

## بررسی اثر عصاره کلم برگ در پیشگیری و درمان زخم معده ای ایجاد شده به

### وسیله آسپرین در موش صحرایی

زهرا کلانتری\* - حسین جعفری\*\*

\* مربی آموزشیار گروه پرستاری دانشگاه علوم پزشکی قزوین

\*\* مربی آموزشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۳/۲۹

تاریخ پذیرش: ۸۵/۷/۲۴

#### چکیده

مقدمه: ایجاد زخم معده فرایندی چندعاملی است که در پیدایش آن تغییر عروق، ترشح مخاطی و اسید معده و نیز بیوشیمی مخاط لوله‌ی گوارش دخیل است. آسپرین به‌عنوان داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID) با وجود خواص درمانی بسیار زیاد، می‌تواند باعث ایجاد آسیب‌های مخاطی در معده شود. این آسیب از وقفه در ساخت مخاط معده، افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد و مهار ساخت پروستاگلاندین‌های  $PG_{E_2}$  و  $PG_{I_2}$  ناشی می‌شود. از مهم‌ترین کاربردهای کلم برگ در طب سنتی کاربرد در دردهای دستگاه گوارش است. هدف: بررسی اثر عصاره کلم برگ در پیشگیری و درمان زخم معده ناشی از آسپرین در موش صحرایی. مواد و روش‌ها: پس از ۴۸ ساعت گرسنگی در ۴۸ موش صحرایی، با سوسپانسیون آسپرین و بر پایه شرایط استاندارد زخم معده ایجاد شد. یک ساعت پیش از تجویز آسپرین به گروه‌های سه گانه موش‌ها مقادیر مختلف عصاره کلم برگ به‌صورت خوراکی تجویز شد. همچنین به گروه‌های سه‌گانه‌ای دیگر از موش‌ها مقادیر مختلف عصاره گیاه پس از تجویز آسپرین تا یک‌هفته به‌صورت خوراکی داده شد. در هر دو حالت معده حیوانات بعد از گیوتینه شدن بیرون آورده و از انحنای بزرگ باز شد و زخم‌ها بر پایه معیار J.Score از نظر نشانه‌های زخم ارزیابی شدند. سپس بررسی‌های آماری با آزمون‌های T.Student و واکاری واریانس تحت نرم افزار SPSS انجام شد. نتایج: یافته‌ها نشان داد که عصاره کلم برگ به‌میزان ۱۰۰ mg/kg بیشترین اثر را در پیشگیری از زخم معده ناشی از آسپرین دارد ( $P < 0.01$ ) ولی دوز mg/kg ۲۰۰ آن در درمان ( $P < 0.05$ ) مؤثرترین مقدار بود.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی، کلم برگ می‌تواند در پیشگیری و درمان زخم معده بویژه پیشگیری مورد استفاده قرار گیرد. شاید اثر این گیاه بر زخم معده اثری همانند پروستاگلاندین E یعنی مهار ترشح اسید، تحریک ترشح بیکربنات سدیم و تغییر PH معده باشد که این مسأله می‌تواند توسط محققان مورد بررسی قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: آسپرین/ زخم معده/ گیاهان، پزشکی/ موش‌های صحرایی

#### مقدمه

آسپرین به میزان پایین با کاهش رخداد سرطان کولون همراه است. از آسپرین در کاهش نشانه‌های حاد و مزمن آرتريت، تب و التهاب در تب روماتیسمی و درمان سندرم کاواساکی نیز استفاده می‌شود (۳ و ۲). با داشتن این همه خواص سودمند، مصرف آسپرین موجب افزایش میزان بروز زخم معده و به میزان کمتر زخم دوازدهه می‌شود و نیز از علل شایع گاستریت اروزو خونریزی دهنده نیز به‌شمار می‌آید. آسیب مخاطی ناشی از آسپرین در پی مصرف سایر NSAIDها نظیر ایندومتاسین، ایپروبروفن، ناپروکسن، سولفیداک، پیروکسیکام و ... نیز مشاهده شده

آسپرین (ASA) یا استیل سالیسیلیک اسید) به‌عنوان یک داروی مهم ضدالتهابی غیراستروئیدی متداول‌ترین داروی مورد استفاده برای کاهش دردهای خفیف تا متوسط با سرچشمه‌های گوناگون است. آسپرین علاوه بر آثار ضددرد و ضدالتهابی، به‌عنوان دارویی بسیار مناسب در کاهش تب به کار می‌رود (۱). افزون بر این، آسپرین می‌تواند رخداد حمله‌های ایسکمیک گذرا و درد ناپایدار و همچنین رخداد لخته در پیوند عروقی سرخرگ کورونر را کاهش دهد. بررسی‌های همه‌گیر شناختی نشان داده‌است که مصرف

