

بررسی تاثیر داروی اسید فولیک بر بهبود جراحت ناشی از جراحی معده در موش صحرائی

پروانه خانی^۱، احمد اصغری^{۱*}، علیرضا جهانانیده^۱، پژمان مرتضوی^۲

چکیده

هدف از این مطالعه بررسی میزان توانایی اسید فولیک در درمان زخم معده حاصل از گاستروتومی در موش صحرائی می باشد. در این مطالعه از ۷۵ موش رت بالغ از نژاد ویستار با میانگین وزنی 280 ± 20 استفاده شد. موشها به صورت تصادفی در ۵ گروه ۱۵ تایی تقسیم شدند. تمامی موش ها تحت عمل جراحی گاستروتومی قرار گرفتند. به موشهای گروه اول امپرازول به میزان ۲۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم، موش های گروه دوم، سوم و چهارم به ترتیب اسید فولیک به میزان ۲، ۵ و ۱۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۲۱ روز و نهایتاً به موشهای گروه پنجم آب خوراندند شد. از هر گروه ۵ سر موش به صورت تصادفی در روز ۷ بعد از جراحی، روز ۱۴ بعد از جراحی، روز ۲۱ بعد از جراحی نمونه برداری انجام شد و جهت بررسی هیستوپاتولوژی به آزمایشگاه ارسال شد. نتایج حاصل از مطالعات هیستوپاتولوژیک نشان داد که موشهای گروه درمان با اسید فولیک و امپرازول به طور معنی داری ($p < 0.05$) نتایج پاتولوژیکی بهتری نسبت به گروه کنترل داشتند. براساس نتایج به دست آمده به نظر می رسد که اسیدفولیک اثرات مناسب و قابل قبولی بر روند التیام بخشی و ترمیم گاستروتومی در موش صحرائی داشته باشد.

واژگان کلیدی: گاستروتومی، امپرازول، اسیدفولیک، موش صحرائی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۲۰

مقدمه

زخم های معده و دئودنوم به دلایل مختلفی ایجاد می شوند. استرس، مصرف داروهای ضد التهابی غیر-استروئیدی که شایع ترین علت ایجاد زخم های معده به شمار می آید. خونریزی هایی که به دنبال ایجاد زخم های گوارشی رخ می دهند گاهی حتی می تواند حیات بیمار را به مخاطره بیندازد. زخمهای نافذ معده و دئودنوم به دلایل مختلفی از جمله

اجسام خارجی نفوذ کننده، عدم درمان زخمهای ناشی از مصرف داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی و یا زخم های حاصل از هلیکوباکتر پیلوری در انسان و سایر موجودات رخ می دهند(۱). امروزه پیشرفت های قابل ملاحظه ای در زمینه درمان بیماری های مختلف معده به خصوص زخم معده به دست آمده که قسمت اعظم آن به جراحی مربوط می شود. با توجه به شیوع بیماری های معده از قبیل زخم و بد خیمی ها که به مداخله جراحی نیاز دارند و عوارض ناشی از تاخیر در التیام محل زخم جراحی معده می تواند عوارض جبران ناپذیری برای حیوان داشته باشد. در حال حاضر با توجه به افزایش وقوع سرطان های معده در انسان، روش های متنوع برداشت غیر جراحی تومور به روش های مختلف آندوسکوپی در حال است(۲). برداشت های زیر مخاطی توده های توموری از معده نیز از معده منجر به ایجاد زخم های وسیع در معده می شوند که به راحتی منجر به پارگی معده میشوند(۳). از این رو مطالعات مختلفی در زمینه استفاده از داروهای کمکی در کنار داروهای رایج زخم معده مورد استفاده قرار می گیرند تا روند ترمیم زخم را سرعت بخشند. اسید فولیک، شکل صناعی و اکسید شده فولات با دستیابی حیاتی بالا (میزان قابل دسترس بودن یک ماده توسط بافت هدف پس از تجویز آن) و میزان جذبی دو برابر فولات است. ساختار بیوشیمیایی اسید فولیک و فولات از ترکیب سه ساختار اولیه شکل می گیرد. پارا-آمینو بنزوئیک اسید (PABA) که به انتهای قسمت ۲-آمینو-۴-هیدروکسی-پتریدین (Pteridin) یا همان حلقه پتریدین از طریق گروه متیلن متصل می شود و به انتهای دیگر که یک

* گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (dr.ahmad.asghari@srbiau.ac.ir)
۲. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

شدن حیوانات با محیط، هیچگونه آزمایشی به مدت یک هفته روی موش ها صورت نگرفت و تمامی حیوانات تحت شرایط محیطی و تغذیه ای یکسان (دما، رطوبت، نور، نوع جیره غذایی و تعداد دفعات غذای یکسان) نگهداری شدند و در چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. تغذیه موش ها با استفاده از پلت آماده مخصوص حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت و آب نیز بصورت مصرف آزاد با استفاده از آب لوله کشی شهری تامین شده است و در اختیار حیوانات قرار گرفت. پروتکل این مطالعه مطابق اصول اخلاقی مورد تایید کمیته های بین المللی حمایت از حقوق حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت.

انجام عمل جراحی و برش معده

تمامی حیوانات توسط داروهای کتامین هیدروکلراید (۶۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) با تزریق داخل صفاقی بیهوش شده و ناحیه خط وسط شکم برای انجام جراحی تراشیده (shave) و اسکراب گردید و برای جراحی آماده شد. جهت جلوگیری از پایین آمدن دمای بدن حیوانات از تشک برقی استفاده شد. قبل از جراحی، به همه گروهها به مدت ۲ ساعت پرهیز غذایی کامل داده شد و برای ایجاد بیهوشی از کتامین به میزان ۶۰ mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg بصورت تزریق داخل صفاقی استفاده شد. سپس موشها به صورت خوابیده به پشت بر روی میز جراحی قرار داده شدند و ناحیه خط وسط شکمی به صورت معمول آماده جراحی شد. یک برش ۲ سانتی متری بر روی پوست و عضلات خط وسط شکم ایجاد و معده از محل برش خارج و سپس یک برش ۱ سانتی متری در معده بین خم بزرگ و کوچک معده ایجاد شد. لبه های برش توسط سرم فیزیولوژی شستشو داده شد. سپس محل شکاف در معده توسط نخ بخیه قابل جذب سنتتیک (ویکریل) ۰-۴ در دو ردیف بخیه شد. ردیف اول به منظور قرار گرفتن لبه های شکاف در مقابل هم به صورت ساده سرتاسری و بخیه

باقیمانده L- گلوتامیک اسید (glutamate) و در اسید فولیک به صورت مونوگلوتامیک و در فولات به صورت پلی گلوتامیک است، از طریق اتصال پپتیدی متصل می شود(۴). بدن نمی تواند هیچ کدام از این اجزاء را سنتز کند و نیازمند دریافت اسید فولیک از راه خوراکی می باشد(۵). اسید فولیک دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می باشد و در حذف رادیکال های آزاد، کاهش استرس اکسیداتیو و در نتیجه کاهش آسیب بافتی نقش مهمی دارد(۶) فولات برای تنظیم سطوح هموسیستئین، متابولیسم RNA،DNA و متیلاسیون پروتئین های متعدد و اجزاء ساختاری سلول لازم است(۷). تحقیقات نشان می دهد که فولات اثرات حفاظتی خود را از طریق فعالیت پاکسازی رادیکال های آزاد انجام می دهد(۸). اسید فولیک موجب افزایش میزان متیلاسیون فسفولیپیدا می شود(۴). اثر مثبت اسید فولیک در پاکسازی آنتی پیرین ها در دوره بازسازی سلولی ممکن است به خاطر مشارکت آن در سنتز نوکلئوتید، پروتئین و فسفولیپیدا باشد(۹). درمان زخمهای نافذه معده و دئودنوم با توجه به شیوع بالای آنها اهمیت بالایی دارد. اجسام خارجی نافذه و مصرف بالای داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در حیوانات خارجی از دلایل مهم ایجاد زخمهای معده به شمار می آید از این رو در این مطالعه به بررسی میزان توانایی اسید فولیک در درمان زخم معده حاصل از گاستروتومی در موش صحرایی پرداخته شده است.

