

بررسی اثرات زردچوبه و روغن گاوی بر درمان زخم‌های تجربی معده در موش صحرایی

سیده عصمت سعادتیان M.Sc.^{*}، شیرین اسماعیلیان دهکردی Ph.D.^۱، ناصر مهدوی شهری Ph.D.^۲،
مسعود فریدونی Ph.D.^۱، سعید نیازمند Ph.D.^۳، حسن رخشنده Ph.D.^۲

- ۱- کارشناسی ارشد زیست شناسی گرایش سلولی- تکوینی، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، مشهد، ایران
- ۲- دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، مشهد، ایران
- ۳- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی، مشهد، ایران

* پست الکترونیک نویسنده مسئول Esaadatiyan67@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۷/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۲۳

چکیده

هدف: این مطالعه جهت بررسی اثرات درمانی ترکیب پودر ریزوم زردچوبه و روغن گاوی در درمان زخم‌های تجربی معده در موش صحرایی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: ایجاد زخم معده در موش‌های صحرایی نر تحت ۴۸ ساعت گرسنگی نگهداری شده ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرمی با استفاده از ایندومتاسین خوراکی (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در کربوکسی متیل سلولز ۱ درصد) انجام شد. حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند. گروه سالم و غیر درمان (ایندومتاسین) فقط نرمال سالین دریافت کردند. گروه‌های تحت درمان غلظت‌های مختلف ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پودر ریزوم زردچوبه در ۱۰ میلی‌لیتر روغن گاوی به مدت سه روز متوالی دریافت نمودند. در روز سوم موش‌ها کشته شده و معده آن‌ها مورد برای مطالعات هیستولوژیکی برداشته شد. تعداد و وسعت زخم‌های معده اندازه‌گیری شد و شاخص زخم محاسبه گردید.

نتایج: نتایج نشان داد که مخلوط پودر ریزوم زردچوبه و روغن گاوی، موجب کاهش شاخص زخم، تعداد سلول‌های التهابی و تراکم مویرگ‌های خونی و افزایش ضخامت لایه مخاطی ($p < 0/001$) و موکوس ترشحاتی ($p < 0/05$) در گروه‌های درمانی، در مقایسه با گروه‌های غیر درمان گردید.

نتیجه‌گیری: بر اساس این نتایج، مخلوط روغن گاوی و پودر ریزوم زردچوبه روند ترمیم زخم‌های تجربی معده را تسریع می‌بخشد.

واژگان کلیدی: التیام زخم، زردچوبه، روغن گاوی، زخم معده

مقدمه

کاهش درد و ترمیم سریع زخم‌های جراحی به‌منظور کاهش عوارض ناشی از آن مورد توجه محققین است (۱). یکی از روش‌های موثر در این راستا، استفاده از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی می‌باشد که با خواص مختلف، روی پدیده فوق تاثیر دارند. فاکتور اصلی محدودکننده داروهای NSAIDs در ارتباط با اثرات جانبی معده‌ای-روده‌ای آن‌ها می‌باشد. درمان زخم معده با داروهای شیمیایی نظیر امپرازول، مترونیدازول، رانیتیدین و ... پر هزینه و همراه با عوارض جانبی و بروز مشکلاتی نظیر پدیده خود ایمنی است و احتمال بازگشت ضایعات پس از قطع درمان با آن‌ها وجود دارد به‌همین دلیل تلاش گسترده‌ای برای یافتن ترکیبات موثر طبیعی و گیاهی در درمان زخم معده وجود دارد (۲).

استفاده‌ی طولانی از داروهای NSAIDs، علت عمده‌ی فرسایش در مخاط معده‌ای-روده‌ای به‌میزان ۳۵ تا ۶۰ درصد و همچنین دلیل ایجاد زخم‌های پپتیک یا دوازدهه در حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد بیماران بوده و عوارض جدی مثل خون‌ریزی همراه با سوراخ شدن معده را ایجاد می‌کنند (۳).

زردچوبه در طب سنتی آسیا، برای مدت‌ها به‌عنوان مقوی معده و تصفیه‌کننده خون و همچنین برای درمان بیماری‌های کبدی، بیماری‌های پوستی و التیام زخم به‌کار می‌رود (۴). در حیوانات آزمایشگاهی مصرف هم‌زمان زردچوبه با داروی ایندومتاسین موجب پیشگیری از زخم معده ناشی از این دارو و مصرف هم‌زمان با دوکوروبیسین موجب پیشگیری از آسیب قلبی کبدی و کلیوی، این دارو شده است (۵ و ۶).

از طرفی مطالعات قبلی نشان داده است که استفاده از مواد طبیعی و داروهای سنتی مانند روغن کره گاو (ghee) باعث تسریع روند بهبود زخم می‌شود (۸). روغن کره گاو به‌دلیل داشتن اسیدهای چرب اشباع و غیراشباع و ویتامین‌های A و D به‌عنوان یک بیواستیمولاتور در التیام زخم شناخته شده است (۹).

لذا هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر التیام بخشی ترکیب پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو در زخم‌های تجربی ایجاد شده در معده‌ی موش‌های صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی که مصوب انجمن آمریکایی (SPCA (Society for the Prevention of Cruelty Animals) در سال ۲۰۰۶ است، رعایت شده است. به‌منظور اجرای این طرح از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار، با محدوده‌ی وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد، که تمامی حیوانات مورد استفاده از حیوان‌خانه‌ی دانشکده‌ی پزشکی مشهد تهیه و پس از ورود به حیوان‌خانه‌ی دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد در قفس‌هایی از جنس plexy glass قرار گرفتند و قبل از شروع آزمایش به‌مدت یک هفته در شرایط کنترل شده‌ی نوری (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، شروع روشنایی ساعت ۸ صبح) و محدوده‌ی دمایی 22 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد) نگهداری شدند تا با محیط جدید سازگار گردند و در ضمن محدودیتی از نظر دسترسی به آب و غذا نداشتند. سپس موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه‌های دریافت‌کننده‌ی نرمال سالین (کنترل)، کربوکسی متیل سلولز یک درصد، ایندومتاسین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت تک دوز (ایندومتاسین)، دو گروه دریافت‌کننده‌ی دوزهای مختلف ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زردچوبه در ۱۰ میلی‌لیتر روغن کره گاو.