در اتاقی با چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای  $22 \pm 2$  °C نگهداری شدند. حیوانات به جز در هنگام آزمایش، به آب تصفیه شده شهری و غذای آماده ساخت کارخانه خوراک دام پارس، دسترسی داشتند. زمان انجام آزمایش‌ها بین ۱۰ بامداد تا ۶ پس از نیمروز بود و حیوانات یک ساعت پیش از آزمایش، برای سازگاری با محیط به آزمایشگاه انتقال داده می شدند. حیوانات در هشت گروه شش تایی رده بندی شدند. چون بررسی زخم معده باید در معده خالی باشد، برپایه روش استاندارد، پیش از آزمایش همه حیوانات به مدت ۴۸ ساعت از خوردن غذا محروم شدند و در این مدت تنها به آب کافی دسترسی داشتند. پس از ایجاد گرسنگی در همه نمونه‌ها به سه گروه شش تایی عصاره تام کلم برگ، سه دوز متفاوت ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی و با لوله فازی بلند ویژه که به بالای سرنگ وصل می شد خوراندند.

عصاره کلم برگ در حرارت متوسط به کمک اجاق برقی بمدت ۱۲ ساعت با استفاده از دستگاه سوکسله ساخت ایران تهیه شد. حلال شامل آب مقطر و اتانول خالص (۹۶ درجه) به نسبت مساوی ۵۰/۵۰ بود. این عصاره در دانشکده داروسازی دانشگاه تهران در دستگاه تقطیر درخلاء تغلیظ شد و سپس غلظت مناسبی از آن با حل در آب برای گاواژ تهیه شد.

برحسب آزمایش‌های راهنما (Pilot)، که بهترین زمان برای تاثیر پیشگیری کننده کلم برگ از زخم معده ۱ ساعت پیش از تجویز آسپرین بدست آمد.

آسپرین بانام شیمیایی استیل سالیسیک اسید یا A.S.A بصورت خالص از شرکت داروپخش تهیه شد و با دوز ایجادکننده زخم به مقدار ۲۶۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت سوسپانسیون و خوراکی تجویز شد (۱۱). به سه گروه دیگری پس از خوراندن سوسپانسیون، به مدت آسپرین یک هفته روزی ۲ نوبت (صبح و عصر) عصاره کلم برگ با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوانات خوراندند.

است (۵۴) که به علت آن است که این داروهای آنزیم مهمی در بدن به نام سیکلواکسیژناز-1 یا COXI اثر گذاشته، آن را مهار می کنند. به عبارت Cox1 Inhibitor هستند.

این آنزیم اسید آراشیدونیک را به پروستاگلین و پروستاگلاندین های E1 و E2 تبدیل می کند که با وقفه آن میزان این مواد که در حکم پوششی برای معده هستند، کاهش می یابد (۷۶). امروزه فراورده های وقفه دهنده سیکلواکسیژناز-2 یا (COXII) بعنوان NSAID های برتر و نسل دوم، طراحی و مورد استفاده قرار می گیرند که ملوکسیکام و Celebrax (Celcoxibe) یکی از آنهاست (۷).

استفاده از فراورده های گیاهی دارویی در پیشگیری و درمان بیماری ها پیشینه ای به اندازه زندگی بشر دارد. اینک با وجود پیشرفت های بسیار مهم در کار ساخت داروهای شیمیایی، نه تنها از اهمیت مواد طبیعی و گیاهی کاسته نشده بلکه به عللی همچون دارا بودن عوارض جانبی کمتر، آسانی تولید، پذیرش بهتر از سوی بیمار، مقرون به صرفه بودن از دیدگاه اقتصادی و ... کاربردشان افزایش یافته است (۸).