مواد و روش کار

حیوانات مورد استفاده

در این مطالعه از ۷۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار و سالم با محدوده وزنی 20 ± 280 گرم استفاده شد که بصورت تصادفی به ۵ گروه ۱۵ تایی تقسیم شدند. موش ها از بخش تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. به منظور پرهیز از استرس و سازگار

آنالیز آماری

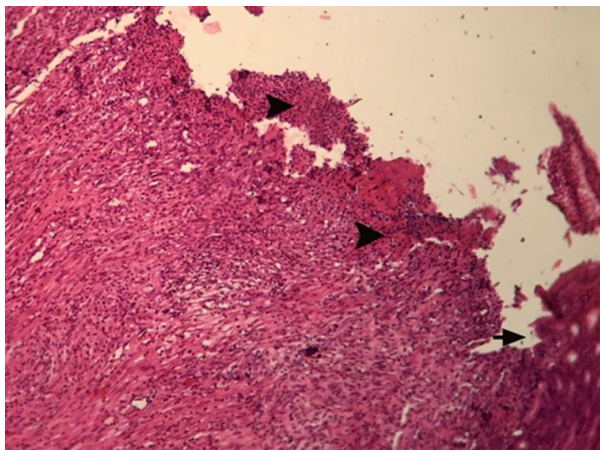
در نهایت داده های بدست آمده از مطالعات آسیب شناسی بافتی با استفاده از نرم افزار SPSS ۲۴-آنالیز آماری انجام گرفت و از آزمون تکمیلی کروسکال والیس برای آنالیز داده ها استفاده شد. $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

نتایج

نتایج مربوط به آسیب شناختی بافتی در گروه های

مختلف در روز هفتم بعد از جراحی

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میانگین \pm خطای استاندارد (نمودار ۱) مشخص گردید اسید فولیک موجب کاهش معنی دار سلولهای التهابی و افزایش فیبروبلاست $P < 0.05$ در روز هفتم بعد از جراحی در مقایسه با گروه کنترل شده است (نگاره ۱۱ الی ۱۶).



نگاره ۱۱. قسمتی از بافت معده کنترل در روز ۷، اپیتلیوم از بین رفته (پیکان) و نفوذ سلولهای التهابی (پیکان) در ناحیه آسیب دیده مشاهده می شود. (H&E, $\times 100$)

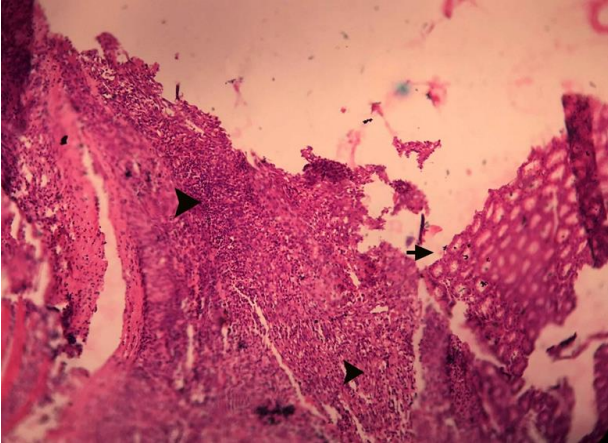
ردیف دوم، برای جلوگیری از نشت احتمالی مایعات و اسید معده به داخل محوطه شکمی، به روش کوشینگ بخیه شد. خط سفید شکمی به صورت ساده سرتاسری با نخ بخیه قابل جذب سنتتیک (ویکریل) ۴-۰ و پوست ناحیه نیز توسط نخ بخیه نایلون ۳-۰ بصورت تکی ساده بخیه شد. به منظور جلوگیری از بروز عفونت احتمالی سفازولین به صورت داخل عضلانی بعد از اتمام جراحی به حیوانات تزریق شد. موشها پس از هوشیاری کامل به قفس باز گردانده شدند و آب و غذا در اختیارشان قرار داده شد.

گروه بندی و داروهای مورد استفاده

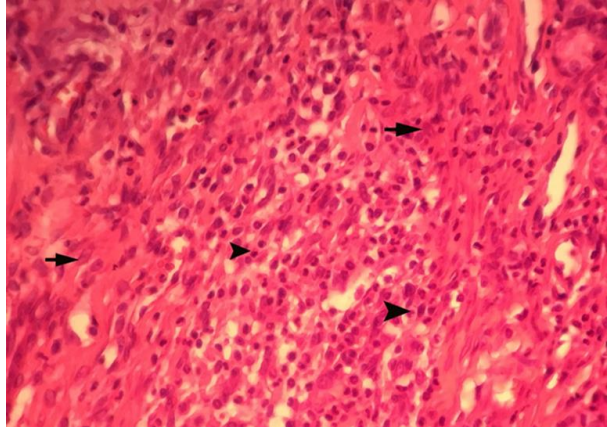
به موشهای گروه اول امپرازول به میزان ۴۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۱۰)، موشهای گروه دوم، سوم و چهارم به ترتیب اسید فولیک (۱۰، ۵، ۲ mg/kg) و ۱۰ روزانه به مدت ۲۱ روز، نهایتاً به موشهای گروه پنجم (کنترل) آب به مدت ۲۱ روز خورانده شد.

