

Original Article

Effect of Oral Administration of Silymarin on Healing Full-thickness Gastric Wound in Rats

Anahita Pirtaj Hamedani¹ , Mehdi Behfar^{1*} , Aliasghar Tehrani² 

¹ Department of Surgery and Diagnostic Imaging, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

² Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

***Corresponding Author:**
Mehdi Behfar; Department of Surgery and Diagnostic Imaging, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

Email:
m.behfar@urmia.ac.ir,
m.behfar@gmail.com

Received: 27 Jul, 2020
Accepted: 07 Oct, 2020

Abstract

Background and Objectives: Gastrotomy can be accompanied by serious postoperative complications. In this regard, the present study aimed to evaluate the effects of oral administration of silymarin on the histopathological and biomechanical characteristics of the gastric wall after experimental gastrotomy in rats.

Methods: Full-thickness incision on the gastric wall and then suturing were conducted on 36 male Wistar rats. In the negative control group, 2 ml of normal saline was orally administered once a day (for 5 days). Moreover, omeprazole (3.6 mg/kg) and silymarin (50 mg/kg) in the positive control and treatment groups were administered in a similar manner, respectively. Euthanasia and sampling were performed on the 6th day. The data were analyzed using one-way analysis of variance and Kruskal-Wallis test.

Results: Histopathological findings demonstrated a significant increase in the maturation of fibroblasts, deposition and arrangement of collagen, angiogenesis, and formation of epithelial layer in the silymarin treatment group, compared to the two control groups. According to the results, the infiltration of inflammatory cells significantly reduced in the omeprazole and silymarin treatment groups in comparison to that reported for the negative control group. The levels of maximum strength, yield strength, stress, and energy absorption were higher in the silymarin-treated group, compared to those reported for other groups.

Conclusion: The obtained results of the present study showed that the oral administration of silymarin improved the tissue indicators of wound healing and its biomechanical features in the experimental model of the full-thickness gastric wound in rats. Based on the results, it is recommended to administer silymarin following gastrotomy.

Keywords: Omeprazole; Silymarin; Stomach; Tensile strength; Wound healing.

DOI: 10.29252/qums.14.8.10

تأثیر تجویز خوراکی سیلیمارین بر التیام زخم تمام ضخامت معده در رت

آناهیتا پیرتاج همدانی^۱ , مهدی بهفر^{۱*} , علی اصغر تهرانی^۲ 

چکیده

زمینه و هدف: جراحی گاستروتومی می‌تواند با بروز عوارض جدی پس از عمل همراه باشد. در این راستا، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات تجویز خوراکی سیلیمارین بر ویژگی‌های هیستوپاتولوژی و بیومکانیکی دیواره معده در پی جراحی گاستروتومی تجربی در رت انجام شد. **روش بررسی:** برش تمام ضخامت دیواره معده و متعاقباً بخیه آن در ۳۶ سر رت نر ویستار انجام شد. برای گروه شاهد منفی، روزانه یک بار ۲ میلی‌لیتر نرمال سالین به صورت خوراکی (به مدت پنج روز) تجویز گردید. برای گروه شاهد مثبت نیز اومپرازول (۳/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و برای گروه درمان سیلیمارین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به همان شیوه تجویز شد. در روز ششم، آسان‌کشی و نمونه‌برداری صورت گرفت. بررسی آماری داده‌ها با استفاده از روش آنوای یک‌طرفه و Kruskal-Wallis انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌های هیستوپاتولوژیکی نشان دادند که افزایش معناداری از نظر بلوغ فیبروبلاست‌ها، تجمع و آرایش رشته‌های کلاژن، میزان رگ‌زایی و تشکیل لایه اپیتلیال در گروه درمان با سیلیمارین نسبت به دو گروه دیگر وجود دارد. بر مبنای نتایج، نفوذ سلول‌های التهابی به طور معناداری در گروه‌های درمان‌شده با اومپرازول و سیلیمارین در مقایسه با گروه شاهد منفی کمتر بود. حداکثر نیرو، نیروی تسلیم، نیرو، تنش و جذب انرژی در گروه درمان با سیلیمارین در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که تجویز خوراکی سیلیمارین منجر به بهبود شاخص‌های التیام زخم و پارامترهای بیومکانیکی آن در مدل تجربی زخم تمام ضخامت معده رت گردید. براساس نتایج می‌توان مصرف سیلیمارین در پی جراحی گاستروتومی را توصیه نمود. **کلیدواژه‌ها:** التیام زخم؛ اومپرازول؛ سیلیمارین؛ معده؛ نیروی کشش.

^۱ گروه جراحی و تصویربرداری تشخیصی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

^۲ گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

مهدی بهفر؛ گروه جراحی و تصویربرداری تشخیصی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

m.behfar@urmia.ac.ir,
m.behfar@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۰۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۱۶

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Pirtaj Hamedani A, Behfar M, Tehrani A. Effect of Oral Administration of Silymarin on Healing Full-thickness Gastric Wound in Rats. Qom Univ Med Sci J 2020;14(8):10-20. [Full Text in Persian]

مقدمه

جراحی گاستروتومی معمولاً در شرایط عدم دسترسی به ابزار اندوسکوپ با هدف خارج نمودن اجسام خارجی از داخل معده و انتهای مری و انجام نمونه برداری در موارد مشکوک به نوپلازی و عفونت قارچی انجام می شود (۱). اگرچه خون رسانی قوی دیواره معده می تواند منجر به التیام بهینه زخم دیواره معده گردد؛ اما مجاورت دائم زخم با اسید معده و وجود حرکات دیواره معده می توانند از دلایل گسیختگی زخم گاستروتومی باشند که بیشتر طی سه تا پنج روز پس از جراحی اتفاق می افتد (۲). گسیختگی زخم با میزان شیوع ۳ تا ۲۰ درصد، اصلی ترین عامل مرگ و میر پس از جراحی دستگاه گوارش می باشد (۳). یکی از عوارض دیگر که ایجاد چسبندگی به سایر احشا به ویژه روده ها است می تواند منجر به انسداد گردد (۴). از سوی دیگر، عارضه نشت محتویات گوارشی با شیوع ۶ تا ۱۴ درصد می تواند منجر به پریتونیت شیمیایی، عفونت منتشر و گاهی مرگ گردد (۵).

