

The effect of Hydro-Alcoholic Extract of Plantago Major on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats

Paseban M.¹ *PhD*, Mousavi Fayzabadi V.² *MSc*, Tayyebi Meibodi N.³ *PhD*, Yousefi M.⁴ *PhD*, Hosseini A.⁵ *PhD*, Rakhshandeh H.* *PhD*

*Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

¹ Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

² Department of Biochemistry, Faculty of Basic Science, Mashhad University of Payam Noor, Mashhad, Iran.

³ Department of Pathology, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁴ Department of Persian Medicine, School of Persian and Complementary Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁵ Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Aims: Plantago major is used in traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. The purpose of this study was to examine the effect of hydro-alcoholic extract of Plantago major on indomethacin-induced gastric ulcer in rats.

Materials & Methods: 72 male Wistar rats were used in this experimental study. In treatment groups, animals received indomethacin (35 mg/kg) as single dose for induces stomach ulcer, then rats were gavaged by ranitidine (50 mg/kg) and different doses of the extract (200 mg/kg, 400 mg/kg and 800 mg/kg) for 3 days. In preventive groups, animals were treated by ranitidine and different doses of extract for 3 days, and then indomethacin was gavaged on 4th day for stomach ulcer induction. Gastric mucosal damage and acid secretion were evaluated 6 hours later. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA.

Findings: Acid secretion significantly decreased in therapeutic group that received 200 mg/kg dose of the extract and in preventive groups that received different doses of the extract ($p < 0.05$). Also macroscopic results showed all doses of extract in preventive groups and 200 mg/kg and 800 mg/kg doses of extract in therapeutic groups significantly decreased ulcer index ($p < 0.05$, $p < 0.01$).

Conclusion: Hydro-alcoholic extract of Plantago major can protect the gastric mucosa against indomethacin-induced gastric ulcer, via decreasing of gastric acid secretion.

Keywords:

Stomach ulcer: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Stomach+ulcer>];

Indomethacin: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68007213>];

Plantago major: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010943>];

Gastric acid: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68005744>];

*Corresponding Author

Tel: +9155036929

Fax: 05138828565

Address:: Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Ferdowsi University campus, Azadi Square, Mashhad, Iran.

RakhshandehH@mums.ac.ir

Received: 2018/Feb/25

Accepted: 2018/ Sep /22

ePublished: 2019/Jan/22

اثر عصاره آبی الکلی بارهنگ بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرایی

مریم پاسبان PhD

گروه فیز یولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سید وحید موسوی فیض آبادی MSc

گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مشهد، مشهد، ایران

ناصر طیبی میبیدی PhD

مرکز تحقیقات درماتوپاتولوژی و لیشمانیا، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

مهدي يوسفی PhD

گروه طب ایرانی، دانشکده طب ایرانی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مشهد، ایران

آذر حسینی PhD

مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

* حسن رخشنده PhD

مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

چکیده

اهداف: گیاه بارهنگ در طب سنتی برای درمان اختلالات گوارشی استفاده می شود، هدف این مطالعه تعیین اثر عصاره آبی الکلی بارهنگ بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی از ۷۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده گردید. در گروه های درمانی، ابتدا با گاوآذ ایندومتاسین (۳۵ mg/kg)، زخم معده القا گردید و سپس به مدت ۳ روز، به حیوانات، رانیتیدین (۵۰ mg/kg) و دوزهای مختلف عصاره بارهنگ (۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ و ۲۰۰۰ mg/kg) گاوآذ گردید. در گروه های پیشگیری، حیوانات به مدت ۳ روز، رانیتیدین و دوزهای مختلف عصاره را دریافت کردند و سپس در روز چهارم برای القا زخم معده، ایندومتاسین گاوآذ گردید. شش ساعت بعد، میزان زخم معده با بررسی های میکروسکوپی و میکروسکوپی و همچنین میزان ترشح اسید معده اندازه گیری گردید. آنالیز داده ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس انجام گرفت.

یافته ها: دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره در گروه های درمانی و تمامی دوزهای عصاره در گروه های پیشگیری ترشح اسید را بطور معنی داری کاهش دادند ($p < 0.05$). نتایج ماکروسکوپی نشان می دهد که دوزهای مختلف عصاره در گروه های پیشگیری ($p < 0.05$ و $p < 0.01$) و دوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۸۰۰ mg/kg عصاره در گروه های درمانی ($p < 0.05$) باعث کاهش معنی داری در میزان شاخص زخم شدند.