ارزیابی آسیب شناسی بافتی

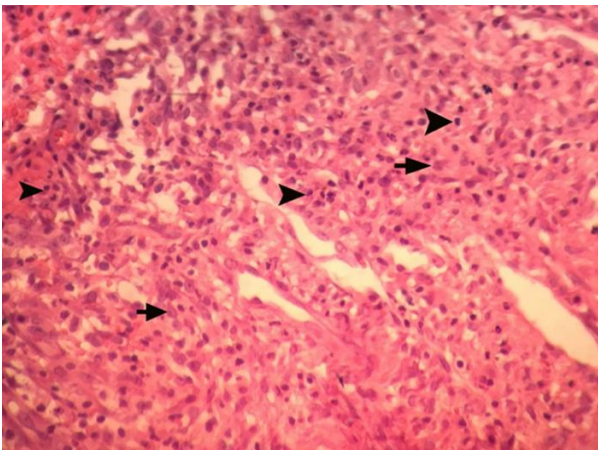
از هر گروه ۵ سر موش به صورت تصادفی در روز ۷ بعد از جراحی، روز ۱۴ و روز ۲۱ بعد از جراحی توسط تزریق داخل قلبی تیوپتال سدیم آسان کشی شده و پس از خارج کردن معده از محل جراحی نمونه گرفته شد. نمونه های بافتی در محلول فرمالین بافری ۱۰ درصد پایدار شدند و به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال شده و پس از تهیه مقاطع پاتولوژی و رنگ آمیزی هماتوکسین-اِئوزین میزان ترمیم زخم معده آنها به روش میکروسکوپی بررسی شد. درجه بندی ضایعات پاتولوژیکی بر اساس موارد زیر صورت گرفته و میزان تشکیل بافت پوششی، سلول های التهابی، میزان فیبروبلاست، عروق زایی، سازمان یابی تمام لایه ها و حضور یا عدم حضور یاخته های التهابی مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای مذکور به صورت ۰:عدم حضور، ۱+:خیلی کم، ۲+:کم، ۳+:متوسط، ۴+:زیاد امتیازدهی شدند.



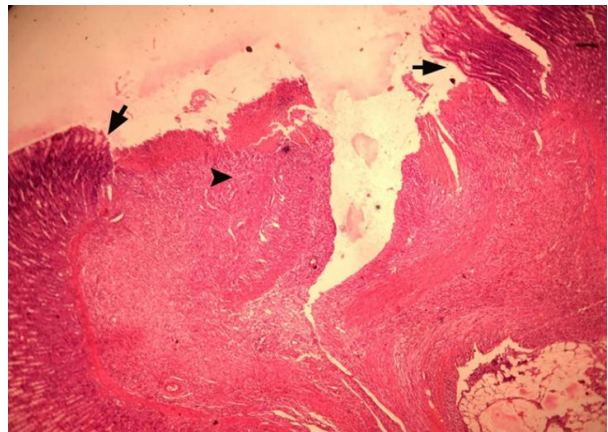
نگاره ۵. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۱۰ در روز ۷، که اپیتلیوم (پیکان) مهاجرت نکرده و نفوذ سلولهای التهابی (نوک پیکان) مشاهده می‌شود. (H&E, $\times 100$)



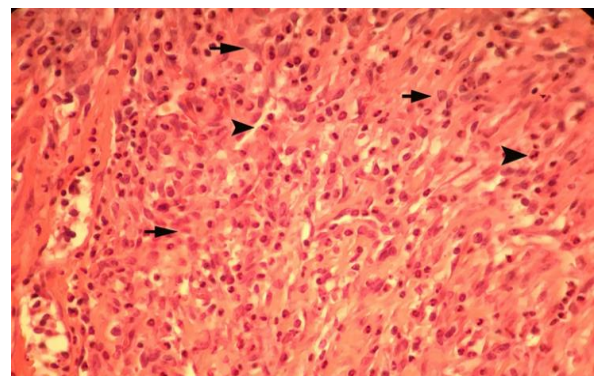
نگاره ۲. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۲ در روز ۷، فیروبلاستها (پیکان) و نفوذ سلولهای التهابی (نوک پیکان) مشاهده می‌شود. (H&E, $\times 400$)