باید خاطرنشان ساخت که تجمع مواد غذایی پس از اخذ غذا منجر به اتساع معده و تغییر حجم شدید آن می شود. از سوی دیگر له کردن، آمیختن مواد غذایی اسیدی و در نهایت تخلیه محتویات گوارشی از معده و هدایت آن ها به سمت روده ها نیازمند ایجاد انقباضات قدرتمند در دیواره معده می باشد؛ از این رو دیواره معده می بایست پس از التیام، تحمل نیروهای کششی را داشته باشد تا در حین فعالیت دچار آسیب و گسیختگی نگردد (۶،۷).

برای جلوگیری از بروز این عوارض، تجویز داروهای مهارکننده پمپ پروتون از جمله اومپرازول برای کاهش ترشح اسید معده توصیه می شود (۸). اگرچه تصور بر این بود که این داروها یکی از ایمن ترین داروهای مربوط به دستگاه گوارش می باشند؛ اما اخیراً نگرانی هایی در زمینه عوارض جانبی این داروها به وجود آمده است. کم خونی ناشی از فقر آهن و کاهش دانسیته استخوان ها ناشی از اختلال در جذب کلسیم در پی سوء استفاده طولانی مدت از داروهای مهارکننده پمپ پروتون می باشد (۹،۱۰).

خار مریم (*Silybum marianum*) یکی از گیاهان دارویی است که حاوی موادی به نام فلاونوئیدها از جمله سلیمارین می باشد

که واجد خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانتی و ترمیمی است (۱۱،۱۲). در برخی از مطالعات صورت گرفته، افزایش پرولیفراسیون فیبروبلاست ها، سنتز کلاژن، رگ زایی و بهبود ویژگی های بیومکانیکی از جمله اثرات ناشی از تجویز موضعی سلیمارین بر التیام زخم پوستی رت گزارش شده است (۱۳،۱۴). اثرات مهار سلیمارین بر پیشگیری از بروز زخم های پپتیک معده ناشی از ایسکمی تجربی در معده و همچنین استرس سرمایی در رت نیز به اثبات رسیده است (۱۵). در پژوهشی دیگر، سلیمارین موجب کاهش اندازه زخم های مخاطی ایجاد شده با اتانول و آسپیرین گردید (۱۶).

با توجه به اثرات متعدد سلیمارین، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیرات تجویز خوراکی این ماده و مقایسه اثرات آن با اومپرازول بر ویژگی های هیستوپاتولوژی و بیومکانیکی دیواره معده در پی جراحی گاستروتومی در رت پایه ریزی شده است.

روش بررسی

مطالعه حاضر در ارتباط با ۳۶ سر رت نژاد ویستار با سن تقریباً یکسان و با وزن تقریبی 200 ± 20 گرم انجام شد. رت ها به صورت دوتایی در قفس های پلاستیکی تحت شرایط نوردهی طبیعی در اتاقی با دمای 25 ± 3 درجه سانتی گراد نگهداری شدند. در طول فرایند مطالعه، رت ها به صورت آزاد به آب دسترسی داشتند و روزانه دو مرتبه با غذای پلت تغذیه می شدند. شایان ذکر است که تمامی مراحل این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه رسیده (No. IR-UU-AEC-1430) و با رعایت موازین اخلاق در پژوهش علوم زیستی انجام شده است. رت ها به طور تصادفی به سه گروه ۱۲ تایی (شاهد منفی، شاهد مثبت و درمان) تقسیم گردیدند. در تمامی رت ها بیهوشی عمومی با تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) ایجاد شد. پس از آماده سازی برای جراحی، با رهیافت خط میانی، پوست و خط سفید بریده شد. سپس دو بخیه نگهدارنده از جنس نخ کات گوت ۳-۰ روی دیواره معده قرار داده شد. در ادامه با استفاده از اسکالپل، برش طولی تمام ضخامت (۱ سانتی متر) در فضای بین خم بزرگ و کوچک معده ایجاد شد. سپس لبه های برش با

هیستوپاتولوژیکی داخل محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. به منظور آزمون کشش، نمونه‌های با ابعاد مشابه داخل گاز استریل که آغشته به محلول نرمال سالین بود قرار گرفتند.

مقاطع بافتی پس از قالب‌گیری با استفاده از پارافین، تحت رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اؤزین و تری کروم ماسون قرار گرفتند. در ادامه توسط میکروسکوپ نوری، میزان نفوذ سلول‌های التهابی، میزان سازمان یافتن رشته‌های کلاژن، میزان رگ‌زایی در بافت جوانه‌ای و میزان بلوغ فیبروبلاست‌ها مورد بررسی قرار گرفت و با استفاده از مدل Abramov نمره‌گذاری شد (جدول ۱). برای ارزیابی هر پارامتر به صورت جداگانه، مقاطع بافتی نمونه‌ها در ۱۰ بخش بررسی و نمره‌گذاری گردیدند (۱۸).

به منظور ارزیابی بیومکانیکی نمونه‌ها از دستگاه کشش طولی (UK، TA.XT Express، Stable Micro Systems Ltd، Surrey) با کمک لود سل ۳۰ کیلوگرمی با سرعت کشش ۳۰ میلی‌متر در دقیقه انجام شد و پارامترهایی از جمله حداکثر نیرو، نیروی تسلیم، تنش و انرژی جذب‌شده دیواره معده التیام‌یافته اندازه‌گیری گردید. دستگاه مورد استفاده برای آنالیز داده‌های حاصل از آزمون کشش به یک رایانه متصل بود و همزمان با انجام این آزمون با استفاده از نرم‌افزار Exponent (UK، Surrey، Stable Micro Systems Ltd، Version 5.1.1.0)، منحنی نیرو-تغییر زمان رسم گردید.