نتیجه گیری: عصاره آبی الکلی بارهنگ با کاهش ترشح اسید معده اثر محافظت کننده در برابر زخم معده ناشی از ایندومتاسین دارد.

کلیدواژه ها: زخم معده، ایندومتاسین، بارهنگ، ترشح اسید.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۳۱

*نویسنده مسئول: RakhshandehH@mums.ac.ir

مقدمه

اختلالات گوارشی نظیر زخم معده، اثنی عشر، ورم معده و سوء هاضمه یکی از مسایلی است که در جوامع امروزی نمود چشمگیری دارد [1]. بطوریکه ۱۵-۱۰٪ افراد جامعه مبتلا به زخم پتیک می شوند. اثرات اقتصادی این بیماری نیز بسیار قابل توجه بوده، بطوریکه آمارها نشان می دهد در ایالات متحده سالانه بیش از ۱۰ میلیارد دلار صرف این بیماری می شود [2]. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی از جمله پرمصرفترین داروها هستند و برای درمان بیماریها و عوارض مختلف تجویز می شوند [3]. ولی عوارض جانبی ناشی از مصرف این داروها باعث محدود کردن استفاده

اثر عصاره آبی الکلی بارهنگ بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرایی آنها می شود. از جمله این عوارض جانبی، می توان به اثر بر دستگاه گوارش و ایجاد زخم معده اشاره کرد که عامل اصلی محدود کننده استفاده این داروها می باشد [3]. آمارها نشان می دهد که بیش از ۳۰ میلیون انسان در سراسر دنیا از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی استفاده می کنند. این داروها از مهمترین داروهای ایجاد کننده زخم معده هستند بطوریکه بیش از ۲۰ درصد بیماران مصرف کننده این داروها دچار زخم معده می گردند [4].

قرن هاست که گیاهان دارویی برای درمان بیماریها استفاده می شوند [5]. بارهنگ با نام علمی پلانتاگو ماژور (Plantago major) گیاهی متعلق به خانواده پلانتاژیناسه (Plantaginaceae) است که در اروپا و آسیا به فراوانی یافت می شود. گیاهی است علفی با ارتفاع ۴۰ تا ۴۵ سانتیمتر، برگها و دمبرگ های بلندی دارد، طول برگ ها ۳۰ تا ۳۵ سانتیمتر و تخم مرغی شکل و پهن است. گلها در یک گل آذین استوانه ای قرار گرفته اند و کوچک و سفید مایل به زرد و نامشخص هستند [6]. از ترکیبات مهم این گیاه می توان به پلی ساکاریدها، لیپیدها آلکالوئیدها، مشتقات اسید کافیک، اسید وانیلیک، فلاونوئیدها، ترکیبات فنلی، گلیکوزوئید اشاره کرد. مطالعات نشان می دهد، تجویز این گیاه تا دوز ۲۰۰۰ mg/kg اثرات سو جانبی ندارد [7]. مطالعات زیادی بر روی گیاه بارهنگ انجام گرفته و این مطالعات اثرات هیپوگلیسمیک [8]، آنتی اکسیدانی قوی [9]، فعالیت خونسازی در مغز استخوان و سلولهای طحال [10]، ضد باکتری و ضد التهابی [11، 12]، ضد تومور، ضد درد، ضد فشارخون، ضد ویروس، و اثرات درمانی برای بیماری های پوستی، تنفسی، گوارشی سرطان، عفونت، سرماخوردگی و همچنین اثرات آنتی بیوتیکی ضعیف را برای این گیاه نشان داده اند [13، 15]. در طب سنتی از این گیاه برای درمان زخم معده استفاده می شود و در مطالعات جدید اثرات ضد زخم معده ناشی از آسپرین برای این گیاه گزارش شده است [16].

با توجه به شیوع مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و عوارض جانبی ناشی از مصرف این داروها از جمله اختلالات گوارشی شامل زخم معده و با توجه به اثرات گیاه بارهنگ در درمان زخم معده که در طب سنتی ذکر شده، در این مطالعه اثر عصاره آبی الکلی بارهنگ بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته است.

