

Effect of Hydro-Alcoholic Extract of *Nigella sativa* on Gastric Acid and Mucus Secretion in Cyclooxygenase Inhibition Condition in Rats

Paseban M.¹ MSc, Niazmand S.* PhD, Shafei M.N.¹ PhD, Soukhtanlou M.² PhD

*Physiology Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
¹Physiology Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
²Biochemistry Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Abstract

Aims: In various studies and also in traditional medicine, many properties for *Nigella sativa*, such as antioxidant effects and gastric mucosa protection have been reported. The aim of this study was to investigate the effect of hydro-alcoholic extract of *Nigella sativa* on acid and mucus secretion in cyclooxygenase inhibition conditions.

Materials & Methods: This interventional study was done using 40 Wistar rats. The rats were divided into 5 groups; positive control (distilled water), Ranitidine (50mg/kg) and three groups receiving *Nigella sativa* extract (100, 200 and 400mg/kg). The groups were treated by gavage for 5 days and on 6th day Indomethacin was gavaged to cyclooxygenase inhibition and 6 hours later acid and mucus secretion were examined.

Findings: No differences were observed in acid secretion between treated groups with Ranitidine, the extract and Indomethacin. But mucus secretion in groups of 100 and 200mg/kg doses of the extract was higher than the group receiving Indomethacin significantly.

Conclusion: *Nigella* seed extract can protect the gastric mucosa against damages caused by cyclooxygenase inhibition, but is not able to reduce the acid secretion elevated by Indomethacin.

Keywords

Cyclooxygenase Inhibitors [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68016861>];
Nigella sativa [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68031881>];
Rats [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68051381>]

*Corresponding Author

Tel: +985118002223

Fax: +985118828564

Address: Physiology Department, Medicine Faculty, Azadi Square, Mashhad, Khorasan Razavi, Iran. Postal Code: 91779-48564

niazmands@mums.ac.ir

Received: November 18, 2013

Accepted: May 7, 2014

ePublished: July 1, 2014

اثر عصاره آبی - الکی سیاه دانه بر ترشح اسید و موکوس معدی در شرایط مهار سیکلواکسیژناز در موش‌های صحرایی

مریم پاسبان MSc

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سعید نیازمند* PhD

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

محمدناصر شافعی PhD

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

محمد سوختانلو PhD

گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

اهداف: در مطالعات مختلف و همچنین در طب سنتی، خواص بسیار زیادی برای سیاه‌دانه، از جمله اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظت‌کننده مخاط معدی گزارش شده است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر عصاره آبی - الکی سیاه‌دانه بر ترشح اسید و موکوس معدی در شرایط مهار سیکلواکسیژناز بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مداخله‌ای با استفاده از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار انجام شد. موش‌های صحرایی به ۵ گروه کنترل مثبت (آب مقطر)، رانیتیدین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره سیاه‌دانه (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. گروه‌ها به مدت ۵ روز به صورت گاواژ تحت تیمار بودند و در روز ششم به منظور مهار سیکلواکسیژناز، ایندومتاسین گاواژ شد و ۶ ساعت بعد میزان ترشح اسید و موکوس مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تفاوتی در میزان ترشح اسید بین گروه‌های دریافت‌کننده رانیتیدین، عصاره و ایندومتاسین مشاهده نشد ولی میزان ترشح موکوس در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین بود.

نتیجه‌گیری: عصاره تخم سیاه‌دانه با افزایش ترشح موکوس می‌تواند از مخاط معدی در برابر آسیب‌های ناشی از مهار سیکلواکسیژناز محافظت کند، ولی قادر به کاهش ترشح اسید افزایش‌یافته توسط ایندومتاسین نیست.

کلیدواژه‌ها: مهار سیکلواکسیژناز؛ سیاه‌دانه؛ موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۸/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۲/۱۷

* نویسنده مسئول: niazmands@mums.ac.ir

به‌طور میانگین از هر ۱۰ نفر، یک نفر از وجود زخم معدی در بعضی اوقات احساس ناراحتی می‌کند. اثرات اقتصادی این بیماری بسیار قابل توجه بوده و فقط در ایالات متحده سالانه بیش از ۱۰ میلیارد دلار برآورد شده است [۳]. زخم معدی، ناشی از اختلال در تعادل بین فاکتورهای دفاعی مخاط معدی نظیر ترشح موکوس و بی‌کربنات و فاکتورهای تهاجمی مانند ترشح اسید معدی و غیره است [۱].