داده‌های حاصل از ارزیابی‌های مختلف در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری Minitab مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای ارزیابی داده‌های کمی حاصل از ارزیابی بیومکانیک از دو آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و تعقیبی Tukey استفاده شد. برای تعیین اختلاف آماری داده‌های کیفی حاصل از ارزیابی کالبدگشایی و هیستوپاتولوژیک نیز آزمون‌های Kruskal-Wallis

استفاده از نخ بخیه دکسون (Dexon) سایز ۴-۰ با دو ردیف الگوی بخیه داخل برنده شامل: کوشینگ و لمبرت بخیه گردید. پس از شستشوی محوطه بطنی با استفاده از سرم فیزیولوژی، لبه‌های برش خط سفید با الگوی ساده سراسری توسط نخ بخیه دکسون سایز ۳-۰ و پوست با استفاده از نخ بخیه سیلک ۳-۰ با الگوی ساده سراسری بخیه شد.

متعاقب برگشت از بیهوشی، برای گروه شاهد منفی (کنترل منفی) ۲ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی، برای گروه شاهد مثبت (کنترل مثبت) ۳/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم اومپرازول (Slovenia، KRKA، Novo Mesto) و برای گروه درمان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سلیمارین (Sigma-Aldrich، Saint Louis، USA) به صورت سوسپانسیون در ۲ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی تجویز گردید. طول دوره درمان برای تمامی رت‌ها پنج روز متوالی بود.

در روز ششم رت‌ها با استفاده از تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) آسان‌کشی شدند. حفره بطنی از رهیافت قبلی‌ها باز گردید. ابتدا میزان چسبندگی داخل حفره بطنی، وجود آبسه ماکروسکوپی و پریتونیت بر مبنای مدل Ersoy مورد بررسی قرار گرفت. بر این اساس در صورت چسبندگی بسیار سطحی و ضعیف نمره ۱، چسبندگی موضعی مشخص نمره ۲، چسبندگی‌های چندگانه و قوی نمره ۳ و چسبندگی شدید به دیواره حفره بطنی نمره ۴ در نظر گرفته شد. به عدم وجود چسبندگی نیز نمره‌ای تعلق نمی‌گرفت (۱۷). سپس معده به طور کامل از طریق ایجاد برش‌هایی در قسمت کاردیا و پیلور برداشته شد. از هر گروه شش نمونه با استفاده از آزمون کشش و شش نمونه دیگر از نظر آسیب‌شناسی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در ادامه، نواری به عرض ۱ و طول ۲ سانتی‌متر از دیواره معده که در بر گیرنده محل بخیه بود برداشته شد و برای ارزیابی

جدول شماره ۱: روش نمره‌گذاری شاخص‌های التیام بافت با استفاده از روش Abramov (۱۸)

نمره	نفوذ سلول‌های التهابی	آرایش کلاژن	تعداد عروق	بلوغ فیبروبلاست	تشکیل بافت اپیتلیال
۰	وجود ندارد	تشکیل نشده	۰	نا بالغ	تشکیل نشده
۰-۱	کم	بسیار کم	۱-۵	بلوغ کم	کم
۱-۲	متوسط	متوسط	۶-۱۰	بلوغ متوسط	تشکیل بافت به هم ریخته
۲-۳	زیاد	فراوان	بیشتر از ۱۰	کاملاً بالغ	تشکیل کامل بافت

و Mann-Whitney مورد استفاده قرار گرفتند. در تمام آنالیزها مقدار ($P < 0.05$) به عنوان سطح اختلاف آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در هیچ کدام از گروه‌ها، آبسه ماکروسکوپی در محل التیام معده مشاهده نشد. در یک نمونه از گروه شاهد منفی، پریتونیت وجود داشت که با نشت محتویات گوارشی از محل بخیه دیواره معده، افزایش حجم مایع صفاقی و کدورت آن همراه بود (شکل ۱). نتایج رتبه‌بندی مشاهدات کالبدگشایی و آسیب‌شناسی در جدول ۲ نشان داده شده است. ارزیابی آماری نمره‌دهی به میزان چسبندگی نشان داد که اختلاف آماری معناداری بین سه گروه مورد مطالعه وجود ندارد ($P > 0.05$). بر مبنای نتایج، چادرینه بزرگ و قسمت‌هایی از کبد بیشتر دچار چسبندگی شده بودند که تقریباً به راحتی و دستکاری جزئی آزاد می‌شدند. میزان نفوذ سلول‌های التهابی در گروه شاهد منفی بیشتر از گروه شاهد مثبت و درمان بود ($P < 0.05$). از نظر آماری اختلاف بین دو گروه شاهد مثبت و درمان معنادار نبود ($P > 0.05$). در این مطالعه

بیشترین میزان رگ‌زایی در گروه درمان با سلیمارین مشاهده شد که اختلاف معناداری با سایر گروه‌ها داشت ($P < 0.05$) (شکل ۲). اگرچه میزان رگ‌زایی در گروه شاهد مثبت نسبت به گروه شاهد منفی بیشتر بود؛ اما این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($P > 0.05$). (شکل ۲). در رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون نیز میزان تشکیل و سازمان‌یابی رشته‌های کلاژن در گروه درمان به طور چشمگیری افزایش یافته بود (شکل ۲) و بین این گروه با گروه شاهد منفی و شاهد مثبت تفاوت معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$). همچنین بین گروه‌های شاهد منفی و شاهد مثبت تفاوت معناداری وجود داشت ($P < 0.05$). در گروه درمان، تعداد فیبروبلاست‌های بالغ به طور معناداری بیشتر از دو گروه شاهد منفی و شاهد مثبت بود ($P < 0.05$). در این دو گروه بیشتر فیبروبلاست‌های نابالغ به صورت پراکنده مشاهده شدند. باید خاطرنشان ساخت که بین گروه‌های شاهد منفی و شاهد مثبت تفاوت معناداری از نظر تعداد فیبروبلاست‌های بالغ مشاهده نگردید ($P > 0.05$). مشاهدات میکروسکوپی نیز نشان دادند که تفاوت معناداری بین گروه درمان و سایر گروه‌ها از نظر تشکیل بافت اپیتلیال وجود دارد ($P < 0.05$). این در حالی است که بین