برای ایجاد زخم معده موش‌های صحرایی به‌مدت ۴۸ ساعت از دسترسی به غذا محروم شدند و پس از این بازه‌ی زمانی ۵۰ میلی‌گرم پودر خالص ایندومتاسین در محلول ۱ درصد کربوکسی متیل سلولز (۷) به‌صورت خوراکی به موش‌ها داده شد.

در گروه‌های درمانی پس از ایجاد زخم معده دوزهای مورد نظر دارویی روزانه یک‌بار و به‌مدت سه روز به موش‌های صحرایی داده شد، اما گروه‌های دیگر به‌مدت سه روز نرمال سالین دریافت می‌نمودند. چهار ساعت بعد از دریافت آخرین دوز تیمار حیوانات کشته شدند و معده به لحاظ ماکروسکوپی و میکروسکوپی بررسی شد.

روش تهیه‌ی ترکیب دارویی: ریزوم‌های زردچوبه خریداری شده از عطاری ابتدا توسط کارشناس مربوطه در دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد مورد شناسایی قرار گرفت و آسیاب شد. سپس پودر موردنظر در روغن کره گاو مخلوط گردید (۸).

آنالیزهای آماری: داده‌ها با استفاده از آزمون آماری ANOVA و با نرم افزار InStat GraphPad بررسی شد و میانگین‌ها با استفاده از آزمون T-Tukey با حداقل سطح معنی‌داری ($p < 0.05$) مقایسه شد. داده‌ها به صورت (Mean±SEM) نشان داده شدند.

نتایج

نتایج کمی داده‌های ماکروسکوپی

تعداد حیواناتی که در هر گروه در پایان دوره آزمایش دارای زخم معده بودند، در جدول ۱ قابل مشاهده است. همان طور که مشهود است گروهی که ترکیب دارویی با دوز ۷۵۰ میلی گرم/کیلوگرم را دریافت نموده نسبت به دو گروه دیگر درصد بهبودی بالاتر می‌باشد. از طرفی بررسی‌های ماکروسکوپی (اندازه‌گیری قطر زخم و محاسبه میزان شاخص درمانی) بر طبق نمودار ۱ نشان دادند که در تمام دوره مطالعه، تیمار مربوط به مخلوط پودر زردچوبه و کره که بعد از گذشت ۶ ساعت از ایجاد زخم استفاده شده بود، درصد بهبودی بالاتری نسبت به گروهی که این ترکیب را دریافت نکرده بودند، نشان داد و روند التیام زخم‌های مربوط به این گروه‌ها سریع‌تر صورت گرفت و همان طور که در نمودار مشاهده می‌شود p-value نسبت به گروه ایندومتاسین (این گروه مورد تیمار واقع نشدند) بیش‌ترین معنی‌داری یعنی $p < 0.001$ را دارد.

روش بررسی زخم معده: معده را پس از خارج نمودن از بدن حیوان، از خمیدگی بزرگ برش داده و پس از شستشو توسط نرمال سالین، بر سطح سینی تشریح ثابت نموده و به کمک استرئومیکروسکوپ از نظر ماکروسکوپی و وجود زخم مورد ارزیابی قرار گرفت، سپس برای هر گروه از حیوانات شاخص درمانی محاسبه شد.

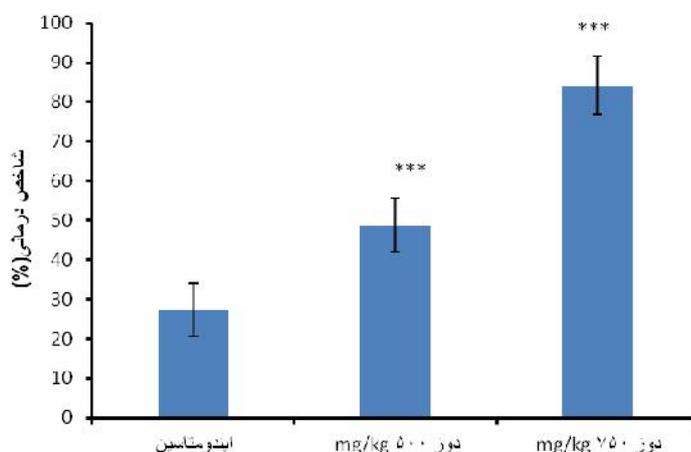
$$\%UI = [(UIc - UIt) \div UIc] \times 100 \quad (10)$$

UI: شاخص درمانی

UIc: شاخص زخم گروه کنترل

UIt: شاخص زخم گروه تیمار

مطالعات بافت شناسی و بررسی‌های میکروسکوپی: پس از نمونه برداری، نمونه‌ها در بوئن فیکس گردیدند. پس از مراحل آبگیری، نمونه‌ها در بلوک پارافین مدفون و برش‌های ۵ میکرونی فراهم شد. برش‌های به دست آمده به وسیله هماتوکسیلین - انوزین و پاس - پیک ایندیگو رنگ آمیزی و بهبودی با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. بررسی هستیولوژیک روند ترمیم شامل، ضخامت لایه مخاطی، تراکم مویرگ‌های خونی و تراکم سلول‌های آماسی بود (۸). علاوه بر فاکتورهای ذکر شده ضخامت موکوس ترشی نیز مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش با استفاده از عدسی چشمی مدرج تحت بزرگنمایی ۱۰۰ برابر ضخامت مخاط اندازه‌گیری شد. نحوه‌ی اندازه‌گیری به این ترتیب بود که از هر لام چهار برش و از هر برش چهار ناحیه یا شان میکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفت.



نمودار ۱: مقایسه شاخص درمانی گروه‌های دریافت کننده غلظت‌های ۷۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترکیب پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره نسبت به گروه ایندومتاسین. داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین ارائه شده است ($p < 0.001$) و ($n=6$).

جدول ۱: تعداد حیواناتی که در هر گروه در پایان دوره آزمایش دارای زخم معده بودند.

