

بررسی اثر حفاظتی عصاره هیدروالکلی گیاه غازیاقی *Falcaria vulgaris*

بر زخم معده ناشی از آسپرین در موش صحرائی

دکتر مظفر خزاعی^۱، مریم یادگاری^۲، دکتر رستم قربانی^۳

۱- استادیار گروه علوم تشریع دانشکده پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات تولید مثل mkhazaei1345@yahoo.com

۲- کارشناس ارشد بافت شناسی

۳- استادیار گروه علوم تشریعی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

چکیده

زمینه و هدف: در طب سنتی غرب کشور گیاه غازیاقی (*Falcaria vulgaris*) مصارف گوناگونی از جمله درمان زخمهای پوستی و زخم معده دارد. این گیاه اثرات قابل توجهی در حفاظت معده در مقابل ضایعات ناشی از اتانول نشان داده است. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر حفاظتی عصاره هیدروالکلی غازیاقی بر زخم معده ناشی از آسپرین در موش صحرائی می‌باشد.

روش بررسی: ۲۴ عدد موش صحرائی جوان از نژاد NMRI، با وزن ۱۸۰-۲۳۰ گرم، در چهار گروه ۶ تائی قرار گرفتند:

گروه آزمایش، عصاره گیاه با دوز ۱۵۰ mg/kg/day

گروه شاهد مثبت، امپرازول با دوز ۵ mg/kg/day

گروه شاهد منفی، آب مقطر با دوز ۱cc/kg/day

گروه شاهد منفی حلال دارو، عصاره گیاه با دوز ۱۵۰ mg/kg/day

به مدت ۱۴ روز، بطریقه گاواز دریافت کردند.

از روز دهم رتها به مدت ۴۸ ساعت گرسنه نگه داشته شده و سپس سه گروه اول به مدت ۳ روز (روزهای ۱۴-۱۲)، آسپرین ۲۰۰ mg/kg/day در یک میلی لیتر حلال (کربوکسی متیل سلوزل ۱٪) و گروه آخر فقط حلال دارو را گرفته و سه ساعت پس از آخرین دوز، حیوانات کشته شدند. پس از تشریع و جداسازی معده، با کمک استریو میکروسکوپ و Graticule، ابعاد زخمهای (mm) و میانگین آنها برای هر معده تعیین، سپس ضریب زخم ماکروسکوپی و میزان بهبودی محاسبه گردید. به منظور بررسی زخمهای بهبود آنها، لامهای میکروسکوپی از معده تهیه گردید. داده‌ها با روش آماری ANOVA و تست TUKEY تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: عصاره غازیاقی (۱۵۰ mg/kg/day) ضریب زخم را نسبت به دو گروه کنترل به طور معنی دار ($p < 0.01$) کاهش می‌دهد.

همچنین درصد بهبودی زخم را نسبت به گروه شاهد منفی (آب مقطر) ۹۱/۷۳٪ و شاهد مثبت (امپرازول) ۹۰/۲۵٪ افزایش داد.

بررسی بافت شناسی، یافته‌های ماکروسکوپی را تأیید نمود.

نتیجه‌گیری: عصاره گیاه غازیاقی دارای اثر حفاظتی قابل توجه بر زخم معده ناشی از آسپرین می‌باشد.

کلید واژه‌ها: غازیاقی، زخم معده، اثر حفاظتی، ضریب زخم، آسپرین

وصول مقاله: ۸۵/۲/۱۴ اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۴ پذیرش مقاله: ۸۴/۳/۱۱

مقدمه

(Ocimum basilicum) با کاربرد عصاره نعناع (۱۹۹۹) در مقابل زخم معده ناشی از الکل و آسپرین در رت، مهار تشکیل زخم، کاهش ترشح اسید و پیسین و فعالیت ضد التهابی گیاه را اعلام کرد (۸).

Oharmani و همکاران (۲۰۰۴) فعالیت عصاره گیاه Ocimum mangle را در برابر زخم معده ناشی از آسپرین، استرس و اتانول در موش صحرایی را بررسی کرده و کاهش ضربی زخم و افزایش میزان بهبودی زخم را مشاهده نمودند (۹).