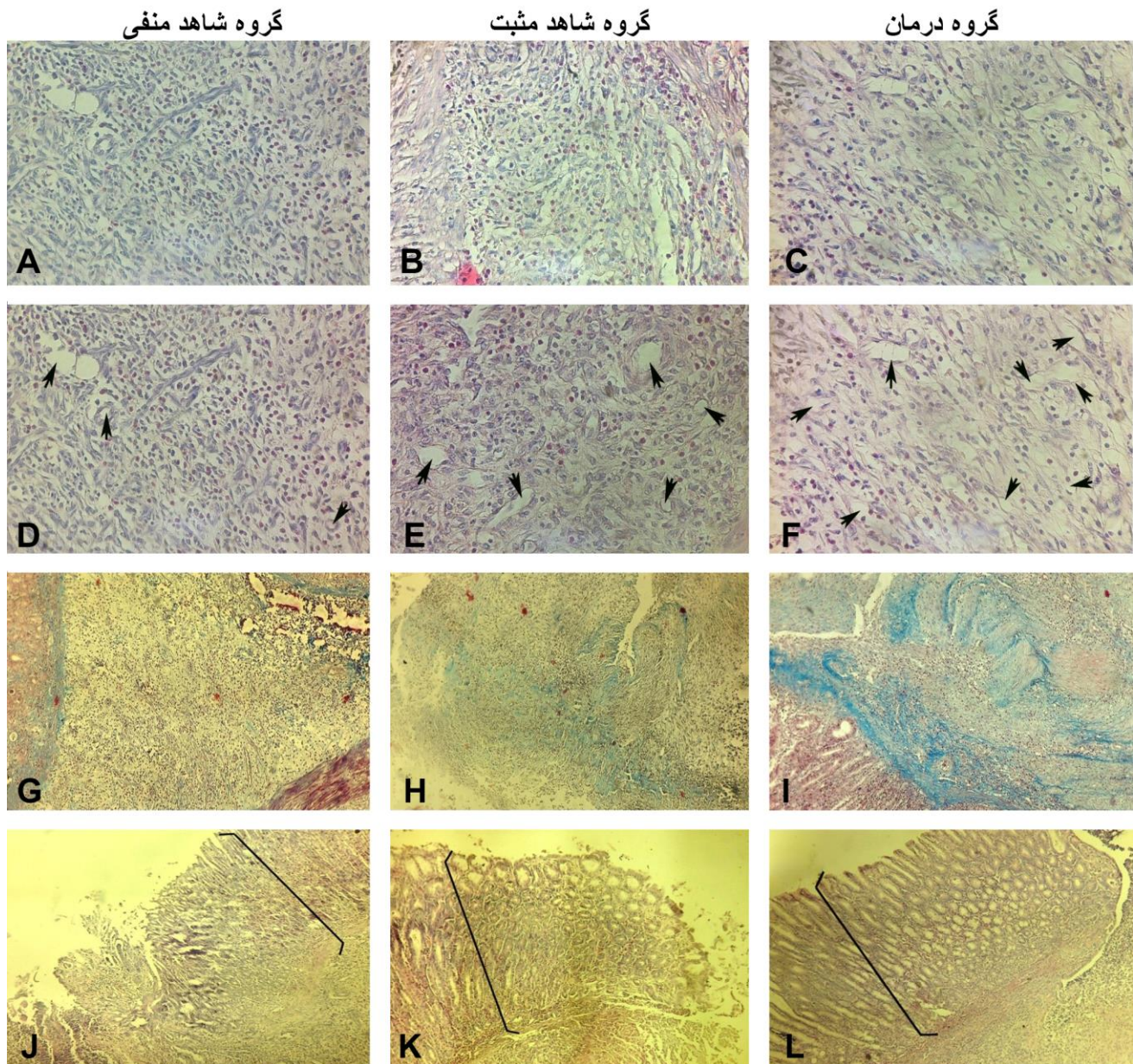


شکل شماره ۱: پیکان قرمز= نشت محتویات گوارشی از معده و نشانه‌های پریتونیت در گروه شاهد منفی (A)؛ پیکان سفید= چسبندگی جزئی بین چادرینه و کبد در گروه شاهد مثبت تحت درمان با اومپرازول (B) و گروه درمان‌شده با سلیمارین (C)

جدول شماره ۲: میانگین $\pm$ انحراف معیار رتبه‌های مربوط به یافته‌های کالبدگشایی و آسیب‌شناسی پس از جراحی گاستروتومی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	چسبندگی	التهاب	رگ‌زایی	تجمع کلاژن	بلوغ فیبروبلاست‌ها	تشکیل اپیتلیوم
شاهد منفی	$1/60 \pm 0/54^a$	$2/14 \pm 0/28^a$	$1/90 \pm 0/41^a$	$0/06 \pm 0/03^a$	$0/88 \pm 0/12^a$	$1/40 \pm 0/41^a$
شاهد مثبت	$1/40 \pm 0/89^a$	$1/51 \pm 0/53^b$	$2/30 \pm 0/27^a$	$0/09 \pm 0/03^b$	$1/00 \pm 0/15^a$	$1/30 \pm 0/44^a$
درمان	$1/22 \pm 0/82^a$	$1/13 \pm 0/29^b$	$3/0 \pm 0/0^b$	$0/17 \pm 0/05^c$	$1/78 \pm 0/28^b$	$2/20 \pm 0/44^b$

^{abc} حروف انگلیسی غیر مشابه در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف آماری معنادار بین گروه‌ها می‌باشد ($P < 0.05$).