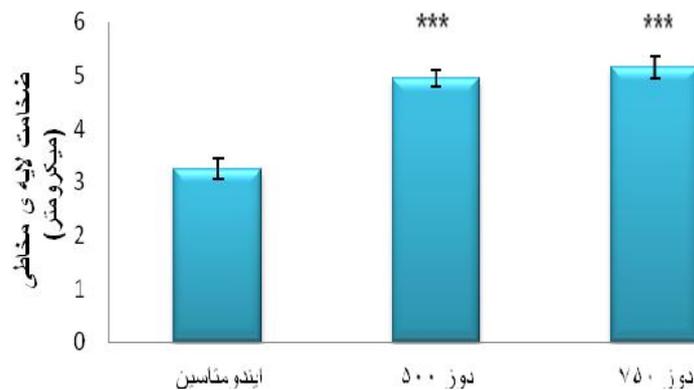
گروه	تعداد حیوانات دارای زخم	درصد حیوانات دارای زخم
ایندومتاسین	۶	۱۰۰
ترکیب دارویی با دوز ۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم	۶	۱۰۰
ترکیب دارویی با دوز ۷۵۰ میلی گرم/کیلوگرم	۳	۵۰

نتایج کمی داده‌های میکروسکوپی

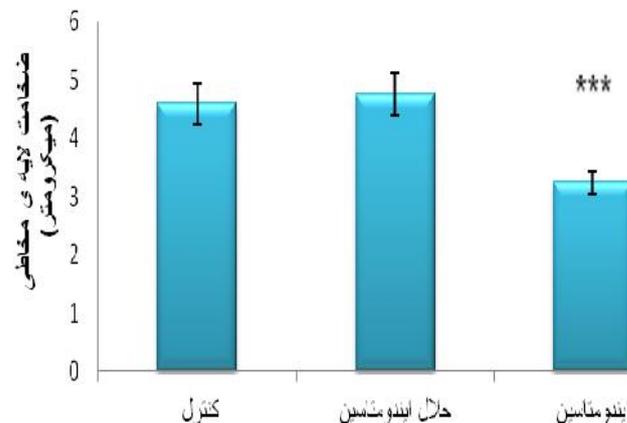
اثر ترکیب مدنظر بر ضخامت لایه‌ی مخاطی

همان‌طور که در نمودار ۲ و شکل‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ نشان داده شده است، ضخامت لایه‌ی مخاطی در گروه‌های تیمار با مخلوط پودر ریزوم زردچوبه و روغن در مقایسه با گروه ایندومتاسین (نمودار ۳) به‌طور معنی‌داری افزایش نشان می‌دهد ($p < 0.001$).

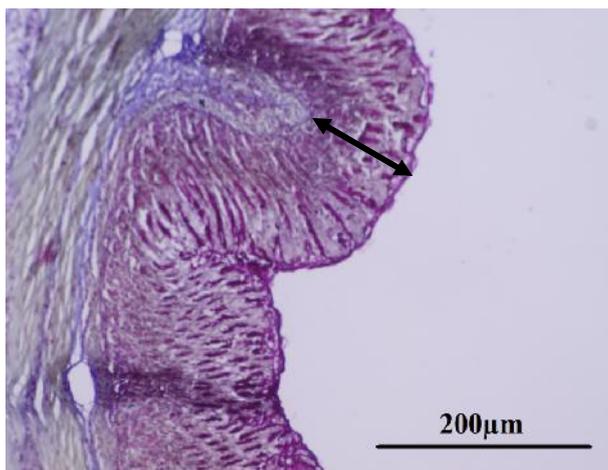
نمودار ۲ بیانگر این مطلب است که ضخامت لایه‌ی مخاطی در گروه‌های تیمار نسبت به گروهی که هیچ تیماری بر روی آن‌ها انجام نگرفته است بیشتر می‌باشد. در نمودار ۳ مقایسه‌ی میان سه گروه انجام گرفته که نشان می‌دهد ضخامت لایه‌ی مخاطی در گروهی که ایندومتاسین را دریافت کرده اند، بیشتر است.



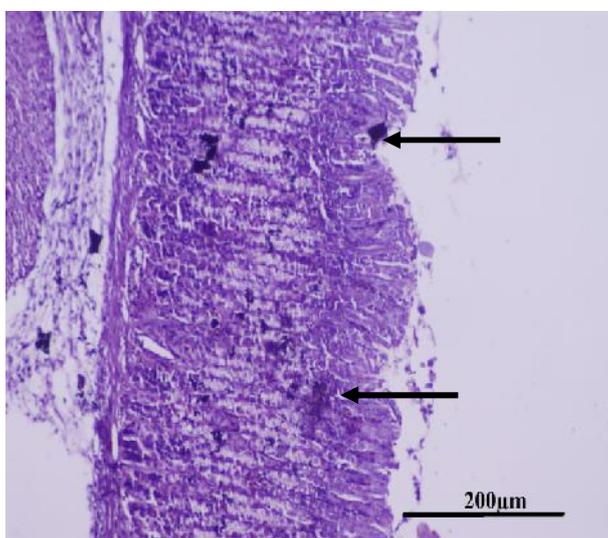
نمودار ۲: مقایسه ضخامت لایه‌ی مخاطی در گروه‌های تیمار (دریافت‌کننده‌ی دو دوز مختلف از ترکیب پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو) نسبت به گروه ایندومتاسین. داده‌ها به‌صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شده است (***) $p < 0.001$ و $n=6$.



نمودار ۳: مقایسه ضخامت لایه‌ی مخاطی گروه ایندومتاسین نسبت به گروه‌های حلال ایندومتاسین و کنترل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. داده‌ها به‌صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شده است (***) $p < 0.001$ و $n=6$.