از طرف دیگر، یکی از مشکلات مهم علم پزشکی، خونریزی و ضایعات معدی ناشی از مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) است. این داروها از جمله پرمصرف‌ترین داروهای هستند که برای درمان بیماری‌ها و عوارض مختلف تجویز می‌شوند [۴]. ولی اثرات جانبی آنها بر معده و دستگاه گوارش، عامل اصلی محدودکننده استفاده از این داروها است [۵]. گفته می‌شود اصلی‌ترین علت ایجاد زخم معدی در انسان تخریب شدن سد موکوسی است که در حالت طبیعی از آزردهی و خودهضمی مخاط توسط ترشحات معدی جلوگیری می‌کند. داروهای NSAIDs با مهار کردن ساخت پروستاگلاندین‌ها سبب کاهش ترشح موکوس و بی‌کربنات از دیواره معدی [۶] و در نتیجه، درهم‌شکستن سد موکوسی معدی و آسیب به مخاط معدی می‌شوند. امروزه بیش از ۳۰ میلیون بیمار در سراسر دنیا از داروهای NSAIDs استفاده می‌کنند. این داروها نظیر ایندومتاسین از شایع‌ترین داروهای ایجادکننده زخم معدی در انسان هستند و در بیش از ۲۰٪ افراد تحت درمان با این داروها زخم معدی ایجاد می‌شود [۷].

استفاده از گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌ها، قرن‌ها سابقه دارد [۸]. سیاه‌دانه با نام علمی *Nigella sativa* گیاهی از خانواده آلاله (رانونکولاسه) است که به‌علت فواید بسیار زیاد آن در طب سنتی برای مقاصد درمانی استفاده فراوانی دارد [۹]. تیموکینون (Thymoquinone)، کارواکرول (Carvacrol)، ۴- ترپینکال (4-Terpinol) و تی- آنتول (T-Anethole) از جمله ترکیبات اصلی این گیاه هستند. تیموکینون که از ترکیبات مهم سیاه‌دانه است، فشار خون و ضربان قلب را کاهش می‌دهد و دارای خواص ضدتشنج، آنتی‌اکسیدان و جاروب‌کننده رادیکال‌های آزاد است [۹]. مطالعات صورت گرفته روی سیاه‌دانه نشان داده‌اند که دانه‌های سیاه‌دانه دارای خواص بسیاری از جمله خواص ضدباکتری [۱۰]، مسکن [۱۱]، کاهشنده قند خون [۱۲]، شل‌کننده عضلات صاف [۱۳]، آنتی‌اکسیدان [۱۴]، ضدالتهاب [۱۵]، ضدکرم [۱۶]، آنتی‌هیستامین [۱۷] و ضدفشار خون [۱۸] هستند.

هدف از این مطالعه، بررسی اثر عصاره آبی - الکی سیاه‌دانه بر ترشح اسید و موکوس معدی در شرایط مهار سیکلواکسیژناز بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک بررسی مداخله‌ای است که در سال ۹۲-۱۳۹۱ در دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. برای انجام پژوهش، از ۴۰

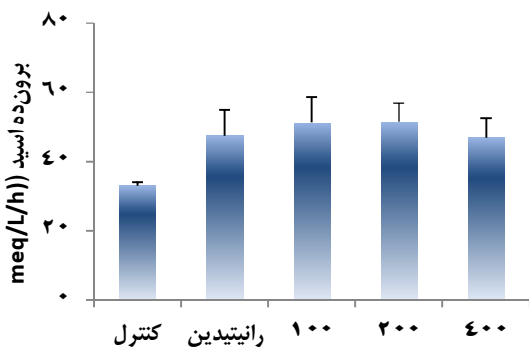
مقدمه

یکی از مسایلی که امروزه در جوامع انسانی نمود چشمگیری دارد و اغلب به‌صورت اختلالاتی مانند زخم معدی و اثنی‌عشر، ورم معدی و سوء هاضمه تظاهر می‌یابد اختلالات گوارشی است [۱]. زخم پتیک نوعی بیماری است که در ۱۵-۱۰٪ افراد جامعه ایجاد می‌شود [۲] و