شکل شماره ۲: A و B و C انتشار سلول‌های التهابی در محل التیام دیواره معده را نشان می‌دهد که در گروه شاهد منفی به طور معناداری بیشتر از دو گروه دیگر بود ($P < 0.05$) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین، بزرگنمایی ۴۰۰؛ D، E و F میزان رگ‌زایی را نشان می‌دهد و پیکان‌های مشکی به مقاطع عروقی اشاره می‌کنند که بیشترین میزان رگ‌زایی مربوط به گروه درمان می‌باشد ($P < 0.05$) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین، بزرگنمایی ۴۰۰؛ G، H و I تجمع رشته‌های کلاژن در بافت جوانه‌ای در محل التیام دیواره معده را نشان می‌دهد که رنگ آبی نمایانگر تجمع کلاژن می‌باشد. بیشترین میزان کلاژن در گروه درمان مشاهده می‌شود ($P < 0.05$). در این گروه، دستجات متراکم از رشته‌های کلاژن به صورت نمایان مشاهده شدند؛ در حالی که در سایر گروه‌ها تجمع و آرایش منظمی از رشته‌های کلاژن وجود نداشت (رنگ آمیزی تری کروم ماسون، بزرگنمایی ۱۰۰؛ J، K و L میزان ترمیم بافت اپیتلیال را نشان می‌دهد. کادر درج شده روی تصاویر نشان‌دهنده ضخامت لایه اپیتلیال می‌باشد. تشکیل و ترمیم اپیتلیال در گروه درمان نسبت به سایر گروه‌ها دارای پیشرفت چشمگیری بود و تفاوت معناداری داشت ($P < 0.05$) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین، بزرگنمایی ۱۰۰)

گروه درمان با سلیمارین در مقایسه با دو گروه شاهد معنادار بود ($P < 0.05$). نتایج نشان دادند که تجویز اومپرازول، تغییری را در ویژگی‌های بیومکانیکی دیواره معده در حال التیام در مقایسه با گروه شاهد منفی ایجاد نکرده است ($P > 0.05$) (جدول ۳).

گروه شاهد منفی و شاهد مثبت تفاوت آماری معناداری مشاهده نگردید (شکل ۲) ($P > 0.05$).

براساس نتایج آزمون کشش، افزایش ویژگی‌های بیومکانیکی شامل: حداکثر نیرو، نیروی تسلیم، تنش و انرژی جذب شده در

جدول شماره ۳: نتایج آزمون کشتش دیواره معده پس از جراحی گاستروتومی در گروه‌های مورد مطالعه داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

گروه	حداکثر نیرو (نیوتن)	نیروی تسلیم (نیوتن)	تنش (نیوتن بر میلی‌متر مربع)	انرژی جذب‌شده (ژول)
شاهد منفی	$1/03 \pm 0/33$	$0/86 \pm 0/36$	$0/06 \pm 0/03$	$0/08 \pm 0/03$
شاهد مثبت	$1/33 \pm 0/28$	$1/15 \pm 0/32$	$0/09 \pm 0/03$	$0/29 \pm 0/03$
درمان	$2/60 \pm 0/18^*$	$2/41 \pm 0/17^*$	$0/17 \pm 0/05^*$	$1/12 \pm 0/41^*$

* نشان‌دهنده اختلاف آماری معنادار بین داده‌ها در هر ستون می‌باشد ($P < 0/05$).

بحث

اگرچه خون‌رسانی فراوان دیواره معده می‌تواند عامل مساعدت‌کننده التیام و ترمیم مطلوب محل جراحی آن باشد؛ اما مجاورت دائم موضع التیام با اسید معده، وجود حرکات در دیواره معده و آلودگی با محتویات گوارشی می‌تواند از دلایل گسیختگی زخم گاستروتومی باشند. از آنجایی که درمان‌های دارویی معمول پس از این نوع جراحی معده با بروز عوارض جانبی متعددی همراه می‌باشند، مطالعه حاضر با تکیه بر خواص ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و التیامی سلیمارین بر التیام زخم گاستروتومی در مدل حیوانی رت پایه‌ریزی شد.

یکی از دلایل عدم التیام، طولانی شدن دوره التهاب می‌باشد (۱۹). با توجه به اینکه مصرف داروهای ضد التهاب استروئیدی و غیر استروئیدی نیز خود می‌تواند باعث بروز زخم‌های مخاطی در معده شوند، لذا تجویز آن‌ها متعاقب جراحی‌های معده می‌تواند مخاطره‌آمیز باشد (۲۰، ۲۱). پیش از این بروز اثرات ضد التهابی سلیمارین در بافت‌های مختلف به اثبات رسیده است (۲۲). در این راستا، شریفی و همکاران نشان داده‌اند که تیمار فیبروبلاست‌ها با سلیمارین باعث افزایش زنده‌مانی آن‌ها در محیط کشت گشته و از رونویسی ژن لیپوآکسیژناز ممانعت به عمل می‌آورد. این پژوهشگران در مطالعه خود به اثرات آنتی‌اکسیدانی و افزایش توان پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد نیز اشاره نموده‌اند (۲۳).

نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که سلیمارین به طور معناداری باعث کاهش نفوذ سلول‌های التهابی در موضع التیام دیواره معده در مقایسه با گروه شاهد منفی شده است. این در حالی می‌باشد که در مقایسه با گروه شاهد مثبت (درمان با اومپرازول)، اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد. این یافته می‌تواند با اثر ضد التهابی اومپرازول در ارتباط باشد (۲۴). پژوهشگران بر این باور هستند که

این اثر داروهای مهارکننده پمپ پروتون، مستقل از اثر ضد اسیدی آن‌ها بوده و تأثیر این داروها از طریق کاهش دادن رونویسی و ترجمه ژن مربوط به واسطه‌های التهابی شامل اینترلوکین‌ها، TNF α و NF- κ B می‌باشد (۲۵). جلوگیری از مهاجرت نوتروفیل‌ها، کاهش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی و پاک‌سازی مستقیم گونه‌های فعال اکسیژن از دیگر مکانیسم‌های معرفی شده برای بروز اثر ضد التهابی این دسته از داروها می‌باشند (۲۶).

با سپری شدن مرحله التهاب در روند طبیعی التیام زخم، مرحله تکثیر فیبروبلاست‌ها و متعاقب آن تولید و ترشح کلاژن از فیبروبلاست‌های بالغ فرا می‌رسد. در این مطالعه نشان داده شد که تجویز سلیمارین می‌تواند بلوغ فیبروبلاست‌ها را در مقایسه با گروه‌های شاهد افزایش دهد و زمینه را برای التیام سریع‌تر فراهم آورد. بررسی‌های هیستوپاتولوژی نیز نشان دادند که آرایش میزان تجمع کلاژن در گروه درمان با سلیمارین به طور معناداری بیشتر از دو گروه دیگر بوده است. اشکالی اصفهانی و همکاران نیز به نتایج مشابهی در مورد تأثیر سلیمارین بر التیام زخم تجربی پوست دست یافتند (۱۴). افزایش محتوای کلاژن، کاهش التهاب، افزایش تعداد فیبروسیت‌ها، افزایش آرایش و بلوغ رشته‌های کلاژن در بافت جوانه‌ای و افزایش قدرت کششی پوست التیام‌یافته نتایجی بودند که عریان و همکاران در پی تجویز موضعی سلیمارین به منظور التیام زخم برداشتی پوست در رت گزارش نمودند (۱۳).

یکی از جنبه‌های مهم التیام مطلوب بافت، پیدایش عروق خونی جدید در بافت جوانه‌ای است؛ زیرا در این صورت امکان رساندن اکسیژن و مواد غذایی و نیز انتقال متابولیت‌های زائد از موضع التیام فراهم می‌گردد (۲۷). اگرچه در این مطالعه بررسی‌های هیستوپاتولوژی بیانگر بیشترین میزان رگ‌زایی در گروه درمان با

ردیف الگوی بخیه داخل برنده در این مطالعه، تأثیر عمده‌ای بر میزان نشت در هر سه گروه داشته است.

از آنجایی که انقباضات دیواره معده در مقایسه با سایر قسمت‌های دستگاه گوارش بسیار قوی‌تر صورت می‌گیرد؛ بنابراین معده بیشتر دستخوش تغییرات در ابعاد می‌گردد (۳۳)؛ بنابراین ارزیابی ویژگی‌های بیومکانیکی آن برای بررسی تأثیر هرگونه مداخله بسیار حائز اهمیت می‌باشد. ایجاد انقباضات شدید عضلانی در دیواره معده جهت له نمودن و آمیختن محتویات گوارشی با اسید معده از جمله عملکردهای اصلی معده می‌باشد (۶،۷)؛ از این رو دیواره آن باید به اندازه کافی در مقابل نیروهای کششی مقاومت داشته باشد تا دچار گسیختگی نگردد. براساس یافته‌های حاصل از ارزیابی بیومکانیک مطالعه حاضر، قدرت کششی موضع التیام در گروه درمان با سلیمارین، افزایش معناداری نسبت به گروه‌های دیگر داشته است. افزایش قدرت کششی در بافت، رابطه مستقیمی با میزان کلاژن تجمع‌یافته در بافت جوانه‌ای و آرایش این رشته‌ها دارد که این مهم با یافته‌های هیستوپاتولوژیکی مطالعه حاضر همخوانی دارد. در صورت پایین بودن میزان تحمل نیرو در نقطه تسلیم، بافت تحت تأثیر نیروهای قوی‌تر، رفتار پلاستیکی از خود نشان داده و دچار پارگی و گسیختگی می‌شود. برای تحمل نیروهای کششی بالا و بدون احتمال آسیب دیدگی، بافت التیام‌یافته باید ظرفیت جذب انرژی بالایی داشته باشد. در غیر این صورت در مرحله آزادسازی انرژی که از توان بافت خارج می‌باشد، احتمال بروز جراحات مجدد و پارگی افزایش می‌یابد. نتایج ارزیابی مکانیکی این مطالعه نشان دادند که میزان انرژی جذب‌شده در گروه درمان در مقایسه با گروه‌های شاهد به شکل معناداری افزایش یافته بود. پژوهشگران معتقد هستند که افزایش میزان تنش (استرس) در ارزیابی بیومکانیکی نشان‌دهنده بهبود وضعیت ماده زمینه‌ای و ویژگی‌های بیوشیمیایی یعنی تشکیل رشته‌های مستحکم کلاژن می‌باشد (۳۴). افزایش میزان تولید و آرایش رشته‌های کلاژن (براساس یافته‌های هیستوپاتولوژیکی) در این مطالعه را می‌توان عامل افزایش معنادار استرس در گروه درمان در نظر گرفت.