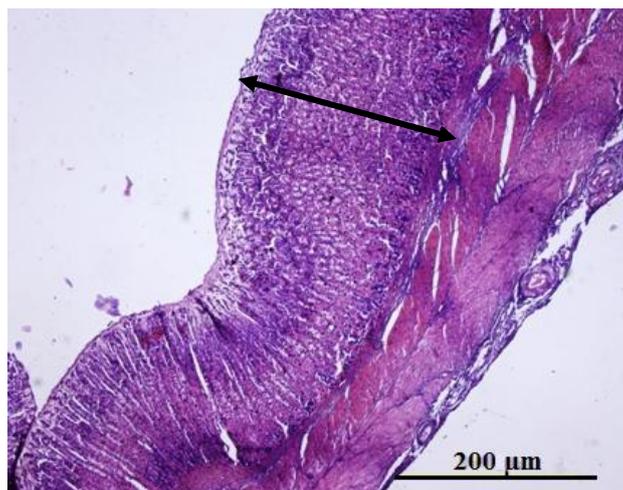
شکل ۱: گروه کنترل، فلش نشانه‌ی ضخامت لایه اپی‌تلیوم می‌باشد. رنگ‌آمیزی پاس-پیک ایندیگو، بزرگنمایی $\times 200$.



شکل ۲: تخریب لایه‌ی مخاطی. تصویر مربوط به گروه ایندومتاسین می‌باشد که عدم ترمیم کامل لایه‌ی مخاطی بعد از گذشت سه روز را نشان می‌دهد. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، بزرگنمایی $\times 200$.



شکل ۳: تجدید دوباره‌ی لایه‌ی مخاطی و افزایش ضخامت آن در تیمار پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، بزرگنمایی $\times 200$.

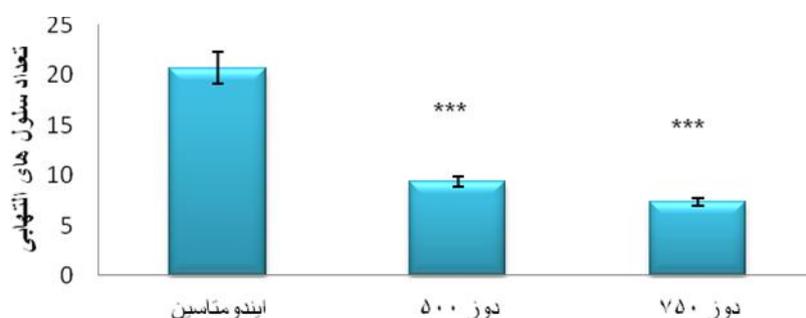


شکل ۴: تجدید دوباره‌ی لایه‌ی مخاطی در تیمار پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو با دوز ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، بزرگنمایی ۲۰۰×.

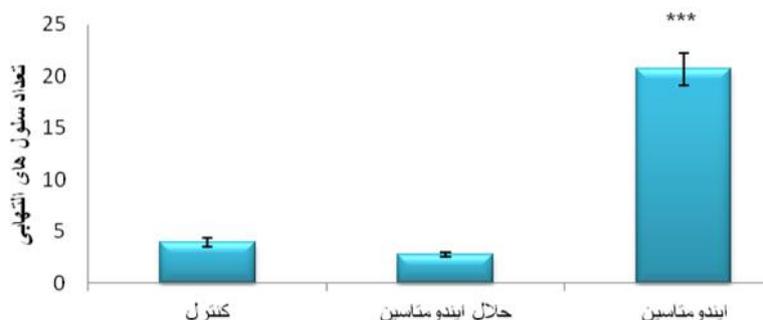
تأثیر ترکیب پودر ریزوم زردچوبه و روغن بر تعداد سلول‌های التهابی

مرحله التهابی بلافاصله بعد از ایجاد زخم آغاز می‌شود که هدف آن ایجاد یک سد ایمنی برعلیه هجوم میکروارگانیسم‌ها است و سلول‌های التهابی مختلفی در این مرحله عمل می‌کنند. مقایسه تعداد سلول‌های التهابی در گروه‌های تیمار نسبت به گروه

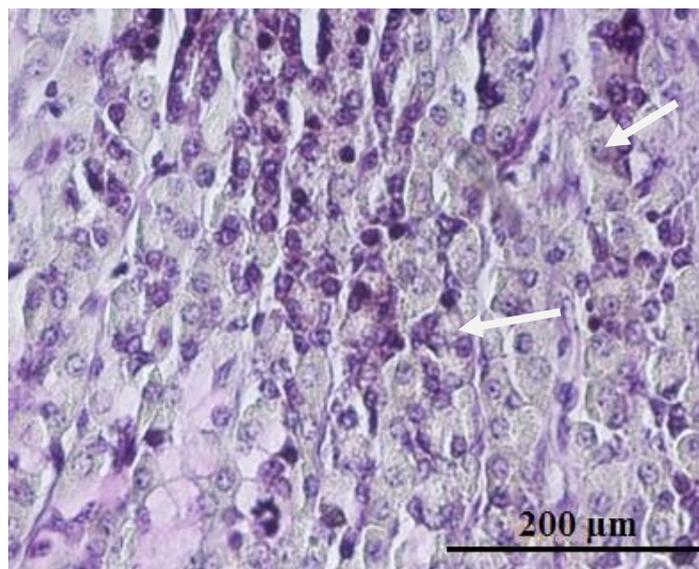
ایندومتاسین، کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p < 0.001$) و (نمودار ۴ و شکل ۵)، حال آنکه تعداد سلول‌های التهابی در گروه ایندومتاسین نسبت به گروه‌های کنترل و حلال ایندومتاسین، افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p < 0.001$) که در نمودار ۵ مشهود است.



نمودار ۴: مقایسه تعداد سلول‌های التهابی در گروه‌های دریافت کننده ی روغن و پودر زردچوبه و ایندومتاسین. داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین ارائه شده است (***) ($p < 0.001$) و ($n=6$).



نمودار ۵: مقایسه تعداد سلول‌های التهابی در گروه ایندومتاسین نسبت به گروه‌های کنترل و حلال ایندومتاسین. داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین ارائه شده است (***) ($p < 0.001$) و ($n=6$).