گیاه غازیاقی F.vulgaris، از خانواده چتریان Umbelliferae در حاشیه مزارع روئیده و در مناطق غرب ایران بعنوان سبزی مصرف می شود (۱۰). این گیاه بعنوان پاغازه معروف بوده و برای درمان زخم‌های پوستی، مشکلات معده، بیماریهای کبدی و سنگ کلیه و کیسه صفرا بکار می رود (۱۱). در یک بررسی اثر مثبت آن در ترمیم زخم‌های پوستی معرفی گردید (۱۲). در مطالعه قبلی ما مشخص گردید که عصاره اتانولی این گیاه دارای اثر حفاظتی قابل توجه در مقابل ضایعات مخاطی معده ناشی از اتانول ۵۰٪ می باشد و ضربی زخم میکروسکوپی و ماکروسکوپی را بطور معنی دار کاهش می دهد (۱۳ و ۱۴). با توجه به مصرف روزافزون آسپرین و ضایعات مخاطی معده ناشی از آن و لزوم شناسائی عوامل حفاظت کننده معده در مقابل آن، هدف تحقیق حاضر تعیین اثر حفاظتی عصاره گیاه غازیاقی (مانع特 از بروز ضایعات مخاطی و خونریزی) در مقابل زخم زایی آسپرین در معده موش صحرایی است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی است که در دانشکده پزشکی کرمانشاه در سالهای ۱۳۸۳-۸۴ انجام گرفت.

زخم معده شامل ضایعات مخاطی و زیر مخاطی خوش خیم در دیواره معده است که شیوع ۱۰ درصدی داشته (۱) و عوامل مختلفی در بروز آن دخالت دارند. بعد از هلیکوباکترپیلوری، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی NSAIDs به عنوان دومین علت زخم پیشک شناخته شده‌اند (۲) به نحوی که خونریزی و ظهور ضایعات مخاطی در معده، شایعترین عارضه در بیماران تحت درمان با این داروها مخصوصاً آسپرین می باشد (۳). آسپرین یکی از پر مصرف‌ترین داروهای NSAIDs می باشد که در تسکین دردهای خفیف تا متوسط و درمان تب، در پیشگیری از بیماریهای قلبی و عروقی و کاهش خطر حملات قلبی مجدد، در بیماران دارای سابقه انفارکتوس قلبی، در آرتریت روماتوئید و حتی در پیشگیری از سرطان روده بزرگ، مری، معده و آلزایمر استفاده می شود (۴).

درمان زخم معده با داروهای شیمیایی مختلف، پرهزینه و با عوارض جانبی متعدد همراه بوده و اغلب با بازگشت ضایعات پس از قطع درمان همراه است (۵)، به همین دلیل گرایش به طب سنتی و عصاره‌های گیاهی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و ترکیبات گیاهی نتایج امید بخشی برای درمان آن فراهم ساخته است (۶). Akah و همکاران (۱۹۹۸) اثر حفاظتی عصاره برخی از گیاهان در مقابل زخم معده ناشی از آسپرین را از طریق کاهش حجم اسیدیتیه شیره معده، نشان دادند (۷). Alkofahi و همکاران (۱۹۹۹) نیز اثر ضد زخم زایی تعدادی از گیاهان کشور اردن را در معده رت بررسی و با کاربرد عصاره آنها (۴۰۰ mg/kg) در مقابل آسیب معده ناشی از اتانول ۵۰٪ (۱۰ml/kg)، کاهش شدت ضایعات معده را اثبات نمودند (۶). Sights

استریومیکروسکوپ (Lica Zoom 2000) مشاهده گردید. دو نفر از همکاران طرح زخمهای معده (خونریزی ظاهری مخاط معده) را بطور جداگانه بررسی و سپس با کمک گریتاکولیس Graticules (خط کش میکروسکوپی) (Heerbrugg Switzerland wild) ابعاد آنها (طول و عرض) را اندازه گیری (mm) و میانگین گرفتند به نحوی که برای هر زخم یک عدد بدست آمد، سپس بر اساس معیار ذیل زخمهای درجه بندی شدند:

هر پنج پتشی (ضایعات کوچک لکه ای)=۱، ضایعات $2=1\text{--}2 \text{ mm}$ ضایعات $3=3\text{--}4 \text{ mm}$ ، ضایعات $4=5\text{--}6 \text{ mm}$ و ضایعات $5=>6 \text{ mm}$