در رابطه با تأثیر سلیمارین بر التیام زخم مخاطی معده مطالعات زیادی انجام شده است که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به پژوهش

سلیمارین بودند؛ اما پیش‌تر اثرات ضد رگ‌زایی سلیمارین در بافت‌های توموری مختلف گزارش شده است. در این رابطه، Kren و Walterova معتقد هستند که سلیمارین باعث آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال عروق و توقف رگ‌زایی می‌شود (۲۸). Jiang و همکاران نیز بر این باور می‌باشند که سلیمارین از طریق کاهش میزان ترشح فاکتور رشد اندوتلیالی موجب جلوگیری از رگ‌زایی در بافت‌های توموری می‌گردد (۲۹). در مقابل، اشکانی اصفهانی و همکاران در پی مطالعه اثر سلیمارین بر التیام زخم تجربی پوست شاهد افزایش میزان رگ‌زایی در بافت جوانه‌ای بودند که این مهم با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (۱۴). مطالعه برون زیستی جدیدی در این زمینه نشان داده است که تیمار سلول‌های اندوتلیال عروق با سلیمارین می‌تواند باعث افزایش مهاجرت‌پذیری این سلول‌ها و در پی آن افزایش میزان رگ‌زایی گردد (۳۰). به نظر می‌رسد که ماهیت متفاوت سیگنال‌های موضع التیام زخم با بافت توموری باعث عملکرد دوگانه سلیمارین بر رگ‌زایی می‌شود.

لایه اپیتلیال معده که مسئول ترشح مخاط است، به عنوان اولین سد محافظتی در برابر اسید معده و مواد سمی موجود در لومن معده بوده و مسئول ممانعت از انتقال و انتشار باکتری‌های گوارشی به گردش خون نیز می‌باشد (۳۱)؛ بنابراین التیام مطلوب زخم دیواره معده و بهبود شرایط بیمار، ارتباط زیادی با ترمیم این لایه دارد. در این ارتباط، شریفی و همکاران نشان داده‌اند که تجویز سلیمارین باعث تسریع ترمیم لایه اپیتلیال پوست در مدل زخم برداشتی در رت می‌شود. علی‌آبادی و همکاران نیز نتایج مشابهی را در این زمینه گزارش کرده‌اند (۳۲). در مطالعه حاضر نیز بهبود ترمیم اپیتلیوم تحت تأثیر سلیمارین مشاهده گردید.

تشکیل بافت جوانه‌ای با میزان کلاژن بیشتر می‌تواند به آب‌بندی بهتر و جلوگیری از نشت محتویات گوارشی منجر گردد. هرچه میزان نشت بیشتر باشد، چسبندگی بیشتری در محل التیام مشاهده می‌شود که خود عوارض زیادی از جمله سوء هاضمه و انسداد گوارشی را به همراه دارد (۵).

ارزیابی کالبدگشایی در این مطالعه بیانگر میزان چسبندگی کمتر در گروه درمان‌شده با سلیمارین بود. اگرچه این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($P>0.05$). به نظر می‌رسد که استفاده از دو

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که تجویز خوراکی سیلیمارین با بهبود شاخص‌های التیام زخم و افزایش قدرت کششی آن باعث التیام مطلوب زخم تجربی تمام ضخامت دیواره معده در رت می‌گردد. به نظر می‌رسد که براساس یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان تجویز سیلیمارین را به عنوان جایگزینی برای داروی اوپرازول در پی جراحی گاستروتومی پیشنهاد نمود تا از این طریق علاوه بر حصول اثرات التیامی مطلوب آن، از عوارض جانبی ناشی از مصرف داروی شیمیایی پادشده احتراز گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه به دلیل حمایت مالی این مطالعه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

Alarcon و همکاران اشاره کرد. این پژوهشگران در مطالعه خود اثرات محافظتی سیلیمارین بر زخم معده با منشأ استرس سرمایی و ایسکمی تجربی را مورد بررسی قرار دادند. طبق نظر ایشان مهار مسیر لیپوکسیژناز، سنتز لکوترین‌ها و جلوگیری از عملکرد نوتروفیل‌ها می‌تواند بر عملکرد محافظت از معده توسط سیلیمارین تأثیرگذار باشد (۱۵). سیلیمارین با فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود مخاط معده را از آسیب محافظت می‌کند (۳۵). مکانیسم احتمالی این محافظت می‌تواند در ارتباط با قابلیت حل شدن سیلیمارین در چربی و انتقال آن به غشای سلولی باشد. به روشنی مشخص است که استرس حاد باعث تخلیه گلوپروتئین می‌شود. درمان با سیلیمارین منجر به ذخیره گلوپروتئین و سوپراکسید دیسموتاز می‌گردد (۱۵)؛ بنابراین رادیکال‌های تولیدشده در اثر استرس اکسیداتیو پاکسازی می‌شوند و از اثرات تخریبی ناشی از فعالیت پراکسیداسیون جلوگیری می‌گردد.

References:

1. Pfau PR. Removal and management of esophageal foreign bodies. *Techn Gastrointest Endosc* 2014;16(1):32-9. [Link](#)
2. Sorensen LT, Hemmingsen U, Kallehave F, Wille-Jorgensen P, Kjaergaard J, Moller LN, et al. Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2005;241(4):654-8. [PMID: 15798468](#)
3. Prado Filho OR, Fontes CER, Seidel AC, Tomasi MDA, Tomasi HDA. Colonic anastomosis with fibrin glue in diabetic rats. *Magazine Braz Coll Surg* 2008;35(5):329-33. [Link](#)
4. Carucci LR, Turner MA, Conklin RC, DeMaria EJ, Kellum JM, Sugerman HJ. Roux-en-Y gastric bypass surgery for morbid obesity: Evaluation of postoperative extraluminal leaks with upper gastrointestinal series. *Radiology* 2006;238(1):119-27. [PMID: 16373763](#)
5. Saber A, Gad MA, Ellabban GM. Perforated duodenal ulcer in high risk patients: is percutaneous drainage justified? *N Am J Med Sci* 2012;4(1):35-9. [PMID: 22393546](#)
6. Kong F, Singh RP. Disintegration of solid foods in human stomach. *J Food Sci* 2008;73(5):67-80. [PMID: 18577009](#)
7. Brandstaeter S, Fuchs SL, Aydin RC, Cyron CJ. Mechanics of the stomach: a review of an emerging field of biomechanics. *GAMM-Mitteilungen* 2019;42(3):e201900001. [Link](#)
8. Johnson DA, Oldfield EC 4th. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(5):458-64. [PMID: 23247326](#)
9. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2011;56(8):2243-53. [PMID: 21318590](#)
10. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372. [PMID: 22294756](#)
11. Surai PF. Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants (Basel)* 2015;4(1):204-47. [PMID: 26785346](#)