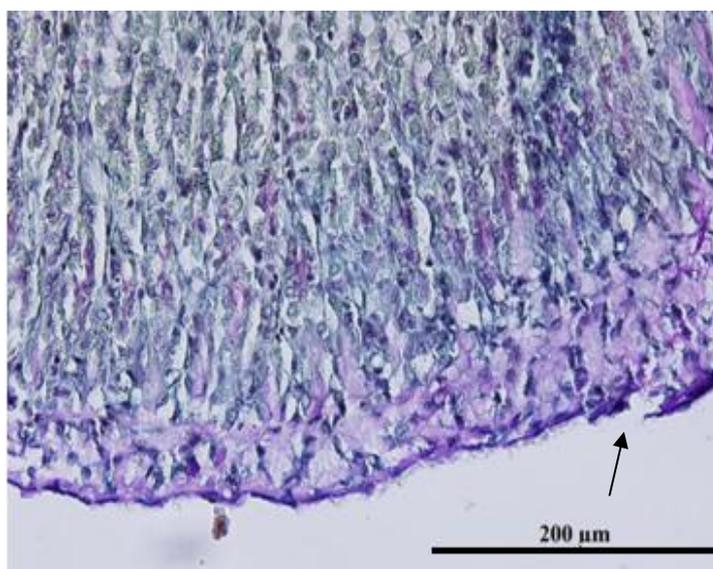


شکل ۵: تعداد اندک سلول‌های التهابی در گروه‌های تیمار. رنگ‌آمیزی پاس-پیک ایندیگو، بزرگنمایی $400\times$. فلش‌ها نشان‌دهنده سلول‌های التهابی می‌باشند.

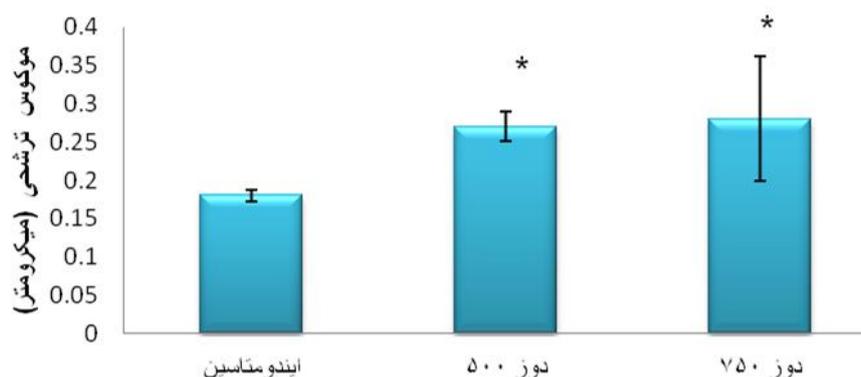
تأثیر ترکیب پودر ریزوم زردچوبه و روغن بر ضخامت لایه موکوس

مخاط درون آستر مخاط نفوذ می‌کند و چاله‌های معدی را تشکیل می‌دهد. سطح پوشاننده چاله‌ها و تمام سلول‌های آن یک لایه موکوس محافظتی تولید می‌نمایند. موکوسی که محکم به سطح بافت پوششی چسبیده است در فرآیند محافظت بسیار موثر است.

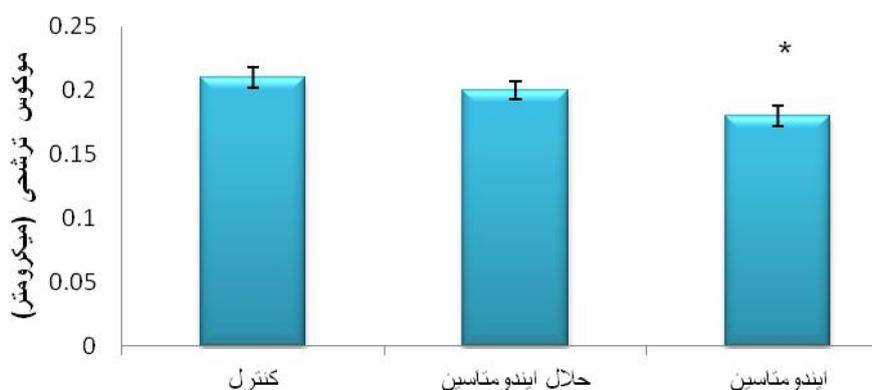
با توجه به نمودار ۶ و ۷ موکوس ترش‌حی توسط سلول‌های اپی‌تلیال در گروه‌های تیمار با مخلوط پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو، افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه ایندومتاسین نشان می‌دهد ($p < 0.05$). در شکل ۶ موکوس ترش‌حی توسط سلول‌های اپی‌تلیال در گروه‌های تیمار با مخلوط پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو، مشخص است.



شکل ۶: موکوس ترشح شده در تیمار پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، رنگ‌آمیزی پاس-پیک ایندیگو، بزرگنمایی $400\times$. فلش نشان‌دهنده موکوس ترشح شده می‌باشد.



نمودار ۶: مقایسه موکوس ترشعی گروه‌های دریافت کننده دوزهای مختلف از زردچوبه و روغن کره گاو نسبت به گروه تیمار نشده. گروه‌های تیمارافزایش موکوس ترشعی را نشان می‌دهند. داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شده است ($p < 0.05$) و ($n=6$).



نمودار ۷: مقایسه اندازه لایه موکوس گروه ایندومتاسین نسبت به گروه‌های حلال ایندومتاسین و کنترل. داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شده است ($p < 0.05$) و ($n=6$).

بازسازی را تعدیل می‌کنند. به دنبال ترمیم سلول‌ها، عروق جدید در بستر عروق آسیب دیده تشکیل می‌شود که تحت عنوان رگ‌زایی مطرح می‌گردد. این عمل توسط عامل رشد اپی‌درم و عامل رشد اندوتلیوم عروقی صورت می‌گیرد.