نگاره ۶. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۱۰ در روز ۷، فیروبلاستها (پیکان) و نفوذ سلولهای التهابی (نوک پیکان) مشاهده می‌شود. (H&E, $\times 400$)



نگاره ۳. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۵ در روز ۷، که اپیتلیوم (پیکان) مهاجرت نکرده و نفوذ سلولهای التهابی (نوک پیکان) مشاهده می‌شود. (H&E, $\times 100$)

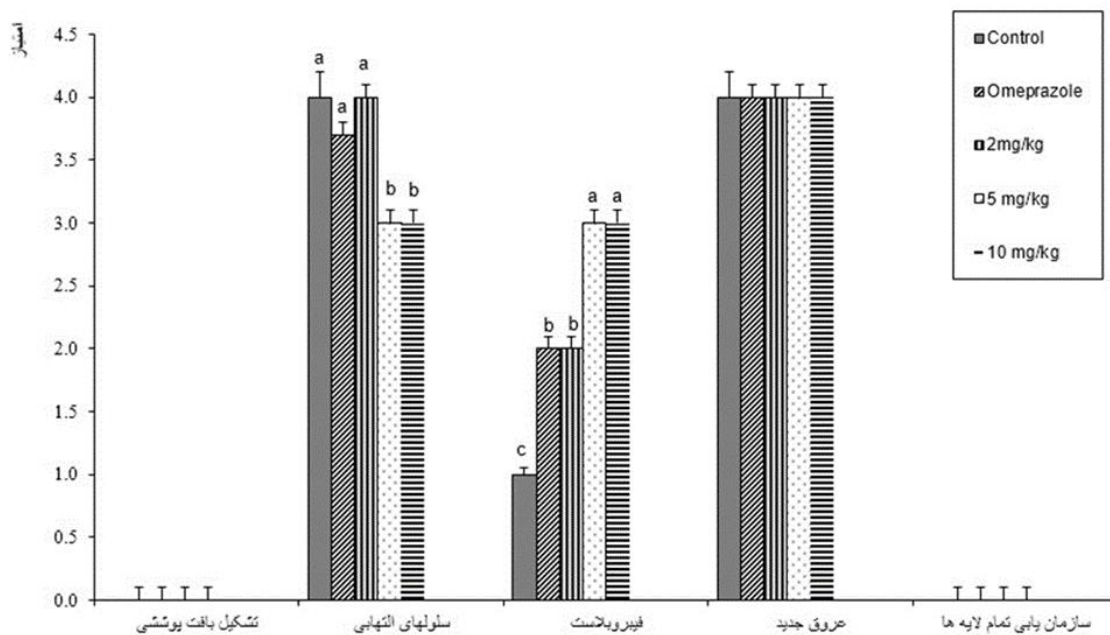


نگاره ۴. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۵ در روز ۷، فیروبلاستها (پیکان) و نفوذ سلولهای التهابی (نوک پیکان) مشاهده می‌شود. (H&E, $\times 100$)

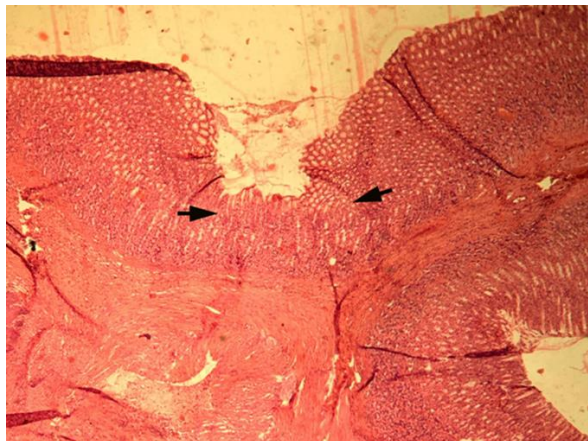
نتایج مربوط به آسیب شناختی بافتی در گروه های