حاصل جمع کل اعداد بدست آمده برای زخمهای هر معده محاسبه و بعنوان ضربیت زخم $^*\text{ulcer index}$ در نظر گرفته شد (۱۶). ضربیت بهبودی نیز از فرمول ذیل محاسبه گردید (۶):

ضریب بهبودی = $100 \times$ ضربیت زخم آزمایش - ضربیت زخم کنترل

بلافاصله پس از محاسبات ماکروسکوپی، معدها در فرمالین خشی بافر شده، تثیت و برای تهیه مقاطع بافتی آماده گردیدند. مقاطع ۶ میکرونی تهیه و با روش H & E رنگ آمیزی و بدون اطلاع از گروه مطالعه توسط پاتولوژیست در مورد زخم و بهبود آن اعلام نظر گردید.

به منظور تائید اثر زخم زائی آسپرین، پس از ۴۸ ساعت گرسنگی در پنج عدد موش صحرائی به مدت ۳ روز روزانه یک دوز آسپرین 200 mg/kg در یک میلی لیتر حلال (کربوکسی متیل سلولز) و یک گروه

* عددی که بر اساس معیارهای تعیین شده نمایانگر یا شاخص زخم می باشد.

حیوانات

موشهای صحرایی نر جوان از نژاد NMRI با وزن ۲۳۰-۱۸۰ گرم استفاده گردید، ۲۴ موش صحرایی در ۴ گروه ۶ تایی قرار گرفتند، حیوانات در قفسهای دارای کف توری بلند به منظور ممانعت از مدفوع خواری، و در دمای $22^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ و دوره روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شده و با غذای معمولی تغذیه و دسترسی آزاد به آب داشتند.

سه گروه اصلی به ترتیب زیر مورد آزمایش قرار گرفتند:
۱- گروه آزمایش، عصاره خالص گیاه را با دوز

150 mg/kg

۲- گروه شاهد مثبت، امپرازول را با دوز 5 mg/kg

۳- گروه شاهد منفی اول، آب مقطر را با دوز $1\text{cc}/\text{kg}$ و گروه شاهد منفی دوم (حلال آسپرین): عصاره گیاه را با دوز 150 mg/kg

به مدت ۱۴ روز به طریقه گاواز دریافت کردند.

به منظور تخلیه معده، تمامی حیوانات از روز دهم دوره مطالعه به مدت ۴۸ ساعت گرسنه نگه داشته شده و در طی دوره گرسنگی و به منظور اجتناب از تحلیل آب بدن با محلول سوکروز 8% در نمک طعام 0.2% تغذیه شدند (۶). سپس سه گروه اول به مدت ۳ روز (۱۴-۱۲)، آسپرین با دوز 200 mg/kg/day محلول در 1 cc حلal (کربوکسی متیل سلولز 1%) گرفتند. به منظور رد اثر زخم زائی حلال، گروه چهارم نیز به جای آسپرین، فقط حلal آسپرین را با همان شرایط فوق دریافت کردند. در همه گروهها ۳ ساعت پس از آخرین دوز، حیوانات را کشته و معده آنها سریعاً خارج شد (۱۵).

پس از کشتن و تشریح رتها، معدها خارج و از انحنای بزرگ برش داده شد و بعد از پهن و ثابت کردن آنها بر روی یک ورقه پارافین جامد، با

غددی معده موش صحرائی را در بر گرفته بود (شکل ۱a). پیش درمان با عصاره گیاه 150 mg/kg/day به مدت ۱۴ روز، ضایعاتی با خونریزی کمتر و گاهی بدون هیچ ضایعه‌ای همراه بود (شکل ۱b). در گروه شاهد مثبت (امپرازول) ضایعاتی عمدتاً دارای طول و حدود مشخص ولی کوچکتر و محدودتر از گروه آسپرین دیده شد (شکل ۲a) و در گروه شاهد منفی (آب مقطر) نیز ضایعات وسیع و با خونریزی واضح‌تر وجود داشت که بخش وسیعی از قسمت غددی معده را گرفته بود (شکل ۲b).