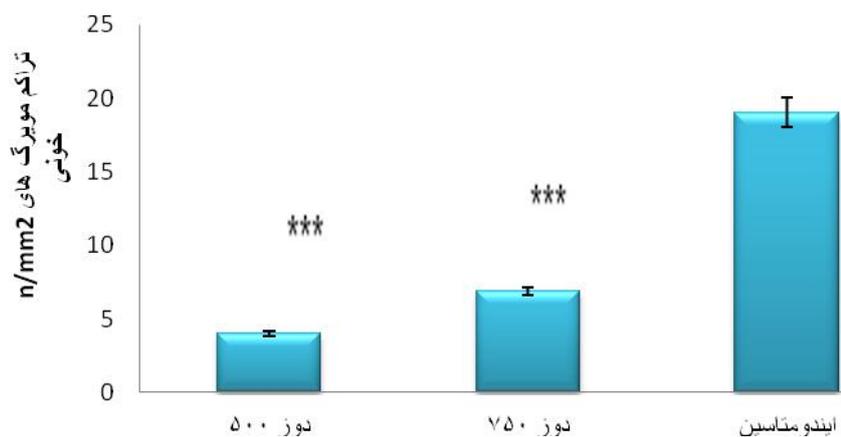
این پژوهش کاهش تراکم مویرگ‌های خونی را در گروه‌های تیمار در مقایسه با گروه ایندومتاسین نشان می‌دهد (نمودار ۸). اما مقایسه‌ی گروه‌های حلال ایندومتاسین، کنترل و ایندومتاسین حاکی از افزایش تراکم مویرگ‌های خونی در گروه ایندومتاسین به دلیل آسیب وارده می‌باشد (نمودار ۹).

نمودار ۶ نشان می‌دهد که موکوس ترشح شده در گروه‌هایی که ترکیب دارویی را دریافت نموده اند به مراتب بیشتر از گروهی می‌باشد که تنها ایندومتاسین را گرفته اند و نمودار ۷ تفاوت موکوس را در گروه‌های حلال ایندومتاسین، کنترل و ایندومتاسین بیان می‌کند، همان‌طور که مشاهده می‌شود در گروه ایندومتاسین موکوس ترشعی کمتر است.

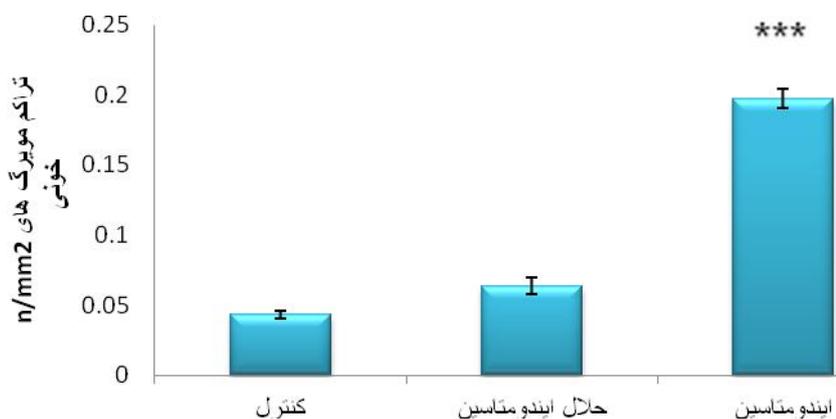
تراکم عروق خونی

خط دفاعی سوم، بستر عروقی زیر مخاطی می‌باشد که یون‌های بی‌کربنات، ریزمغذی‌ها و اکسیژن را برای سلول‌های مخاطی فراهم کرده و فرآورده‌های متابولیک سمی را پاک‌سازی می‌کند. این شبکه‌ی عروقی، در بهبود سریع زخم‌های سطحی وارده به مخاط نیز موثر است.

در صورت شکسته شدن سد پیش‌اپی‌تلیالی، سلول‌های اپی‌تلیال معده با داشتن عوامل رشد مختلف از جمله عامل رشد اپی‌درم، عامل رشد ترانسفورمال آلفا و عامل رشد پایه فیبروبلاست فرآیند



نمودار ۸: مقایسه‌ی تراکم مویرگ‌های خونی بین گروه‌های دریافت کننده‌ی دوزهای مختلف از زردچوبه و روغن کره گاو و ایندومتاسین کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شده است (***) ($p < 0.001$) و ($n=6$).



نمودار ۹: مقایسه‌ی تراکم مویرگ‌های خونی بین گروه‌های ایندومتاسین، حلال ایندومتاسین و کنترل. داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شده است (***) ($p < 0.001$) و ($n=6$).

نتایج این تحقیق که در نمودار ۶ و شکل ۶ قابل رویت می‌باشد، افزایش لایه موکوس گروه‌های تیمار با ترکیب پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو در مقایسه با گروه تیمار نشده را نشان می‌دهند. در توضیح این مسئله می‌توان به مطالعات Lee و همکارانش (۱۰) اشاره کرد، آن‌ها نشان دادند که ماده‌ی موثری زردچوبه افزایش دهنده‌ی ترشح موسین در خرگوش‌هاست. همچنین مشخص شده است که زردچوبه از آسیب‌های القایی معده توسط ایندومتاسین، زرزپرین، اتانول و استرس با افزایش موکوس دیواره‌ی معده جلوگیری می‌کند (۶) که یافته‌های ما نیز با نتایج این پژوهش‌ها همخوانی دارد و احتمالاً به کورکومین موجود در زردچوبه باز می‌گردد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در گروه‌های تیمار با پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو تعداد سلول‌های التهابی کاهش

بحث

روغن کره‌ی گاو منبع سرشاری از ویتامین A می‌باشد، ویتامین A یکی از انواع ویتامین‌های لازم و ضروری برای روند التیام زخم است. Prasad و همکارانش (۹) نشان دادند، کمبود ویتامین A، عمل تقسیم سلولی را کاهش می‌دهد. همچنین برخی دیگر از مطالعات وی بر زخم‌های ایجاد شده در موش صحرایی نشان می‌دهد که ویتامین A اثر تسریع کننده بر روند ترمیم پوست دارد و این عمل را با افزایش بافت پوششی و تشکیل جبرانی نسج گرانوله انجام می‌دهد. در پژوهش حاضر، بر اساس نمودار ۲ و شکل‌های ۲، ۳ و ۴ افزایش ضخامت لایه‌ی مخاطی و به عبارت دیگر روند ترمیم لایه‌ی مخاطی در گروه‌های تیمار نشان داده شده است.