مختلف در روز چهاردهم بعد از جراحی

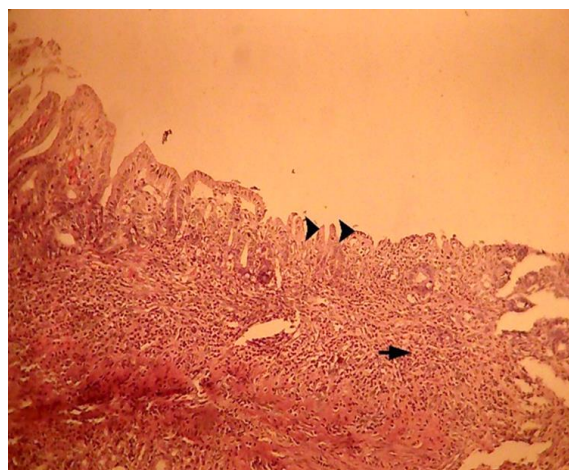
با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میانگین \pm خطای استاندارد (نمودار ۲) مشخص گردید اسید فولیک و امپرازول موجب افزایش تشکیل بافت پوششی، کاهش معنی دار میزان سلولهای التهابی، افزایش میزان فیروبلاست و سازمان یابی بهتر لایه های معده ($P < 0.05$) در روز چهاردهم بعد از جراحی در مقایسه با گروه کنترل شده است (نگاره ۷ الی ۱۲).



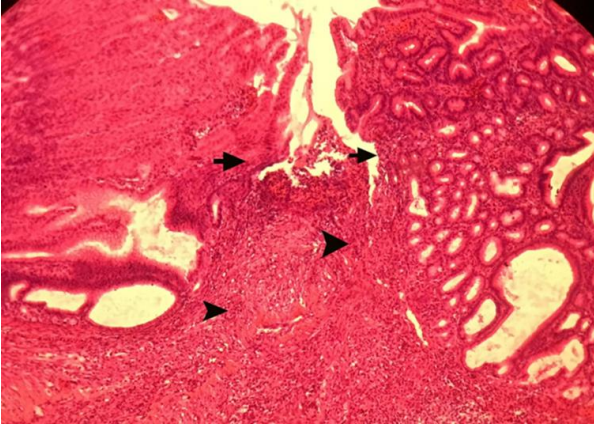
نمودار ۱. ارزیابی پاتولوژی روز هفتم (a,b,c حروف غیریکسان نشان دهنده اختلاف معنی دار است ($p < 0.05$))



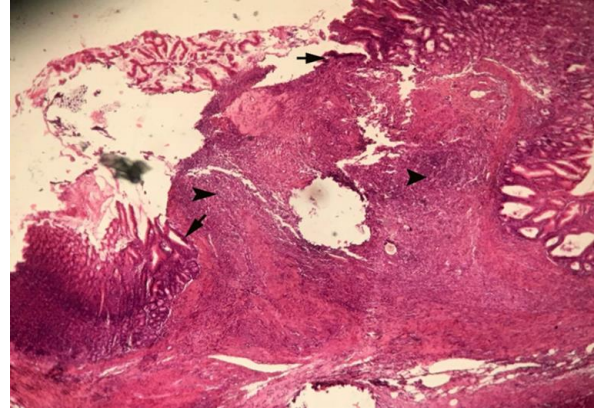
نگاره ۸. قسمتی از بافت معده امپرازول در روز ۱۴، که اپیتلیوم از بین رفته، بصورت کامل نوزایش یافته (نوک پیکان)، است. (H&E, $\times 100$)



نگاره ۷. قسمتی از بافت معده کنترل در روز ۱۴، اپیتلیوم از بین رفته در حال نوزایش (نوک پیکان)، نفوذ سلولهای التهابی (پیکان) مشاهده می شود. (H&E, $\times 100$)



نگاره ۱۲. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۱۰ در روز ۱۴، نوزایش اپیتلیوم (نوک پیکان) به میزان زیاد انجام گرفته و نفوذ سلولهای التهابی (پیکان) تک هسته ای مشاهده می شود. (H&E, $\times 100$)

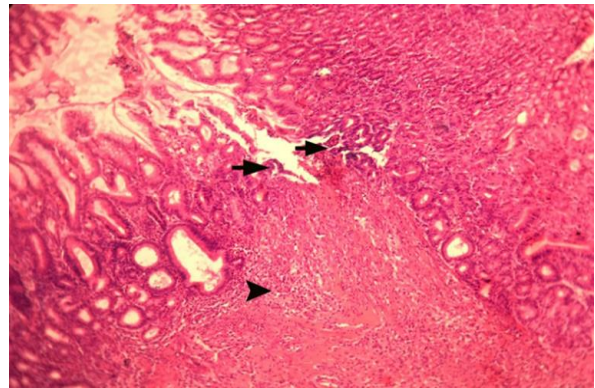


نگاره ۹. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۲ در روز ۱۴، اپیتلیوم از بین رفته در حال نوزایش (نوک پیکان) و نفوذ سلولهای التهابی (پیکان) مشاهده می شود. (H&E, $\times 100$)