در تصاویر میکروسکوپی، آسپرین، زخمهای آشکار پاتولوژیک که از لایه عضله مخاطی گذشته بودند، بوجود آورده و خونریزی مخاطی و تخریب بافت پوششی دیده می‌شد (شکل ۳a). در حالیکه فقدان زخم و کمترین تغییرات بافتی در گروه عصاره وجود دارد (شکل ۳b).

عصاره الکلی گیاه غازیاقی (150 mg/kg/day) ضریب زخم را نسبت به دو گروه کنترل به طور معنی‌دار ($p < 0.01$) کاهش داد (نمودار ۱). همچنین درصد بهبودی زخم را نسبت به گروههای کنترل منفی (آب مقطر) $91/73\%$ و کنترل مثبت (امپرازول) $90/25\%$ افزایش داد. همچنین ارزیابی مورفومتریک برای سنجش گسترش زخم انجام گردید. ضریب زخم بطور معنی‌دار در حیوانات پیش درمان شده با عصاره در مقایسه با گروههای کنترل آب مقطر و امپرازول کاهش نشان می‌دهد (جدول ۱).

دیگر بطور مشابه فقط حلال آسپرین دریافت کردند. میزان زخم را ای آسپرین بین دو گروه مقایسه شدند.

گیاه

گیاه غازیاقی از بازار خریداری و پس از تائید توسط استاد گیاه شناسی گروه زیست شناسی دانشگاه رازی، تمیز و برگها و ساقه آنها به مدت ۵ روز در سایه خشک و سپس به شکل پودر در آوردہ شد. حدود 100 g از پودر گیاه با اتانول 70% به روش پرکولاسیون عصاره‌گیری گردید (۱۷). عصاره اتانولی با کمک دستگاه تقطیر در خلاء عاری از الکل و پس از پهنه کردن بر شیشه، کاملاً خشک و سپس تراشیده شد. LD₅₀ (تعیین دوز سمی) عصاره در مطالعه قبلی (۱۴) تعیین و دوز مؤثر آن 150 mg/kg , انتخاب گردید.

تجزیه و تحلیل دادها با روش آماری ANVOA یکطرفه و تست Tukey با استفاده از نرم افزار spss(version 11) بررسی و اختلاف با $p < 0.01$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

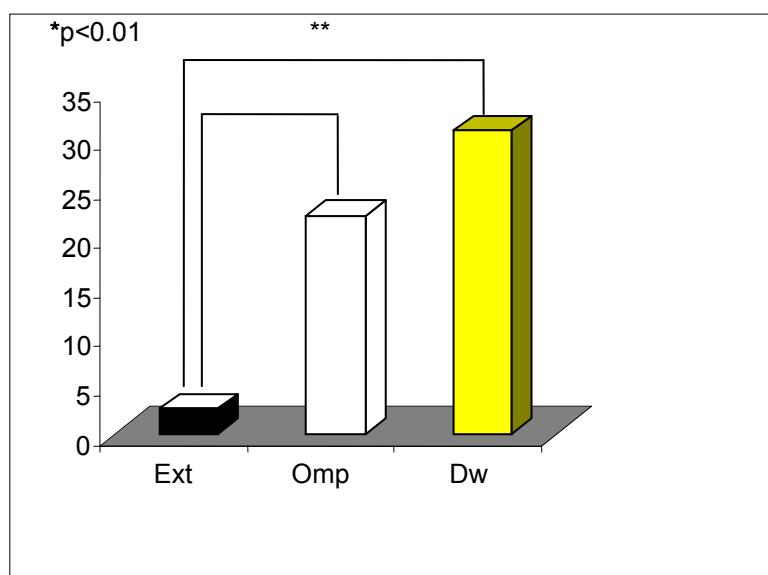
تصاویر ماکروسکوپی مستقیماً با دوربین دیژیتال کانون (مدل Power shot S40) و تصاویر میکروسکوپی نیز با همان دوربین و میکروسکوپ CH30 Olympus گرفته شد.