12. Akbari-Kordkheyl V, Abbaszadeh-Goudarzi K, Nejati-Laskokalayeh M, Zarpou S, Khonakdar-Tarsi A. The protective effects of silymarin on ischemia-reperfusion injuries: a mechanistic review. *Iran J Basic Med Sci* 2019;22(9):968-76. [PMID: 31807239](#)
13. Oryan A, Tabatabaei-Naeini A, Moshiri A, Mohammadalipour A, Tabandeh MR. Modulation of cutaneous wound healing by silymarin in rats. *J Wound Care* 2012;21(9):457-64. [PMID: 22990400](#)
14. Ashkani-Esfahania S, Emamia Y, Esmaeilzadeha E, Bagheria F, Namazi MR, Keshtkar M. Silymarin enhanced fibroblast proliferation and tissue regeneration in full thickness skin wounds in rat models; a stereological study. *J Saudi Soc Dermatol Dermatol Surg* 2013;17(1):7-12. [Link](#)
15. Alarcon de la Lastra C, Martin MJ, Marhuenda E. Gastric anti-ulcer activity of silymarin, a lipoxygenase inhibitor, in rats. *J Pharm Pharmacol* 1992;44(11):929-31. [PMID: 1361540](#)
16. Shin JH, Lee CW, Oh SJ, Yun J, Lee K, Park SK, et al. Protective effect of silymarin against ethanol-induced gastritis in rats: role of sulfhydryls, nitric oxide and gastric sensory afferents. *Food Chem Toxicol* 2013;55:353-7. [PMID: 23357565](#)
17. Ersoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M, Gundogdu H. Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats. *J Gastrointest Surg* 2009;13(2):282-6. [PMID: 18777122](#)
18. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, Botros SM, Miller JJ, Alshahrour A, et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen* 2007;15(1):80-6. [PMID: 17244323](#)
19. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: Normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv Skin Wound Care* 2012;25(7):304-14. [PMID: 22713781](#)
20. Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14(1):147-59. [PMID: 10749095](#)
21. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001;153(11):1089-93. [PMID: 11390328](#)
22. Al Rasheed NM, Faddah LM, Mohamed AM. Potential impact of silymarin in combination with chlorogenic acid and/or melatonin in combating cardiomyopathy induced by carbon tetrachloride. *Saudi J Biol Sci* 2014;21(3):265-74. [PMID: 24955012](#)
23. Sharifi R, Pasalar P, Kamalinejad M, Dehpour AR, Tavangar SM, Paknejad M et al. The effect of silymarin (*Silybum marianum*) on human skin fibroblasts in an *in vitro* wound healing model. *Pharm Biol* 2013;51(3):298-303. [PMID: 23137300](#)
24. Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W, Griego C, Brower JB, Doyle-Eisele M, et al. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J Transl Med* 2015;13:249. [PMID: 26231702](#)
25. Tanigawa T, Watanabe T, Higuchi K, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, suppresses production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta induced by lipopolysaccharide and *helicobacter pylori* bacterial components in human monocytic cells via inhibition of activation of nuclear factor-kappaB and extracellular signal-regulated kinase. *J Clin Biochem Nutr* 2009;45(1):86-92. [PMID: 19590712](#)
26. Martins de Oliveira R, Antunes E Pedrazzoli J, Jr-Gambero A. The inhibitory effects of H⁺ K⁺ ATPase inhibitors on human neutrophils in vitro: restoration by a K⁺ ionophore. *Inflamm Res* 2007;56(3):105-11. [PMID: 17406807](#)
27. Jones MK, Wang H, Peskar BM. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999;5(12):1418-23. [PMID: 10581086](#)
28. Kren V, Walterova D. Silybin and silymarin-- new effects and applications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149(1):29-41. [PMID: 16170386](#)
29. Jiang C, Agarwal R, Lu J. Anti-angiogenic potential of a cancer chemopreventive flavonoid antioxidant, silymarin:

- Inhibition of key attributes of vascular endothelial cells and angiogenic cytokine secretion by cancer epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276(1):371-8. [PMID: 11006131](#)
30. Gadad PC, Matthews KH, Knott RM. Silymarin released from sterile wafers restores glucose impaired endothelial cell migration. *Int J Pharm* 2013;457(1):40-9. [PMID: 24055598](#)
31. Niv Y, Banić M. Gastric barrier function and toxic damage. *Dig Dis* 2014;32(3):235-42. [PMID: 24732189](#)
32. Sharifi R, Rastegar H, Kamalinejad M, Dehpour AR, Tavangar SM, Paknejad M, et al. Effect of topical application of silymarin (*Silybum marianum*) on excision wound healing in albino rats. *Acta Med Iran* 2012;50(9):583-8. [PMID: 23165806](#)
33. Schulze-Delrieu K, Herman RJ, Shirazi SS, Brown BP. Contractions move contents by changing the configuration of the isolated cat stomach. *Am J Physiol* 1998;274(2):359-69. [PMID: 9486190](#)
34. Behfar M, Sarrafzadeh-Rezaei F, Hobbenaghi R, Delirezh N, Dalir-Naghadeh B. Enhanced mechanical properties of rabbit flexor tendons in response to intratendinous injection of adipose derived stromal vascular fraction. *Curr Stem Cell Res Ther* 2012;7(3):173-8. [PMID: 22329584](#)
35. Huilgol SV, Jamadar MG. Gastroprotective role of bioflavonoid silymarin in animal model of acute cold-restraint stress induced gastric ulceration. *Injury* 2013;6(1):40-3. [Link](#)