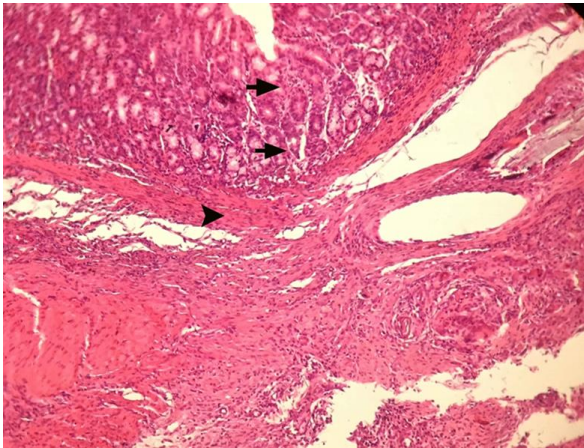
نتایج مربوط به آسیب شناختی بافتی در گروه های

مختلف در روز بیست و یکم بعد از جراحی

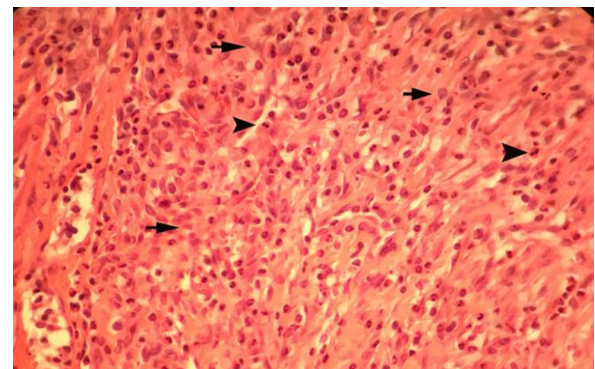
با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی میانگین \pm خطای استاندارد (نمودار ۳) مشخص گردید اسید فولیک باعث کاهش معنی دار میزان سلولهای التهابی و مانند گروه امپرازول سازمان یابی بهتر لایه های معده ($p < 0.05$) در روز بیست و یکم بعد از جراحی در مقایسه با گروه کنترل شده است (نگاره ۱۳ الی ۱۷).



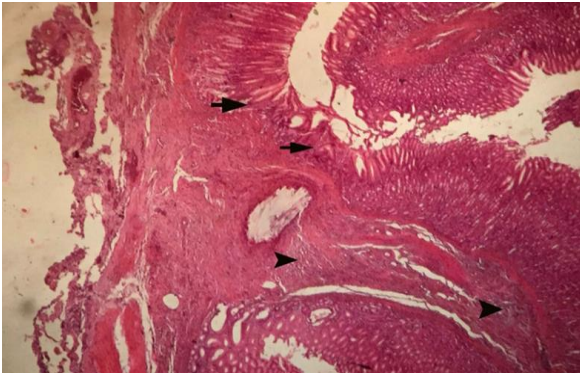
نگاره ۱۰. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۵ در روز ۱۴، نوزایش اپیتلیوم (نوک پیکان) به میزان زیاد انجام گرفته و نفوذ سلولهای التهابی (پیکان) تک هسته ای مشاهده می شود. (H&E, $\times 100$)



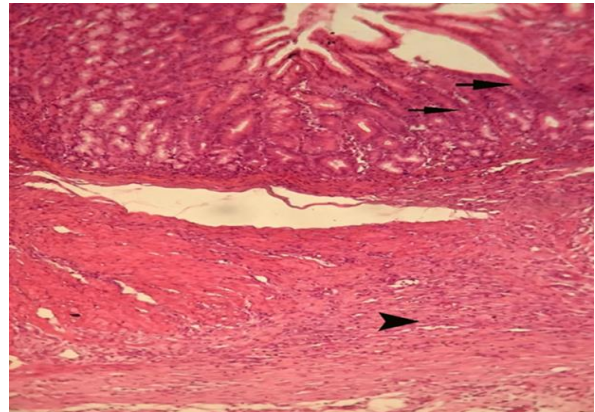
نگاره ۱۳. قسمتی از بافت معده کنترل در روز ۲۱، که اپیتلیوم از بین رفته، بصورت کامل نوزایش یافته (نوک پیکان)، است. ماهیچه مخاطی (نوک پیکان) بصورت کامل تشکیل شده است. (H&E, $\times 100$)