استفاده از نخ بخیه به مدت یک ساعت مسدود شد. پس از یک ساعت، شیره معده جمع‌آوری و معده خارج شد. شیره معده به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. سپس محلول بالای لوله برداشته شد و به وسیله NaOH ۰/۱ نرمال که در داخل بورت ریخته شده بود تیتراژ شد. نرمالیت اسید از طریق فرمول $N1V1=N2V2$ محاسبه شد. مقدار اسید بر حسب میلی‌اکی‌والان در میلی‌لیتر (mEq/ml) عصاره و مقدار برون‌ده اسید بر حسب میلی‌اکی‌والان در میلی‌لیتر بر ساعت (mEq/ml/h) بیان شدند.

بافت معده پس از خارج شدن از حفره شکمی شست‌وشو داده شد و میزان موکوس مخاط معده مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی میزان موکوس مخاط معده از روش کورنه و همکاران استفاده شد [۱۹]. در این روش ابتدا ۰/۱ گرم از قسمت غده‌ای معده (قسمتی از جسم و پیلور معده) در ۲ میلی‌لیتر محلول آلسین‌بلو ۱٪ به مدت ۲ ساعت قرار گرفت. بعد از این زمان، بافت معده توسط محلول ساکاروز ۰/۲۵ مولار (محتوی محلول ۰/۱۶ مولار از ساکارز در ۰/۰۵ مولار سدیم‌استات) شست‌وشو داده شد. سپس به مدت ۲ ساعت دیگر در ۲/۵ میلی‌لیتر محلول ۰/۵ مولار $MgCl_2$ (pH=۶) قرار گرفت. محلول رنگی به دست آمده با مقدار مساوی از دی‌اتیل‌اتر مخلوط و سانتریفوژ شد (به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۳۶۰۰ دور در دقیقه) و مقدار رنگ موجود در آن با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۹۸ نانومتر خوانده شد. مقدار موکوس بر حسب میلی‌گرم آلسین‌بلو بر گرم بافت (mg Alcian blue/g tissue) تعیین شد.

داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده شد.



نمودار ۱) اثر تجویز خوراکی عصاره تخم سیاه‌دانه (دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و رانیتیدین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بر میزان برون‌ده اسید معده در مقایسه با گروه کنترل

یافته‌ها

برون‌ده اسید در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و دریافت‌کننده رانیتیدین

سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۲۰-۱۸۰ گرم که از حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه شده بودند، استفاده شد. در سراسر دوره آزمایش، موش‌های صحرایی تحت شرایط استاندارد، درجه حرارت مطلوب حدود 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته به صورت جمعی در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی نگهداری شدند. رعایت حقوق حیوانات در پژوهش برای استفاده انسانی از حیوانات آزمایشگاهی مبتنی بر دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود.

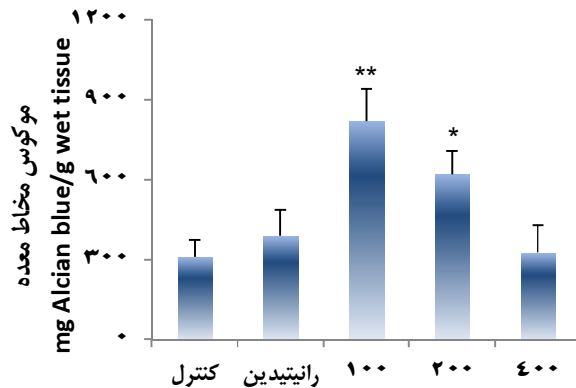
عصاره تخم سیاه‌دانه به صورت آبی-الکلی ۵۰٪ و به روش خیساندن تهیه شد. ابتدا مقداری از تخم‌های سیاه‌دانه وزن و آسیاب شدند و سپس در مقدار کافی الکل اتیلک $50^{\circ}C$ به مدت ۷۲ ساعت و در دمای $40^{\circ}C$ انکوبه شدند. بعد از گذشت ۷۲ ساعت، محلول به دست آمده با استفاده از کاغذ صافی، صاف شد. برای تهیه عصاره خشک، محلول به دست آمده در آون ($40^{\circ}C$) قرار داده شد تا حلال‌ها تبخیر شوند و عصاره خشک به دست آید. در این روش، بازده عصاره به دست آمده ۱۳٪ بود. برای تهیه دوزهای مختلف مورد استفاده در آزمایش (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، عصاره خشک به دست آمده در آب مقطر حل شد.