کلم برگ یکی از انواع کلم است و در طب سنتی از آن به عنوان گیاهی دارویی یاد شده است (۹). این گیاه در موارد زیر مورد استفاده قرار گرفته است:

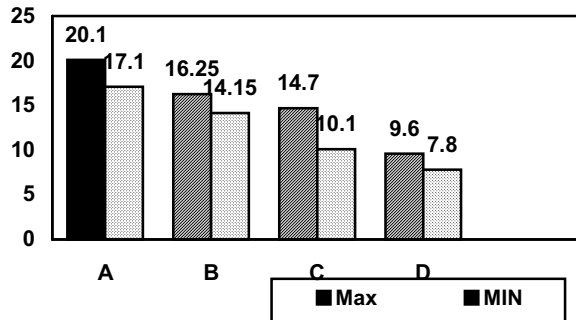
کلم اثر محرک ملایم دارد. مصرف آن در التهاب و ورم دستگاه گوارش اثر نیکو می بخشد مشروط بر آن که به صورت قابل هضم آن بکار رود. کلم ویتامین C به مقدار فراوان دارد. در مطالعات متعدد نشان داده شده که برونشیت مزمن با مصرف کلم برگ (بصورت خام یا سوپ آن) از بین می رود.

## مواد و روش ها

در این بررسی از موش های نر صحرایی و از نژاد Sprague Dawley فراهم شده از مرکز تحقیقاتی انستیتو رازی واقع در حصارک کرج با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شده است. حیوانات در گروه های شش تایی در قفس های مخصوص از جنس P.V.C با ابعاد استاندارد و

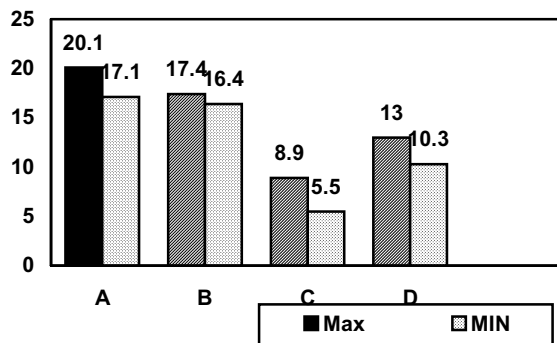
نیز  $P < 0.05$  را نشان داد.

در نمودار ۱ میانگین زخم‌ها در گروه A.S.A و گروه‌های درمان شده با عصاره نشان داده شده است و در نمودار ۲ میانگین زخم‌ها در گروه‌هایی که کلم به عنوان پیشگیری تجویز شده ملاحظه می‌شود.



A=A.S.A      B=w.c.h(50)  
C=w.c.h(100)      D=w.c.h(2 00)

نمودار ۱: مقایسه تعداد زخم‌ها در گروه‌های مختلف درمانی با کلم



A=A.S.A      B=w.c.h(50)  
C=w.c.h(100)      D=w.c.h(2 00)

نمودار ۲: مقایسه تعداد زخم‌ها در گروه‌هایی که کلم به عنوان

پیشگیری داده شده است

جدول ۱: بررسی میانگین تعداد زخم‌ها در معده موش‌های صحرایی و اثر عصاره هیدروالکلی کلم در پیشگیری و درمان زخم ناشی از اسپرین

گروه درمانی	تعداد	A.S.A	کلم برگ	کلم برگ	کلم برگ
			۵۰mg/kg	۱۰۰mg/kg	۲۰۰mg/kg
میانگین در	۰	۱۸/۶ ۱/۵	۱۳/۲ ۱/۰۵	۱۲/۴ ۲/۳	۸/۷ ۰/۹
میانگین زخمها	۰	۱۸/۶ ۰/۵	۱۶/۹ ۰/۵	۷/۲ ۱/۷	۱۱/۸ ۱/۲
قبل از تجویز					
کلم برگ					

به یک گروه شش تایی از حیوانات فقط سرم فیزیولوژی و به گروهی دیگر علاوه بر آن اسپرین هم خوراندند شد. یعنی دو گروه متأثر از عصاره کلم قرار نگرفتند و به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند.

برای بررسی معده موش‌ها، سه گروه اول پس از یک ساعت و سه گروه دوم (گروه درمانی) پس از هفت روز گیوتینه شدند. گروه هفتم و هشتم نیز یکساعت بعد از تجویز سالین و اسپرین سرشان قطع شد. علت گیوتینه کردن آن بود که حیوان حداقل استرس را پیدا کند و به این ترتیب مطالعه بهتری صورت گرفت. گیوتین آزمایشگاه فارماکولوژی، ساخت شرکت صنایع رازی راد بود.

معده این حیوانات از انحنای بزرگ شکافت و با جریان ملایم آب شستشو داده شد. معده دو بخش غده‌ای و غیرغده‌ای دارد که بخش غده‌ای آن قرمز رنگ و محل بروز بیشتر زخم‌هاست.