در پژوهش حاضر با توجه به نمودار (۸) تراکم مویرگ‌های خونی در گروه‌های تیمار با ترکیب پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو به‌طور معنی‌داری کاهش نشان داد. این سیر نزولی با فاز تجدید ساختار که طی آن عروق خونی کم می‌شود مطابقت دارد.

در توضیح این یافته می‌توان گفت احتمالاً روغن کره‌ی گاو به‌دلیل داشتن ویتامین E که یکی از فاکتورهای مهم جهت تشکیل مویرگ‌های جدید است، افزایش رگ‌زایی و در نتیجه تسریع روند بهبود زخم را سبب شده است.

مطالعات زیادی در راستای اثربخشی زردچوبه، روغن کره گاو و مخلوط این دو در روند التیام زخم‌های پوستی انجام گرفته است. برای مثال Sidhu و همکارانش (۲۰) دریافتند که زخم‌های پانچ شده در موش‌های صحرایی و خوکچه‌های تیمار شده با زردچوبه سریع‌تر از حیوانات تیمار نشده بسته می‌شود. Cardose و همکارانش (۲۱) با استفاده موضعی از روغن کره گاو بسته شدن سریع‌تر زخم را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. در یک بررسی، کاهش زمان بسته شدن زخم، افزایش تولید هیدروکسی پرولین و در واقع افزایش مقاومت کششی زخم و تسریع اپی‌تلیالیزاسیون با استفاده از روغن تصفیه شده‌ی حاصل از حرارات دادن کره گاو نسبت به گروه شاهد، گزارش گردید (۹).

باید در نظر داشت که زردچوبه اثر حفاظتی خود را از طریق پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد و مهار پراکسیداسیون چربی اعمال می‌کند (۲۲ و ۲۳). جزء آنتی‌اکسیدانتی فعال زردچوبه، تحت عنوان کورکومین شناسایی شده است در واقع کورکومین یک آنتی‌اکسیدانت فنولیک نامحلول در آب است و فعالیت آنتی‌اکسیدانتی آن به‌علت جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدهای غشا می‌باشد (۲۲ و ۲۳). تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) نقش مهمی را در همه‌ی انواع زخم معده بازی می‌کند

از آنجایی که ROSها در زخم معده ناشی از ایندومتاسین درگیر هستند، ترکیبات پلی‌فنولیک مثل کورکومین با جلوگیری از آسیب اکسیداتیو توسط کاهش گلوکاتینون، پراکسیداسیون لیپید و اکسیداسیون پروتئین محافظ پیشنهاد می‌شود. فعالیت ضد زخم کورکومین مانع از ایجاد آسیب سلول اپی‌تلیال توسط ایندومتاسین می‌شود و از طرفی از آسیب اکسیداتیو لومن معده ممانعت به‌عمل می‌آورد (۲۴).

یافت (نمودار ۴ و شکل ۵)، به‌گونه‌ای که در گروه تیمار با دوز ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم این کاهش بیشتر بود. این داده را می‌توان به کورکومین مرتبط دانست. در واقع کورکومین به‌عنوان عنصر ضد التهابی فعال در زردچوبه محسوب می‌شود (۱۱).

Srivastava (۱۲) در ارتباط با کورکومین روی التهاب نشان داد که فعالیت ضد التهابی کورکومین در ارتباط با توانایی آن در مهار بیوسنتز پروستاگلاندین‌های التهابی از آراشیدونیک اسید است و همچنین قادر به مهار عمل کرد نوتروفیل‌ها در طول حالت التهابی می‌باشد. کورکومین به‌عنوان عنصر ضد التهابی فعال در زردچوبه محسوب می‌شود (۱۱). در واقع فعالیت ضد التهابی کورکومین به توانایی مهار تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی مثل TGF- 1 (Transforming growth factor beta 1) یا- TNF و Inducible NO synthase (INOS) باز می‌گردد (۱۳). ترکیب روی - کورکومین از آسیب القایی زخم معده با مکانیسم کاهش فعال‌سازی NF-KB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی جلوگیری می‌کند (۱۴).

Srimal و همکاران (۱۵) با استفاده موضعی زردچوبه روی پوست موش صحرایی و خوکچه نشان دادند که کورکومین موجود در پودر زردچوبه، سبب کاهش سنتز لوکوترین‌های پیش التهابی از طریق مهار آنزیم لیبواکسیژناز می‌شود و به این طریق فعالیت ضد التهابی خود را بروز می‌دهد. در پژوهشی دیگر Arora و همکاران (۱۶) با کاربرد موضعی کورکومین بر التهابات پوستی نشان دادند که کورکومین سبب کاهش نفوذ نوتروفیل‌ها و سلول‌های التهابی در شرایط التهاب می‌شود و از طرفی دارای پتانسیل مهار سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین‌ها می‌باشد. از طرف دیگر، روغن کره گاو دارای اسیدهای چرب غیراشباع فراوانی است، که نقش مهمی در انتقال و تنظیم سیگنال‌ها بین سلولی و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال بازی می‌کنند (۱۷ و ۱۸) و پیش‌ساز اصلی برای واسطه‌های التهابی موثر در ترمیم زخم هستند (۱۹ و ۱۸)، که با تسریع نئوواسکولاریزاسیون و فاز التهاب، بافت آسیب دیده را به‌سمت دیگر مراحل ترمیم سوق می‌دهند (۸). بنابراین می‌توان گفت احتمالاً تیمار پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو به‌دلیل دارا بودن فاکتورهایی که قادر به کاهش التهاب (کورکومین) و افزایش قدرت تکثیر (روغن کره گاو و کورکومین) هستند، سبب تسریع روند التیام می‌گردد.