موش‌های صحرایی مورد استفاده در پژوهش به طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

- گروه کنترل مثبت: دریافت‌کننده آب مقطر به مدت ۵ روز و سپس ایندومتاسین با دوز ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم
- گروه ۱۰۰: دریافت‌کننده عصاره تخم سیاه‌دانه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۵ روز و سپس ایندومتاسین به میزان ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم
- گروه ۲۰۰: دریافت‌کننده عصاره تخم سیاه‌دانه با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۵ روز و سپس ایندومتاسین به میزان ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم
- گروه ۴۰۰: دریافت‌کننده عصاره تخم سیاه‌دانه با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۵ روز و سپس ایندومتاسین به میزان ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم
- گروه رانیتیدین: دریافت‌کننده رانیتیدین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۵ روز و سپس ایندومتاسین به میزان ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم

دوزهای مختلف عصاره تخم سیاه‌دانه روزانه یک‌بار و رانیتیدین روزانه دوبار، به مدت ۵ روز به صورت خوراکی (گاواژ) برای موش‌های صحرایی تجویز شد. سپس در روز ششم، به حیوانات که به مدت ۲۴ ساعت از دریافت غذا محروم بودند، ایندومتاسین گاواژ شد. ۶ ساعت بعد از تجویز ایندومتاسین، حیوانات با استفاده از کتامین (به میزان ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (به میزان ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و قسمت پیلور معده آنها با

(۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد، ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱). میزان ترشح موکوس مخاط معده در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشت (نمودار ۲).



نمودار ۲) اثر تجویز خوراکی عصاره تخم سیاه‌دانه (با غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و رانیتیدین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بر میزان ترشح موکوس مخاط معده در مقایسه با گروه کنترل (* تفاوت با گروه کنترل؛ $p < 0.05$ ؛ ** تفاوت با گروه کنترل؛ $p < 0.01$)

بحث

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، ضد التهاب، ضد درد و ضد تب هستند که خونریزی و ضایعات معده، شایع‌ترین عارضه در طول مصرف این داروها است [۳]. این داروها از طریق مداخله با سنتز پروستاگلاندین‌ها، افزایش ترشح اسید [۲۰] و کاهش ترشح موکوس و بی‌کربنات [۲۱] باعث آسیب مخاط می‌شوند.

یکی از مکانیسم‌های داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در ایجاد زخم معده، کاهش ترشح موکوس و بی‌کربنات است [۲۲]. ترشح موکوس یکی از عوامل دفاعی در برابر آسیب‌های وارده به معده است. افزایش ترشح موکوس با مکانیسم‌های مختلفی شامل کاهش سایش دیواره معده طی پرستالسیس و انقباضات معده، بافری کردن اسید شیره معده و از طریق عمل کردن به‌عنوان سد برای نفوذ یون H^+ ، از ایجاد زخم جلوگیری می‌کند [۲۳]. همچنین موکوس در بازسازی اپیتلیال آسیب‌دیده نقش دارد [۲۴] و با جاروب کردن محصولات اکسیدانت از مخاط محافظت می‌نماید [۲۵]. دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره باعث افزایش معنی‌داری در میزان ترشح موکوس شدند. از آنجایی که پروستاگلاندین‌ها در ترشح موکوس معده نقش دارند، ایندومتاسین که یک داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی است با مهار سیکلواکسیژناز و جلوگیری از بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها ترشح موکوس را که یک فاکتور دفاعی مهم در برابر آسیب دستگاه گوارش است مهار می‌کند و باعث

آسیب به مخاط معده می‌شود [۲۶]. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد احتمالاً عصاره تخم سیاه‌دانه با افزایش ترشح موکوس از مخاط معده در برابر آسیب‌های ناشی از مهار سیکلواکسیژناز محافظت می‌کند.