زخم‌ها از نظر نشانه‌های زخم (Ulcer Index) و J.Score با بزرگ‌نمایی و از دیدگاه آسیب‌دیدگی بررسی شدند، به این صورت که با ذره‌بین مدرج شمرده شده و اندازه زخم‌های بالای یک میلی‌متر در جدول‌های ویژه ثبت شد (۱۲).

برای مقایسه یافته‌های میان گروهی آزمون آماری T-Test و ANOVA بکار رفت که اندازه‌های کمتر از ۰/۰۱ در گروه‌های پیشگیری و اندازه‌های کمتر از ۰/۰۵ در گروه‌های درمانی معنی‌دار شدند.

### نتایج

غلظت ۱۰۰ mg/kg از عصاره هیدروالکلی کلم برگ به مراتب از غلظت‌های ۵۰mg/kg و ۲۰۰mg/kg در پیشگیری از ایجاد زخم‌ها مؤثرتر بود و محاسبه‌ها  $P < 0.01$  را نشان داد. بیشتر زخم‌ها در گروهی دیده شد که تحت تأثیر اسپرین قرار گرفته بودند و گروهی که فقط نرمال سالین دریافت کرده بودند زخمی مشاهده نشد.

در گروه‌های درمانی (سه گروه دوم) دوز ۲۰۰mg/kg عصاره در کاهش تعداد و اندازه زخم‌ها مؤثر بود و محاسبات

## بحث و نتیجه گیری

خواهد بود. شاید بتوان علت را چنین توجیه کرد که پس از پیدایش زخم‌ها، رقابت بین کلم و A.S.A مفهوم ندارد و کار از کار گذشته است. شاید اجزای دیگری از کلم بر زخم مؤثر باشند که با غلظت بالاتر و در مدت بیشتری زخم‌ها را بهبود بخشند. مسلماً تا زمانی که اجزای تشکیل دهنده کلم شناخته و جداسازی نشوند، نمی‌توان قضاوت دقیق و صحیح کرد که خود مستلزم بررسی بیشتر است. بدون تردید ایجاد زخم‌ها به‌علت وقفه COX و تشکیل نشدن اندوپروکساید و جلوگیری از بیوستنز PGهاست. برای درک مکانیسم تاثیر کلم باید بررسی کرد که با تجویز A.S.A کدام پروستاگلاندین ایجاد نمی‌شود و عصاره کلم در کدام مرحله از سیر وقفه‌ای، اثر خود را اعمال می‌کند. این امکان هم وجود دارد که کلم بر زخم‌های معده ناشی از تحریک واگ یا واردشدن هیستامین بر گیرنده‌های H<sub>2</sub> هیستامین و شاید از راه پمپ K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> نیز در درمان زخم معده مؤثر باشد. تمام این موارد جای تأمل دارد و پژوهشگران می‌توانند هرکدام را بطور جداگانه بررسی کنند. در زمینه پژوهش ما مطالعه مشابهی انجام نشده‌بود که بتوان نتایج را با یافته‌های دیگران مقایسه کرد.

در این بررسی عصاره هیدروالکلی کلم برگ برای پیشگیری و هم‌درمان زخم‌های ایجادشده با A.S.A در معده بکار رفت که در هر دو مورد کلم برگ اثربخش بود. با این تفاوت که در پیشگیری از زخم دوز متوسط mg/kg ۱۰۰ بیش از سایر دوزها مؤثر بود و به عبارت دیگر از بین سه دوز ۱۰۰، ۵۰ و ۲۰۰، دوز ۱۰۰ مؤثرترین آنها بود. به نظر می‌رسد که کلم در پیشگیری از زخم بهتر از درمان آن عمل می‌کند چرا که با تک دوز و به فاصله ۲ ساعت قبل از مصرف A.S.A، این دوز متوسط پاسخ مطلوبی به همراه داشت.

تجویز دوز حداکثر به مدت یک هفته بخوبی در کاهش زخم مؤثر بود.