8. Ghanbari H, Saghravanian N, Zakery M, Mahdavi Shahri N, et al. Histological evaluation of Curcuma longa-ghee formulation and hyaluronic acid on gingival healing in dog. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008; 120: 335-341.
9. Prasad V, Dorle AK. Evaluation of ghee based formulation for wound healing activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 107(1): 38-47.
10. Lee CJ, Lee JH, Seok JH, Hur GM, et al. Effects of baicalein, berberine, curcumin and hesperidin on mucin release from airway goblet cells. *Planta Medica*. 2003; 69(6): 523-526.
11. Aggarwal B, Kumar A, Aggarwal MS, Shishodia Sh. Curcumin derived from turmeric (*Curcuma longa*): a spice for all seasons. *Phytopharmaceuticals In Cancer Chemoprevention*. 2005; 23: 349-87.
12. Srivastava R. Inhibition of neutrophil response by curcumin. *Agents Actions*. 1989; 28(3-4): 298-303.
13. Gaedeke J, Noble NA, Border WA. Curcumin blocks multiple sites of the TGFbeta signaling cascade in renal cells. *Kidney International*. 66: 112-120.
14. Mei X, Luo X, Xu S, Xu D, et al. Gastroprotective effects of a new zinc(II)-curcumin complex against pylorus-ligature-induced gastric ulcer in rats. *Chemico-Biological Interactions*. 2009; 181(3): 316-321.
15. Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1973; 25(6): 447-452.
16. Arora R, Kapoor V. Anti-inflammatory studies on Curcuma Long (turmeric). *Indian Journal of Experimental Biology*. 1971; 59: 31-33.
17. Ruthig D, Meckling-Gill A. Both (n-3) and (n-6) fatty acids stimulate wound healing in the rat intestinal epithelial cell line, IEC-6. *Journal of Nutrition*. 1999; 129(10): 1791-8.
18. Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, et al. Fatty acids and lymphocyte functions. *British Journal of Nutrition*. 2002; 87(1): 31-48.
19. Yaqoob P. Monounsaturated fats and immune function. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1998; 31: 453-465.
20. Sidhu GS. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regeneration*. 1999; 7(5): 362-74.
21. Cardose CR, Souza MA, Ferro EA, Favoreto SJ, et al. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acid on the

نتیجه گیری

بنابراین از جمع بندی نتایج این پژوهش، به نظر می‌رسد مخلوط پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره گاو به عنوان بیواستیمولاتوری مناسب می‌تواند بر ترمیم زخم‌های تجربی ایجاد شده در مخاط معده و در مدل حیوانی مورد آزمایش اثر تسریع بخشی بر روند بهبود زخم داشته باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله لازم می‌دانند از مساعدت‌های بی‌دریغ معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد جهت تامین منابع مالی این طرح تحقیقاتی و همچنین دانشکده‌ی پزشکی مشهد و زحمات اساتید گرانقدر جناب آقای دکتر فتحی و آقای دکتر ملکی که ما را در این تحقیق یاری نمودند، مراتب امتنان و سپاس خویش را به‌جای آورند.

منابع

1. Fossum, T. *Small Animal Surgery*. 2th Ed. Mosby. Amsterdam; 2005; 134-144.
2. DeM, De A, Banerjee AB. Antimicrobial screening of some Indian spices. *Phytotherapy Research*. 1999; 13 (7): 616-618.
3. Lewis, A.j, Furst, D.e. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and clinical uses*. 2th Ed. Marcel Dekker. New York; 1994.
4. Janet LF, Jennifer BF, Janice NO, Nesrin K, et al. Efficacy and mechanism of action of turmeric supplements in the treatment of experimental arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(11): 3452-3464.
5. Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, et al. The role of Curcuma longa against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *Journal of Medicinal Food*. 2009; 12 (2): 394-402.
6. Rafatullah S, Tariq MA, Al-yahya JS, Ageel AM. Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 1990; 29(1): 25-34.
7. De Souza Almeida ES, Filho VC, Niero R, Clasen BK, et al. Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil. in animal models. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001; 134(3): 630-636.

healing of cutaneous wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2004; 12(2): 235-243.

22. Sreejayan N, Rao MNA, Priyadarsini KI, Devasagayam TPA. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997; 151:127-130.

23. Emadi M, Kermanshahi H. Effect of turmeric rhizome powder on activity of some blood enzymes in broiler chickens. *International Journal of Poultry Science*. 2007; 6(1): 48-51.

24. Swarnakar S, Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, et al. Curcumin Regulates Expression and Activity of Matrix Metalloproteinases 9 and 2 during Prevention and Healing of Indomethacin-induced Gastric Ulcer. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280: 9409-9415.

Evaluation of *Curcuma longa* L. and bovine ghee effects on experimental stomach ulcers healing in rat

Saadatiyan E, M.Sc.^{1*}, Esmailian Dehkordi Sh, Ph.D.², Mahdavi Shahri N, Ph.D.², Fereidoni M, Ph.D.², Niazmand S, Ph.D.³, Rakhshandeh H, Ph.D.³

1. Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2. Department of Physiology, Medical School, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3. Department of pharmacology, Medical School, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Email corresponding author: Esaadatiyan67@yahoo.com

Received: 14 Jul. 2014

Accepted: 21 Oct. 2014

Abstract

Aim: This study was done to evaluate the therapeutic effects of *Curcuma longa* L. rhizome powder and bovine ghee mixture on experimental stomach ulcers in rat.

Material and methods: Stomach ulcer induction was done in 48 food deprived male rats (250-300 gr) using orally Indomethacin (50 mg/kg suspended in 1% carboxymethyl cellulose. Animals divided randomly into five groups. The normal and untreated (Indomethacin) group just received normal saline. The treated groups received different doses of *C. longa* and bovine ghee (500 and 750 mg *C. longa* in 10 ml ghee/per kg) for three successive days. On the third day, the rats were killed and their stomachs were removed for histological studies. Stomach ulcers number and length were measured and also ulcer index was calculated.

Results: Results showed that the mixture of *C. longa* and bovine ghee is significantly caused decreasing gastric ulcer index, inflammatory cells, blood capillaries densities ($P < 0.001$) and increasing mucosal layer thickness ($P < 0.001$) and secreted mucus ($P < 0.05$) in treated groups in comparison with untreated group.

Conclusion: According to the results, the mixture of *C. longa* and bovine ghee is significantly accelerated healing of experimental stomach ulcers.

Keywords: Wound healing, *Curcuma longa*, Bovine ghee, Stomach Ulcer