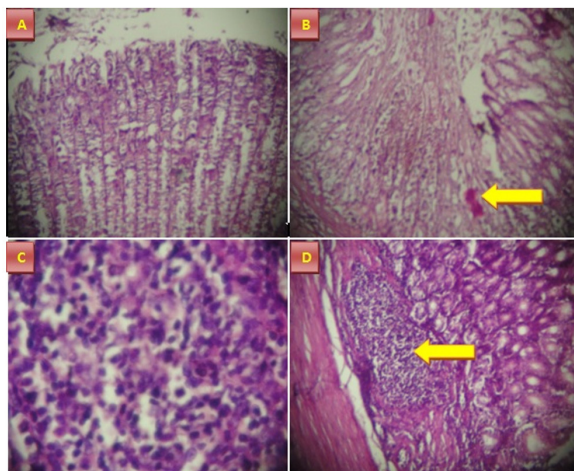
مواد و روش ها

این مطالعه یک مطالعه مداخله ای بود. ۷۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۱۸۰-۲۲۰ گرم از حیوان خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه گردید. در طول آزمایش موش های صحرایی تحت شرایط استاندارد و درجه حرارت مطلوب حدود 22 ± 2 و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته قرار داشتند.

ابتدا عصاره آبی - الکلی ۵۰٪ بارهنگ به روش خیساندن تهیه شد. برای این کار مقداری از برگ های بارهنگ وزن و سپس آسیاب گردید. سپس در مقدار کافی الکل اتیلیک ۵۰ درجه به مدت ۷۲ ساعت و در دمای ۴۰ درجه انکوبه شد. ۷۲ ساعت بعد محلول حاصل را از کاغذ صافی رد کردیم تا صاف شود. محلول حاصل در آن (۴۰ درجه) قرار داده شد تا حلال ها تبخیر شود و عصاره خشک بدست آید.

موش های صحرایی مورد آزمایش به صورت تصادفی به ۱۲ گروه تقسیم گردیدند [17].

گروه ۱: گروه دریافت کننده کربوکسی متیل سلولز یک درصد (۱۰ mg/kg) (حلال ایندومتاسین) به مدت سه روز
گروه ۲: گروه دریافت کننده آب مقطر به مدت سه روز (گروه کنترل سالم)
گروه ۳: دریافت کننده آب مقطر به مدت سه روز و سپس ایندومتاسین با دوز (۳۵ mg/kg) (گروه کنترل زخم = گروه ایندومتاسین)
گروه ۴: گروه دریافت کننده ۲۰۰ mg/kg عصاره به مدت سه روز و سپس ایندومتاسین (۳۵ mg/kg)

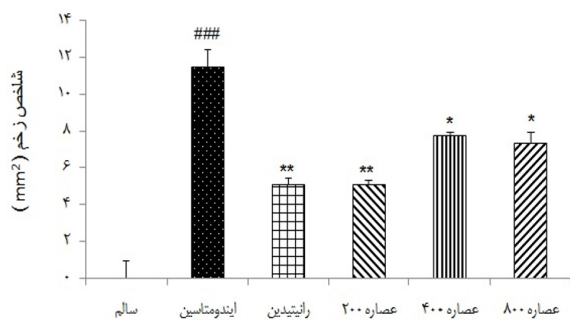


شکل شماره ۱) A: مخاط معده نرمال (درشت نمایی ۱۰×); B: نکروز کانونی در بخش سطحی مخاط (درشت نمایی ۱۰×); C: تجمع لنفوئیدی در ناحیه زیر مخاط (درشت نمایی ۴۰×); D: تجمع لنفوئیدی در ناحیه مخاط (درشت نمایی ۱۰×)

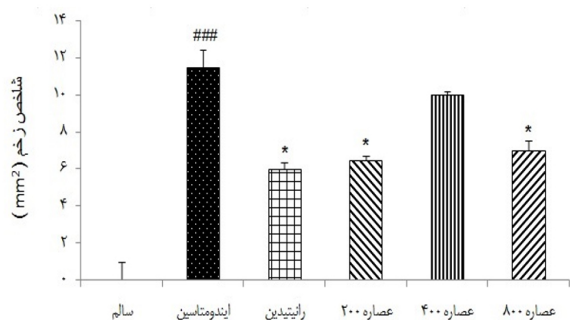
در این مطالعه از آزمون آماری آنالیز واریانس و تست تعقیبی توکی استفاده گردید و داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار از میانگین ارائه گردید و $P < 0.05$ بعنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