یافته‌ها

دربیافت سه دوز متوالی آسپرین 200 mg/kg/day منجر به ضایعات مخاطی و زیر مخاطی آشکار در معده گردید. در بررسی ماکروسکوپی، ضایعات خونریزی دهنده متعدد با اندازه‌های مختلف، در بخش غددی معده مشاهده گردید به نحوی که بخش وسیعی از بخش

جدول ۱: مقایسه ضریب زخم ماکروسکوپی ناشی از آسپرین در گروه عصاره، کنترل منفی (آب مقطر)، گروه کنترل مثبت (امپرازول) و نسبت بیهوادی زخم در مقایسه با دو گروه

گروهها	ضریب زخم	نسبت بیهوادی در	نسبت بیهوادی در	عصاره
	Ulcer index	مقابل آب مقطر	مقابل امپرازول	
امپرازول	۲۲/۱۷	۹۰/۲۵	۹۱/۷۳	
آب مقطر	۳۰/۸۳	—	—	



نمودار ۱: مقایسه ضریب زخم سه گروه عصاره Ext، DW و آب مقطر Omp و امپرازول

(c)

(c)

شکل ۱: نمای ماکروسکوپی زخمهای ناشی از آسپیرین (نواحی تیره) در بخش غددی معده موش صحرائی(a) و در معده‌های پیش درمان شده با عصاره غازیاقی(b)، بخش غیر غددی(c)

(a)

(b)

شکل ۲: نمای ماقروسکوپی زخمهای معده (فلشها) ناشی از آسپرین در گروههای پیش درمان شده با امپرازول (a) و آب مقطر (b)

(a)

(b)

شکل ۳: تصویر میکروسکوپی از زخم پاتولوژیک در معده موش صحرائی (a) X100 و مخاط سالم (فقدان زخم و تغییرات ناشی از آن) در معده پیش درمان شده با عصاره (b) X100

ناشی از آسپرین و الکل به دلیل ایجاد رادیکالهای آزاد اکسیژن، مشابه هستند (۲۱).

عوامل داروئی و گیاهی با مهار ترشح اسید و افزایش تولید موکوس، تثبیت سلولهای پوششی سطحی و یا تداخل با تولید PGها در ممانعت یا بهبود زخم شرکت می‌کنند. خواص آنتی اولسری گیاهان مختلف می‌تواند بعلت افزایش سطح هگزوز آمینهای معده و افزایش استحکام سد موکوسی، پاک‌سازی رادیکالهای آزاد، مهار پمپ H^+/K^+ /ATPase و ممانعت از پراکسیداسیون غشاء‌های بیولوژیک باشد (۶).

گیاه غازیاقی *F. vulgaris* از خانواده چتریان است و گیاهان این تیره دارای خواص آنتی اولسری شناخته شده و اغلب دارای ترکیباتی نظیر فلاونوئید، ساپونین، ترپن و تانن‌ها می‌باشند. فضلی بزار و همکاران (۱۹۹۳) در بررسی ترکیبات موجود در گیاهان مختلف، وجود *F.vulgaris* و ساپونین و فقدان فلاونوئید را در اعلام نمودند (۲۲). در بررسی ما نیز وجود ساپونین و تانن در عصاره مشخص گردید (داده ارائه نشده است). اثر حفاظتی ساپونین‌های گیاهان تیره چتریان در مورد زخم معده در مطالعات قبلی اثبات شده است (۲۳ و ۲۴). همچنین Ramirez و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تانن جدا شده از عصاره یک گیاه دارای فعالیت آنتی اولسری در زخم معده است (۲۵).

با توجه به مطالعات اندک در مورد این گیاه، تعیین مکانیسم دقیق اثر حفاظتی آن در زخم معده امکان‌ناپذیر است، هر چند اثر آنتی اولسری عصاره غازیاقی را می‌توان به تانن‌ها، ساپونین‌ها و ویتامین C فراوان آن ارتباط داد. افزایش رادیکالهای آزاد اکسیژنی در طی مصرف آسپرین (۲۱) و تأثیر ویتامین C در کاهش آنها (۲۶) و تأثیر حفاظتی تانن‌ها و ساپونین‌های این گیاه از

