33. Brzozowski T, Konturek PC, Pajdo R, Ptak-Belowska A, Kwiecien S, Pawlik M et al. Physiological mediators in nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced impairment of gastric mucosal defense and adaptation. Focus on nitric oxide and lipoxins. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (Suppl 2): 89-102.
34. Hassan A, Martin E, Puig-Parellada P. Role of antioxidants in gastric mucosal damage induced by indomethacin in rats. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1998; 20: 849-54.
35. Blandizzi C, Fornai M, Colucci R, Natale G, Lubrano V, Vassalle C et al. Lansoprazole prevents experimental gastric injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs through a reduction of mucosal oxidative damage. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4052-60.
36. Tanaka J, Yuda Y. Lipid peroxidation in gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rat. *Biological and Pharmaceut Bull* 1996; 19: 716-20.
37. Yoshikawa T, Naito Y, Kishi A, Tomii T, Kaneko T, Iinuma S et al. Role of active oxygen, lipid peroxidation and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut* 1993; 34: 732-7.
38. Pozzoli, C, Menozzi A, Grandi D, Solenghi E, Ossiprandi MC, Zullian C et al. Protective effects of proton pump inhibitors against indomethacin-induced lesions in the rat small intestine. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 374: 283-91.
39. Kobayashi T, Ohta Y, Inui K, Yoshino J, Nakazawa S. Protective effect of omeprazole against acute gastric mucosal lesions induced by compound 48/80, a mast cell degranulator, in rats. *Pharmacol Res* 2002; 46: 75-84.
40. Lichtenberger LM. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15: 463-72.