هم در گروههای درمانی و هم در گروه های پیشگیری، شاخص زخم در گروه دریافت کننده ایندومتاسین نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی داری نشان داد ($P < 0.001$). رانیتیدین (50 mg/kg) و دوز های مختلف عصاره بارهنگ (400 mg/kg ، 800 mg/kg ، 200 mg/kg) در گروه های پیشگیری و دوز های 800 mg/kg در گروه های درمانی، کاهش معنی داری در شاخص زخم در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین نشان دادند ($P < 0.001$ و $P < 0.05$) (نمودار شماره ۱ و ۲).



نمودار شماره ۱) اثر پیشگیری کنندگی عصاره بارهنگ (دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و رانیتیدین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بر شاخص زخم در مقایسه با موش صحرایی های دریافت کننده ایندومتاسین. داده ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه و از آزمون آماری آنالیز واریانس و تست تعقیبی توکی استفاده شده است. $n=6$ در هر گروه. $P < 0.05$ در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین، $P < 0.001$ در مقایسه با گروه سالم.



گروه ۵: گروه دریافت کننده 400 mg/kg عصاره به مدت سه روز و سپس ایندومتاسین (35 mg/kg)
 گروه ۶: گروه دریافت کننده 800 mg/kg عصاره به مدت سه روز و سپس ایندومتاسین (35 mg/kg)
 گروه ۷: گروه دریافت کننده رانیتیدین (50 mg/kg) به مدت سه روز و سپس ایندومتاسین (35 mg/kg)
 گروه ۸: گروه دریافت کننده ایندومتاسین (35 mg/kg) و سپس آب مقطر به مدت سه روز
 گروه ۹: گروه دریافت کننده ایندومتاسین (35 mg/kg) و سپس عصاره (200 mg/kg) به مدت سه روز
 گروه ۱۰: گروه دریافت کننده ایندومتاسین (35 mg/kg) و سپس عصاره (400 mg/kg) به مدت سه روز
 گروه ۱۱: گروه دریافت کننده ایندومتاسین (35 mg/kg) و سپس عصاره (800 mg/kg) به مدت سه روز
 گروه ۱۲: گروه دریافت کننده ایندومتاسین (35 mg/kg) و سپس رانیتیدین (50 mg/kg) به مدت سه روز

در تمام گروههای درمانی ابتدا ایندومتاسین بصورت تک دوز گاوژ شد و سپس به مدت سه روز رانیتیدین و دوزهای مختلف عصاره (200 ، 400 ، 800 mg/kg) تجویز گردید. در گروههای پیشگیری ابتدا به مدت سه روز رانیتیدین و دوزهای مختلف عصاره (800 ، 400 ، 200) تجویز گردید، سپس در روز چهارم ایندومتاسین گاوژ شد و شش ساعت بعد موشها جراحی گردیدند. برای عمل جراحی ابتدا قسمت پیلور معده حیوانات با استفاده از نخ بخیه به مدت یک ساعت مسدود گردید. پس از یک ساعت شیره معده جمع آوری شد و معده خارج گردید. شیره معده بوسیله $10\% \text{ NaOH}$ نرمال تیترا گردید. نرمالیتته اسید از طریق فرمول $N1V1 = N2V2$ محاسبه گردید و مقدار اسید بر حسب mEq/ml عصاره و مقدار برون ده اسید بر حسب mEq/ml/h بیان شد.