بحث

عصاره گیاه غازیاقی (150 mg/kg) فعالیت حفاظتی (آنتی اولسری) قابل توجهی در مقابل ضایعات معده ناشی از آسپرین داشته و ضربی زخم را نسبت به دو گروه کنترل منفی (آب مقطر) و کنترل مثبت (امپرازول) به طور معنی‌دار ($p < 0.01$) کاهش می‌دهد. همچنین درصد بهبودی زخم را نسبت به هر دو گروه کنترل به ترتیب به میزان ۷۳٪ و ۹۰٪/۲۵٪ بهبود می‌بخشد. تا حد دانش ما این بررسی اولین تحقیق علمی در مورد اثر حفاظتی این گیاه در مقابل آسپرین است. تأثیر این گیاه در مقابل آسپرین در مقایسه با تحقیق قبلی که عصاره آن در مقابل ضایعات معده ناشی از اتانول مطالعه شد (۱۳ و ۱۴) از ضربی بهبودی بهتر و ضربی زخم کمتری برخوردار بود که علت آنرا می‌توان به افزایش تعداد دفعات دریافت عصاره در مطالعه حاضر (۱۴ بار در ۱۴ روز) نسبت به مطالعه قبلی (۳ بار در ۲ روز) دانست. هر چند باید توجه داشت که نحوه ایجاد زخم در دو مطالعه تفاوت اساسی دارد و زخمهای حاصل از آسپرین ۲۰۰ mg/kg/day در مطالعه حاضر بسیار شدیدتر از ضایعات ناشی از تک دوز اتانول ۵۰٪ (10 cc/kg) در مطالعه قبلی است.

ایولوژی زخم معده هنوز مورد بحث است اما عموماً عدم تعادل بین فاکتورهای مهاجم و مکانیسمهای دفاع مخاطی معده مطرح می‌شود (۱۸). روزانه بیش از ۳۰ میلیون نفر در سرتاسر دنیا از داروهای NSAIDs استفاده می‌کنند و مطالعات انسانی زیادی نشان می‌دهد که بین مصرف آنها و بروز ضایعات معده ارتباط وجود دارد (۱۹). پاتوژن زخم معده ناشی از آسپرین نیز پیچیده و هنوز بخوبی فهمیده نشده است (۲۰). Pihan و همکاران (۱۹۸۷) گزارش کردند که ضایعات معده

غازیاقی و مطالعه اثر ترمیمی عصاره آن بر زخم معده ناشی از آسپرین، مد نظر ما می باشد.

طریق تقویت سد مخاطی از موارد احتمالی مؤثر در مکانیسم اثر حفاظتی این گیاه در مقابل زخم زائی آسپرین در معده می باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه است. نویسنده‌گان از شورای محترم پژوهشی و مشاورین محترم طرح، دکتر بابک ایزدی (پاتولوژیست)، دکتر منصور رضائی (آمار) و دکتر عباس شیخ‌الاسلام (داروساز) صمیمانه تشکر می نمایند.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که عصاره گیاه غازیاقی دارای اثر حفاظتی قابل توجه و معنی دار در مقابل زخم معده ناشی از آسپرین می باشد. بررسی های تكمیلی در این زمینه با استفاده از ترکیبات جدا شده از عصاره

References

1. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs R, Loscalzo J. Cecil essential of medicine, 6th ed. Philadelphia: Saunders 2004; 356.
2. Andrew H, Weinstein M, Kurara J, Carthy D. Nonsteroidal anti inflammatory drugs and peptic ulcer disease. Annal of internal Medicine 1991; 114: 307-19.
3. Fennerty MB. NSAIDs-related gastrointestinal injury, evidenced-based approach to preventable complication. Minneapolis 2001; 110(3): 87-92.
4. Jiang HP, Paul K, Whelton: Aspirin and risk factor of hemorrhagic stroke. JAMA 1998; 28(22): 1930-5.
5. Dhuley JN. Protective effect of Rhinax, a herbal formulation against physical and chemical factors induced gastric and duodenal ulcers in rat. Ind Journal of Pharmacology 1999; 31: 128-32.
6. Alkofahi A, Atta HA. Pharmacological screening of anti-ulcerogenic effects of some Jordanian medicinal plants in rats. Ethnopharmacology 1999; 67: 341-5.
7. Akah P Am, Orisakwe OE, Gamanie KS, Shrt AU. Evaluation of Nigerian traditional medicineits effect of some Nigerian flock remedies on peptic ulcer. Journal of Ethno Pharmacology 1998; 21: 123-27.
8. Sigh S. Evaluation of gastric antiulcer activity of fixed oil of Ocimum basilicum lin and its possible mechanism of action. Indian J Exp Biol 1999; 253-7.
9. Oharmanil P, Kuchibbolta VK, Srivasas M, Sharman PG. Evaluation of anti ulcerogenic and ulcer healing properties of Ocimum sanctum linn. J. of Ethno pharmacology 2004; 93(2-1): 197-206.
10. مظفریان ولی الله، فرهنگ نامه‌ای گیاهان ایران، تهران، انتشارات فرهنگ معاصر، صفحه: ۲۲۷
11. شفیع زاده فتح الله: گیاهان دارویی لرستان، جلد اول، نشر دانشگاه علوم پزشکی لرستان، حیان، ۱۳۸۱، صفحه: ۵۳۵
12. پاشاروشن لیلا، خوشبو سپیده. بررسی اثر عصاره غازیاقی در تسريع بهبود زخم‌های پوستی در موش صحرائی. پایان‌نامه پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ۱۳۸۲
13. Salehi H, Khazaei M, Ghorbani R, Bahrami Gh, Izadi B. Microscopic evaluation of protective effect of Falcaria vulgaris extract on ethanol induced gastric ulcer in Rat. 2nd ed. International congress on traditional medicine & Materia Medica. 2004; Tehran UMS
14. خزاعی مظفر، صالحی حسین، قربانی رستم: بررسی اثر حفاظتی گیاه غازیاقی بر روی زخم معده ناشی از اتانول در موش صحرائی، مجله علوم تشریعی ایران، سال دوم، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۳، صفحه: ۷۵-۸۱