ترشح اسید به‌عنوان یک فاکتور تهاجمی برای آسیب به مخاط معده شناخته می‌شود. بنابراین ایندومتاسین با افزایش ترشح اسید به معده آسیب می‌رساند [۲۷]. عصاره تخم سیاه‌دانه قادر به کاهش ترشح اسید افزایش‌یافته توسط ایندومتاسین نبود. نتایج مطالعه *in vivo* و همکاران که در آن اثر روغن سیاه‌دانه بر ترشحات معده و زخم معده ناشی از اتانول بررسی شده بود با نتایج مطالعه ما هماهنگی دارد. در آن مطالعه، تجویز روغن سیاه‌دانه به حیوانات سالم باعث تغییر معنی‌داری در میزان اسیدیته آزاد نشده است؛ ولی میزان اسیدیته آزاد در حیواناتی که پیش از القاء زخم معده، روغن سیاه‌دانه دریافت کرده بودند افزایش یافته است [۲۸].

رانیتیدین دارویی است که با مهار انتخابی گیرنده‌های هیستامینی H_2 ، به‌عنوان یک اسیدبلاکر از مخاط معده در مقابل اثرات آسیب‌رسان‌ها محافظت می‌کند [۲۹]. رانیتیدین در کاهش دادن میزان ترشح اسید شکست خورد. لازم به ذکر است که اثرات معکوس این دارو و افزایش شیوع عود زخم طی درمان با این دارو در مطالعه ترزی نشان داده شده است [۳۰]. طی این مطالعه، ترزی و همکاران نشان دادند که استفاده از رانیتیدین در یک گروه از بیماران تأثیری در افزایش pH معده نداشته است. همچنین در این مطالعه نشان داده شده که مهار سنتز پروستاگلاندین توسط ایندومتاسین باعث کاهش اثر رانیتیدین در سرکوب اسید معده می‌شود [۳۰]. بنابراین تقریباً با نتایج این مطالعه همخوانی دارد. شاید بتوان گفت در مدل مهار سیکلواکسیژناز توسط ایندومتاسین در واقع توانایی رانیتیدین برای جبران pH از بین می‌رود؛ زیرا با وجود این که گیرنده‌های H_2 مهار شده‌اند اما ایندومتاسین از مسیرهای دیگری عمل افزایش اسید معده را انجام می‌دهد.

پژوهشگران در انجام این پژوهش با محدودیتی مواجه نبودند. اندازه‌گیری میزان پروستاگلاندین تولیدشده در اثر عصاره تخم سیاه‌دانه در عصاره معده و بررسی بیان آن در بافت معده، بررسی اثر عصاره تخم سیاه‌دانه بر میزان فعالیت پپسین، سوپراکسیددیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتایون، گلوکاتایون پراکسیداز و میلوپراکسیداز و همچنین بررسی اثر عصاره تخم سیاه‌دانه بر بیان پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک در زخم معده برای مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

عصاره تخم سیاه‌دانه با افزایش ترشح موکوس می‌تواند از مخاط معده در برابر آسیب‌های ناشی از مهار سیکلواکسیژناز محافظت کند،

MA. Relaxant effects of different fractions from *Nigella sativa* L. on guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *Indian J Exp Biol*. 2008;46(12):805-10.

14- Farah N, Benghuzzi H, Tucci M, Cason Z. The effects of isolated antioxidants from black seed on the cellular metabolism of A549 cells. *Biomed Sci Instrum*. 2004;41:211-6.

15- Al-Ghamdi MS. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol*. 2001;76(1):45-8.

16- Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S. The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol*. 2002;79(1):1-11.

17- El-Dakhkhny M. Studies on the Egyptian *Nigella sativa* L. IV Some pharmacological properties of seeds active principle in comparison to its dihydro compound and its polymer. *Arzneimittelforschung*. 1965;15(10):1227-9.