بررسی شاخص زخم و شاخص درمانی:

بررسی ماکروسکوپی زخم های معدی با استفاده از میکروسکوپ تشریح صورت گرفت. زخمهای معدی شمارش و تعداد و قطر آنها یادداشت گردید. 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 و درمانی برای هر گروه مشخص گردید

$$\text{شاخص پیشگیری یا درمانی} (\%) = \left\{ \frac{A}{B-A} \right\} \times 100$$

A = شاخص زخم در گروه کنترل، B = شاخص زخم در گروه دریافت کننده عصاره بارهنگ یا رانیتیدین

بررسی هیستوپاتولوژیک

معده هر گروه، در فرمالین ۱۰ درصد به مدت ۷۲ ساعت فیکس و شماره گذاری گردید. سپس در بخش پاتولوژی از بافت معده ها، بلوک های پارافینی تهیه و با استفاده از دستگاه میکروتوم برش های ۴ میکرون تهیه شده و با هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی شد. از بافت معده هر موش صحرایی بطور تصادفی چهار لام انتخاب و مورد بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گرفت. درجه بندی ضایعه بافتی بر اساس مقاله ملکپورری (Melchiorri) و همکاران^[18] به صورت زیر انجام گرفت:

۰ = بدون ضایعه، ۱ = هیپرامی منتشر، ۲ = یک یا دو ضایعه هموزائیک یا آروز یون، ۳ = سه تا پنج ضایعه هموزائیک یا آروز یون، ۴ = بیش از پنج ضایعه هموزائیک یا آروز یون، ۵ = ۲۰-۴۰ درصد از سطح کل معده با ضایعه هموزائیک یا آروز یون های متعدد، ۶ = بیش از ۴۰ درصد از سطح کل معده با ضایعات هموزائیک یا آروز یون های متعدد.

امروزه افزایش اسید معده و زخم معده از بیماری های شایع محسوب می شود. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، ضد التهاب، ضد درد و ضد تب هستند. خونریزی و ضایعات معده شایع ترین عارضه در طول مصرف این داروهاست [3]. زخم معده ناشی از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی یکی از مشکلات کلینیکی مهم محسوب می شود [2]. این داروها از طریق مداخله با سنتز پروستاگلاندین ها، افزایش ترشح اسید، کاهش ترشح موکوس و بیکربنات [4] باعث آسیب مخاط معده می شوند. از آنجایی که پروستاگلاندین ها در مهار ترشح اسید معده نقش دارند، ایندومتاسین که یک داروی ضد التهابی غیراستروئیدی است با مهار سیکلواکسیژناز و جلوگیری از بیوسنتز پروستاگلاندین ها ترشح اسید را که یک فاکتور تهاجمی برای آسیب دستگاه گوارش است افزایش می دهد و باعث آسیب به مخاط معده می شود [19]. زخم معده زمانی ایجاد می شود که تعادل بین فاکتور های آسیب رسان و فاکتور های محافظت کننده مخاط معده بر هم بخورد. اسید معده از جمله فاکتور های آسیب رسان مخاط معده است [20]. عواملی که اسید معده را افزایش می دهند باعث ایجاد زخم معده می شوند بطوریکه مطالعات نشان می دهد بستن انتهای پیلور معده باعث تجمع ترشحات معده حاوی اسید معده شده و در نتیجه باعث ایجاد زخم معده می گردد. همچنین در بیماران دارای زخم دوازدهه اغلب افزایش ترشح اسید مشاهده می شود [21]. بطور کلی اسید معده بعنوان یکی از عوامل آسیب رسان مخاط معده و ایجاد کننده زخم معده شناخته می شود و مطالعات نشان میدهد که افزایش اسید معده توسط ایندومتاسین یکی از مکانیسم های ایجاد زخم معده توسط این دارو می باشد [22].

در این مطالعه، عصاره بارهنگ باعث کاهش ترشح اسید معده، کاهش تعداد زخم و آسیب های مخاطی معده القا شده با ایندومتاسین شد. در مطالعه ای، کوبیسی و همکارانش اثرات کاهنده اسید معده و ضد زخم معده عصاره بارهنگ بر زخم معده ناشی از اسپرین را نشان دادند که تایید کننده نتایج بدست آمده از مطالعه ما می باشد [17].

با توجه به نتایج مطالعه ما، عصاره بارهنگ با کاهش ترشح اسید معده در پیشگیری و درمان زخم معده ناشی از ایندومتاسین موثر می باشد. مطالعه ملسه و همکارانش، اثر ضد ترشچی و محافظتی عصاره بارهنگ بر زخم معده ناشی از اسید استیک را نشان دادند که این مطالعه نیز تایید کننده نتایج بدست آمده در مطالعه ما می باشد [23].