A.S.A و داروهای مشابه با وقفه سیکلواکسیژناز (COX) از ایجاد اسید آراشیدونیک و بدنال آن پروستاگلاندین‌ها (PG5) ممانعت می‌کنند. یکی از پروستاگلاندین‌های محافظ مخاط معده، پروستاگلاندین E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) است که شاید عصاره کلم با داشتن ماده‌ای به نام اسید جفرنیک اسید (Jefernic Acid) بطور رقابتی تا حدودی از عمل SAIDS جلوگیری می‌کند. با تجویز A.S.A، وقفه سیکلواکسیژناز در طول زمان، بیشتر PGE<sub>2</sub> را مهار می‌کند و در نتیجه دوز بیشتری از عصاره کلم برای درمان لازم

## منابع

1. Hardman JG, Molion off PB, Goodman GA. The pharmacological basis of Therapeutics. 9th edition. New York; Mc Graw Hill, 1990: 633-4.
2. Needs CJ, Brooks PM. Clinical Pharmacokinetics 1985; 10: 164-77.
3. Patrono C. Aspirin as an Antiplatelet Drug. N Eng J Med 1994; 330: 1287-94.
4. Woods Detal. Acute Toxicity of Drugs. Salicylates pharma J 1993; 250: 576-8.
5. Catella – lawsan F, Fizgerald GA. Long Term Aspirin in the Prevention of Cardiovascular Disorders. Drug safty 1995; 13: 69-75.
6. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology. 8th ed 2004; P.P: 11/56-7.
7. Baifour JA, Goakl. Alosetron Drugs 2000. 59:511.
8. Bergaman A, et al. Acceleration of Wound Healing by Topical of Medicine Plants, An Animal Model. Am J Surg 1983; 145: 374-376.
9. Beck WS, Schneide HT, Dietzel K. Gastro Intestinal Ulcerations Induced by ant: Inflammatory Drugs in Rat. Arch Toxicol 1990; 64(3): 210-17.
10. Kolbassa, etal. Indomethacin Induced Gastric Antral Ulcers. Gastroenterology 2003; 95: 932-944.
11. Graham DT, Smith JL. Aspirin and the Stomach. Ann Intern Med 2002; 104: 390-8.

۱۲- جعفری، حسین؛ الشریفی، محمدعلی؛ مکانیسم ترشحی اسید معده و استفاده از آنتاگونیستهای H<sub>2</sub> تزریقی

- شده بوسیله آسپیرین در موش صحرایی. فصلنامه علمی - پژوهشی (دانشجو و پژوهش) دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی استان فارس، ۱۳۸۰، سال هشتم شماره ۱۸، صص: ۳۷-۴۰.
- گیرنده‌های  $H_2$  هیستامین. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین ۱۳۶۸، شماره ۳، صص: ۶-۱۲.
- ۱۳-جعفری، حسین؛ واعظ مهدوی، محمدرضا؛ قره باغی، رضا: بررسی اثر غسل در پیشگیری از زخم معده ایجاد

## Survey of Extract of White Cabbage in Prevention and Treatment of Peptic Ulcer Caused by Aspirin in Rats

Kalantari Z.(MS), Jafari H.(MS)

### Abstract

**Introduction:** Peptic ulcer is a multifactor trend caused by blood vessels alterations, mucus secretion, and gastric acid biochemistic condition of gastrointestinal tract. Aspirin (non-steroidal anti inflammation) with high curative effects can lead to mucus lesions in stomach. The lesion is caused by delay in stomach mucus rebuilding, increased free radicals and prostaglandin ( $PG_{I_2}$ ,  $PG_{E_2}$ ) producing prohibition. There were different applications for white cabbage mentioned in traditional medicine, however; the most important one was its use in digestive pains.

**Objective:** The goal of this study was to examine the effect of extract of white cabbage in prevention and treatment of peptic ulcer caused by Aspirin in rats.

**Materials and Methods:** In this research 48 rats were kept hungry for 48 hours and as a result ulcer peptide appeared with aspirin suspension in standard condition. For a group of rats an hour before prescribing aspirin, different amounts of edible extracts of white cabbage were used. For the other group of rats the same were used but this time after prescribing aspirin. In both conditions, animal's stomach were brought out and opened through the large curvature and lesion signs were assessed according to J. score criterion.

Then statistical analyses were preformed using variation factor and T. student test by SPSS software.

**Results:** Findings showed that white cabbage's extract in the amount of 100 mg/kg is most effective on prevention of peptic ulcer caused by aspirin ( $P<0.01$ ) as compared with 200mg/kg dose used to cure peptic ulcer ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** As an overall conclusion, white cabbage can be used in prevention and treatment of peptic ulcer especially as prevention. Maybe the effect of this plant on peptic ulcer is like the prostaglandin that prohibits acid secretion, stimulates sodium bicarbonate and changes the PH of stomach and this can be further studied by researchers.

**Key words:** Aspirin/ Plants, Medicinal/ Rats/ Stomach Ulcer