15. Majumadar B, Ray Chaudhuri SG, Ray A, Bandyopadhyay S.K. Effect of ethanol extract of Piper betle linn leaf on healing of NSAIDs-induced experimental ulcer: ...a novel role of free radical scavenging action. Indian J Exp Biol 2003; 41(4): 311-5.
16. Pandit S, Sur TK, Jana U, Bhattacharyya D, Debnath PK. Anti-ulcer effect of Shankha bhasma in rats: a preliminary study. Ind J of Pharmacol 2000; 32: 378-80.
۱۷. صوصام شریعت، سید هادی. عصاره گیری و استخراج مواد مؤثر گیاهان دارویی و روشهای شناسایی و ارزشیابی آنها، چاپ اول، انتشارات مانی، ۱۳۷۱، صفحه: ۶-۱۲
18. Goel RK, Sairam K: Anti ulcer drugs from indigenous sources with emphasis on Musa sapientum, Tamrabhasma, A sparagus raceuosus and zingiber of final. Indian Journal of Pharmacology 2002; 74, 100-10.
19. Kendall BJ, Peura DA. NSADIs-associated gasterointestinal damage and the elderly. Pract Gasteroentrol 1993; 17:13-29.
20. Nafeezae MI, Fause Bsc, Kamsiah, Gapor Mt. Comprative effects of a tocotrinol-rich fraction and tocopherol in aspirin-induced gastric lesions in rats. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrion 2002; 11(4): 309-14.
21. Pihan G, Regillo C, Szabo S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol-or aspirin-induced gastric mucosal injury. Dig Dis Sci 1987; 32(12): 1395-401.
22. Fazly Bazaz BS, Harrirzadeh G, Imani SA, Rashed MH. Survey of Iranian plants for Alkaloid, Flavonoids, Saponin and Tanin (Khorasan province). International Journal of Pharmacology 1993; 35, 1: 17-30.
23. Matsumoto T, Sun X-B, Hanawa T, Kodarria H, Ishii K, Yamada H. Effect of the antiulcer polysaccharide fraction from Buplerum falcatum on the healing of the gastric ulcer induced by acetic acid in rat. Phytother-Res 2002; 16(1): 91-8.
24. Chattereje TK, Chakraborty A, Pathak M. Effect of plant extract Centella asiatica on cold restraint stress ulcer in rats. Ind J of Exp Biol 1992; 30: 889-91.
25. Ramirez RO, Rao JR: The gastro protective effect of tannin extract from Duhat (Syzygium cumini skeels) bark on Hcl/ethanol induced gastric mucosal injury in rat. Clin Hemorheol-Micro Circ 2003; 79(3-4): 253-61.
26. Maclindon ME, Muller AF, Filipowicz B, Hawkey CJ. Effect of allopurinol, sulfasalazine, vitamin C on aspirin-induced gasteroduodenal injury in human volunteers. Gut 1996; 38: 518-24.