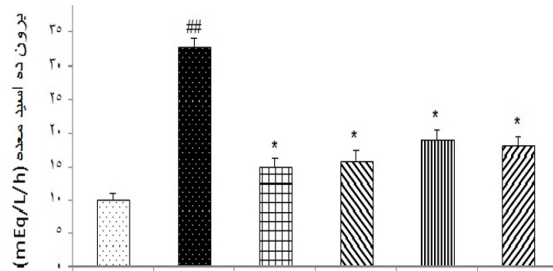
مطالعات نشان می دهد یکی دیگر از مکانیسم های دخیل در زخم معده ناشی از ایندومتاسین، تولید گونه های فعال اکسیژن می باشد که باعث پراکسیداسیون لیپیدها می شود. گونه های فعال اکسیژن به مخاط معده حمله کرده و نقش مهمی در آسیب مخاط معده و ایجاد زخم معده دارند. محصولات پراکسیداسیون لیپید، مانند مالون دی آلدئید، نیز برای سلول سمی هستند و باعث تخریب ساختار و عملکرد سلول های معده می شوند [24]. با توجه به اینکه گونه های فعال اکسیژن و پراکسیداسیون لیپید یکی از عوامل آسیب رسان مخاط معده می باشند و با توجه به مطالعه ملو و همکارانش که اثرات آنتی اکسیدانی گیاه بارهنگ را نشان داده اند [25] می توان گفت احتمالاً یکی دیگر از مکانیسم های احتمالی اثر محافظت کننده عصاره بارهنگ در برابر زخم معده ناشی از ایندومتاسین، ناشی از اثرات آنتی اکسیدانی این گیاه می باشد.

با توجه به نتایج هیستوپاتولوژی این مطالعه ایندومتاسین باعث آسیب هموراژیک در مخاط معده موش صحرایی شد و تجویز دوز های مختلف عصاره بارهنگ میزان آسیب بافتی، زخم و آسیب هموراژیک را نسبت به گروه دریافت کننده ایندومتاسین بطور معنی داری کاهش داد. نتایج هیستوپاتولوژی مطالعه ما تایید کننده نتایج بررسی ماکروسکوپی در این مطالعه می باشد که نشان دهنده اثر محافظت کننده گی بارهنگ بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین می باشد.

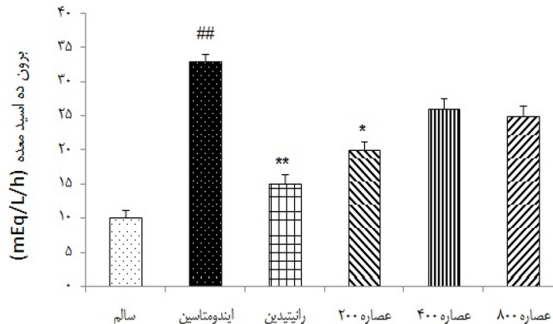
نمودار شماره ۲) اثر درمانی عصاره بارهنگ (دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و رانیتیدین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بر شاخص زخم در مقایسه با موش صحرایی های دریافت کننده ایندومتاسین. داده ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه و از آزمون آماری آنالیز واریانس و تست تعقیبی توکی استفاده شده است. $n=6$ در هر گروه، $P < 0.05$ در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین، $###P < 0.001$ در مقایسه با گروه سالم.

در گروه های پیشگیری، رانیتیدین به میزان ۵۵/۴ درصد ($P < 0.01$) و دوز های ۲۰۰ mg/kg، ۴۰۰ mg/kg، ۸۰۰ mg/kg عصاره، به ترتیب به میزان ۳۵/۸ و ۳۲/۶ و ۵۵/۴ درصد ($P < 0.01$ و $P < 0.05$) اثر پیشگیری کننده در برابر زخم معده ناشی از ایندومتاسین نشان دادند. همچنین در گروه های درمانی، در صد شاخص درمانی در گروه رانیتیدین ۴۸ درصد ($P < 0.05$) و در گروه های دریافت کننده دوز های ۲۰۰ mg/kg و ۴۰۰ mg/kg عصاره، به ترتیب ۴۵ و ۴۰ درصد ($P < 0.01$) و در گروه دریافت کننده دوز ۸۰۰ mg/kg عصاره، ۱۵ درصد بدست آمد.