18- El-Tahir KE, Ashour M, Al-Harbi MM. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: Elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharm Vasc Sys*. 1993;24(5):1123-31.

19- Come SJ, Morrissy SM, Wood RJ. Proceedings: A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J Physiol* 1974;242(2):116-7.

20- Rao CV, Sairam K, Goel RK. Experimental evaluation of *Bacopa monniera* on rat gastric ulceration and secretion. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000;44(1):35-41.

21- Naito Y, Yoshikawa T. Oxidative stress involvement and gene expression in indomethacin-induced gastropathy. *Redox Rep*. 2006;11(6):243-53.

22- 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.

23- Venables C. Mucus, pepsin, and peptic ulcer. *Gut*. 1986;27(3):233-8.

24- Wallace J, Whittle BJ. Role of mucus in the repair of gastric epithelial damage in the rat. Inhibition of epithelial recovery by mucolytic agents. *Gastroenterology*. 1986;91(3):603-11.

25- Cross C, Halliwell B, Allen A. Antioxidant protection: A function of tracheobronchial and gastrointestinal mucus. *Lancet*. 1984;323(8390):1328-30.

26- Bandyopadhyay SK, Pakrashi SC, Pakrashi A. The role of antioxidant activity of *Phyllanthus emblica* fruits on prevention from indomethacin induced gastric ulcer. *J Ethnopharmacol*. 2000;70(2):171-6.

27- Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Agents used for the control of gastric acidity and treatment of peptic ulcer and gastroesophageal reflux diseases. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

28- El-Dakhkhny M, Barakat M, El-Halim M, Aly SM. Effects of *Nigella sativa* oil gastric secretion and ethanol-induced ulcer in rats. *J Ethnopharmacol*. 2000;72(1):299-304.

29- Arroyo M-T, Lanás A, Sáinz R. Prevention and healing of experimental indomethacin-induced gastric lesions: Effects of ebrotidine, omeprazole and ranitidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(3):313-8.

30- Terzi Coelho CB, Dragosavac D, Coelho Neto JS, Montes CG, Guerrazzi F, Andreollo NA. Ranitidine is unable to maintain gastric ulcer pH levels above 4 in septic patients. *J Crit Care*. 2009;24(4):627.e7-627.e13.

ولی قادر به کاهش ترشح اسید افزایش یافته توسط ایندومتاسین نیست.

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

تأییدیه اخلاقی: از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد اخذ شده است.

تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع مالی: این مقاله بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم مریم پاسبان است و از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد برخوردار بوده است.

منابع

1- Goel RK, Bhattacharya SK. Gastrointestinal mucosal defence and mucosal protective agents. *Indian J Exp Biol*. 1991;29(8):701-14.

2- Koda-Kimble AN, Allredge BK. *Applied therapeutics: The clinical use of drugs*. 10th ed. Baltimore: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 1978.

3- Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: Ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharm Ther*. 2008;27(6):465-72.

4- Chan FK. *Helicobacter pylori*, NSAIDs and gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(1):1-3.

5- Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(5):33-55.

6- Barrett KE BS, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganongs review of medical physiology*. 24th ed. New York: Mc Graw Hill; 2010.

7- 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(6):732-7.

8- Mir Heydar H. *Plant references: Use of plants in prevention and treatment of diseases*. Tehran: Farhang-e-Eslami; 2003. [Persian]

9- Hadjzadeh MAR, Mohammadian N, Rahmani Z, Rassouli FB. Effect of thymoquinone on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J*. 2008;5(3):149-55.

10- Hannan A, Saleem S, Chaudhary S, Barkaat M, Arshad MU. Anti bacterial activity of *Nigella sativa* against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(3):72-4.

11- Al-Naggat TB, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Villar AM. Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. extracts. *J Ethnopharmacol*. 2003;88(1):63-8.

12- Al-Hader A, Aqel M, Hasan Z. Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa*. *Int J Pharm*. 1993;31(2):96-100.

13- Boskabady MH, Keyhanmanesh R, Ebrahimi Saadatloo