نتایج این مطالعه نشان می دهد که هم در گروه های پیشگیری و هم گروه های درمانی، برون ده اسید در گروه دریافت کننده ایندومتاسین نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی داری یافت ($P < 0.01$). همچنین رانیتیدین (۵۰ mg/kg) و دوز های مختلف عصاره بارهنگ (۲۰۰ mg/kg، ۴۰۰ mg/kg، ۸۰۰ mg/kg) در گروه های پیشگیری و دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره در گروه های درمانی باعث کاهش معنی داری ($P < 0.05$) در برون ده اسید در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین گردید (نمودار شماره ۳ و ۴).



نمودار شماره ۳) اثر پیشگیری کننده عصاره بارهنگ (دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و رانیتیدین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بر میزان برون ده اسید معده در مقایسه با موش صحرایی های گروه کنترل. داده ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه و از آزمون آماری آنالیز واریانس و تست تعقیبی توکی استفاده شده است. $n=6$ در هر گروه، $P < 0.05$ در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین، $###P < 0.001$ در مقایسه با گروه سالم.



نمودار شماره ۴: اثر درمانی عصاره بارهنگ (دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و رانیتیدین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بر میزان برون ده اسید معده در مقایسه با موش صحرایی های گروه کنترل. داده ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه و از آزمون آماری آنالیز واریانس و تست تعقیبی توکی استفاده شده است. $n=6$ در هر گروه، $P < 0.05$ در مقایسه با گروه دریافت کننده ایندومتاسین، $###P < 0.001$ در مقایسه با گروه سالم.

درجه آسیب مخاطی در گروه های دریافت کننده رانیتیدین و دوز های مختلف عصاره نسبت به گروه دریافت کننده ایندومتاسین به طور معنی داری کاهش نشان داد. بطوریکه رانیتیدین و دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره به میزان ۳۵٪ و دوز های ۴۰۰ mg/kg و ۸۰۰ mg/kg عصاره به میزان ۳۰٪ میزان آسیب مخاطی را کاهش دادند.

بحث

KH, Khabour OF. Report screening of the anti-hyperglycemic activity of some medicinal plants of Jordan. *Pak J Pharm Sci.* 2017; 30(3): 907- 912.

9- Beara IN, Lesjak MM, Jovin ED, Balog KJ, Anackov GT, et al. Plantain (*Plantago L.*) species as novel sources of flavonoid antioxidants. *J Agric Food Chem.* 2009; 57(19): 9268- 73.

10- Velasco-Lezama R, Tapia-Aguilar R, Román-Ramos R, Vega-Avila E, Pérez-Gutiérrez MS. Effect of *Plantago major* on cell proliferation in vitro. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103(1): 36- 42.

11- Sharifa A, Neoh Y, Iswadi M. Effects of methanol, ethanol and aqueous extract of *Plantago major* on gram positive bacteria, gram negative bacteria and yeast. *Ann Microsc.* 2008; 54(8): 38- 44

12- Beara IN, Orčić DZ, Lesjak MM, Mimica-Dukić NM, Peković BA, et al. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry study of anti-inflammatory activity of *Plantain (Plantago L.)* species. *J Pharm Biomed Anal.* 2010; 52(5): 701- 6.

13- Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major L.* A review. *J Ethnopharmacol.* 2000; 71(1): 1- 21.

14- Nyunt T, Lwin KK, Aye TT, Than M, Chit K, Kyaw T, et al. Antihypertensive effect of *Plantago major* Linn. whole plant (*Ahkyawpaung-tahtaung*) on mild to moderate hypertensive patients. *Health Sci Res J.* 2007; (19): 97- 102.

15- Chiang L-C, Chiang W, Chang M-Y, Lin C-C. In vitro cytotoxic, antiviral and immunomodulatory effects of *Plantago major* and *Plantago asiatica*. *Am J Chin Med.* 2003; 31(2): 225- 34.

16- Kobeasy M, Abdel-Fatah O, El-Salam SA, Mohamed Z. Gastroprotective effect of *Plantago major L.* against gastric injury induced by aspirin in rats. *Chem Acta.* 2013; 51(2): 86- 91.

17- Esmailian S, Mahdavi SHahri N, Fereidoni M, Rakhshandeh H, Niazmand S, et al. The healing effect of *lavandula angustifolia* hydroalcoholic extract on the repair of indomethacin induced gastric ulcer in rats. 13th Iranian Congress of Biochemistry and 5th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology; 2013; Apr 16- 19, Yazd, Iran.

18- Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, et al. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Br J Pharmacol.* 1997; 121(2): 264- 70.

19- Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach

از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم اندازه‌گیری ترشح پروتئین تام، توتال هگزوز، موکوس، سنسجش میزان پروستاگلاندین E2، آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز و میزان بیان پروتئین‌های آنتی آپوپتوتیک می‌باشد. پیشنهاد میشود پژوهشی با هدف بررسی اثر بارهنگ بر فاکتورهای ذکر شده صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه میتوان گفت عصاره بارهنگ با کاهش ترشح اسید اثر محافظت‌کنندگی در برابر زخم معده ناشی از ایندومتاسین دارد و دوز ۲۰۰ mg/kg اثر محافظت‌کنندگی بهتری را نشان داده است.

تشکر و قدردانی: نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از حمایت‌های بی‌دریغ معاونت محترم پژوهشی و کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی نمایند.

منابع مالی: این مقاله بخشی از پایان‌نامه آقای سید وحید موسوی فیض‌آبادی است که در تاریخ ۹۲/۶/۱ لغایت ۹۳/۶/۱ انجام گرفت و از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد برخوردار بوده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از زحمات و حمایت‌های بی‌دریغ این معاونت سپاسگزاری نمایند.

تأییدیه اخلاقی: این طرح در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه علوم پزشکی مشهد به تصویب رسیده است و در آن زمان نیازی به تأیید کمیته اخلاق در مورد طرح‌های حیوانی نبود، لذا طرح حاضر فاقد کمیته اخلاق می‌باشد. اما در تمام مراحل انجام این مطالعه، اصول اخلاقی کار با حیوان رعایت شده است.

تعارض منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که تعارض منافی وجود نداشته است.

منابع

- 1- Yandrapu H, Sarosiek J. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: An overview. *Curr gastroenterol Rep.* 2015; 17(6): 24.
- 2- Yeomans N, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(6): 465- 72.
- 3- Chan FK. *Helicobacter pylori*, NSAIDs and gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(1): 1- 3.
- 4- Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(18): 2147- 60.
- 5- Piwowarski JP, Granica S, Kiss AK. *Lythrum salicaria L.* Underestimated medicinal plant from European traditional medicine. A review. *J Ethnopharmacol.* 2015; 170: 226- 50.
- 6- Guo Y, He Y, Guo N, Gao J, Ni Y. Variations of the composition of the leaf cuticular wax among Chinese populations of *Plantago major*. *Chem Biodivers.* 2015; 12(4): 627- 36.
- 7- Atta A, El-Sooud KA. The antinociceptive effect of some Egyptian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol.* 2004; 95(2): 235- 8.
- 8- Alkofahi AS, Abdul-Razzak KK, Alzoubi

- digest itself?. *Physiol Rev.* 2008; 88(4): 1547- 65.
- 20- Hawkins C, Hanks GW. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 20(2): 140- 51.
- 21- Niazmand S, Khooshnood E, Derakhshan M. Effects of *Achillea wilhelmsii* on rat's gastric acid output at basal, vagotomized, and vagal-stimulated conditions. *Pharmacogn Mag.* 2010; 6(24): 282.
- 22- Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, Loftin CD, Ghanayem BI, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell.* 1995; 83(3): 483- 92.
- 23- Melese E, Asres K, Asad M, Engidawork E. Evaluation of the anti-peptic ulcer activity of the leaf extract of *Plantago lanceolata* L. in rodents. *Phytother Res.* 2011; 25(8): 1174- 80.
- 24- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev.* 2014; 94(2): 329- 54.
- 25- Mello JC, Gonzalez MV, Moraes VW, Prieto T, Nascimento OR, et al. Reactive oxygen species (generation in succinate-energized mitochondria) protective effect of *Plantago major* extract against t-BOOH-Induced mitochondrial oxidative damage and cytotoxicity. *Molecules.* 2015; 20(10): 17747- 59.