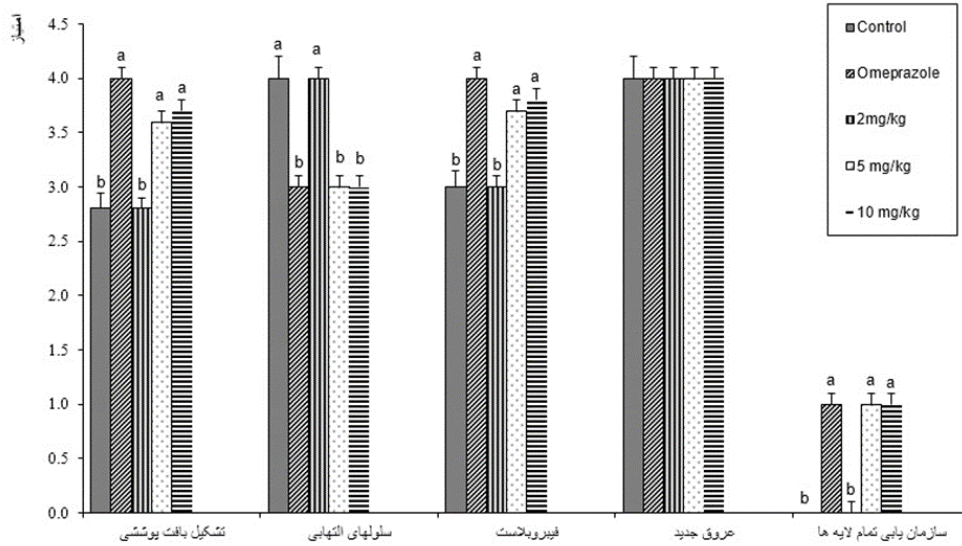
نگاره ۱۱. قسمتی از بافت معده اسید فولیک با دوز ۵ در روز ۱۴، که حضور زیاد فیبروبلاستها (پیکان) و نفوذ سلولهای التهابی (نوک پیکان) مشاهده می شود. (H&E, $\times 400$)



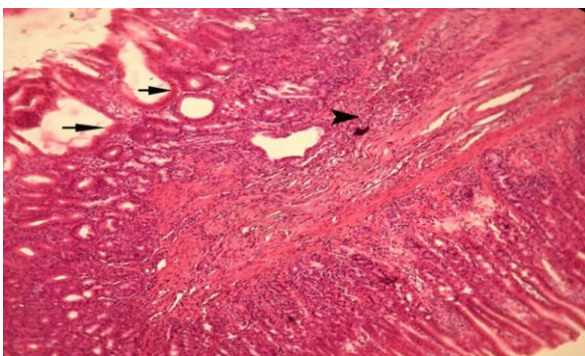
نگاره ۱۶. قسمتی از بافت معده اسید فولیک ۲ در روز ۲۱، که اپیتلیوم از بین رفته، بصورت کامل نوزایش یافته (نوک پیکان)، است. نفوذ بافت همبند در زیر مخاط (نوک پیکان) دیده می شود. (H&E, $\times 100$)



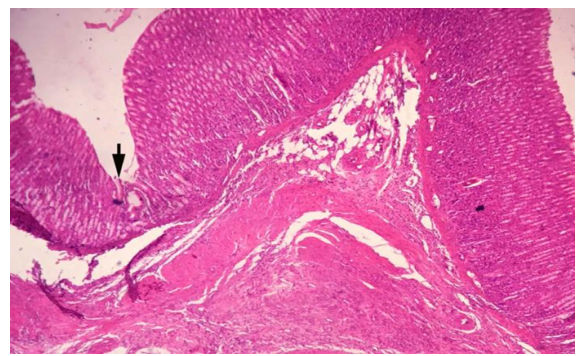
نگاره ۱۴. قسمتی از بافت معده امپرازول در روز ۲۱، که اپیتلیوم از بین رفته، بصورت کامل نوزایش یافته (نوک پیکان)، است. نفوذ بافت همبند در لایه عضلانی (نوک پیکان) دیده می شود. (H&E, $\times 100$)



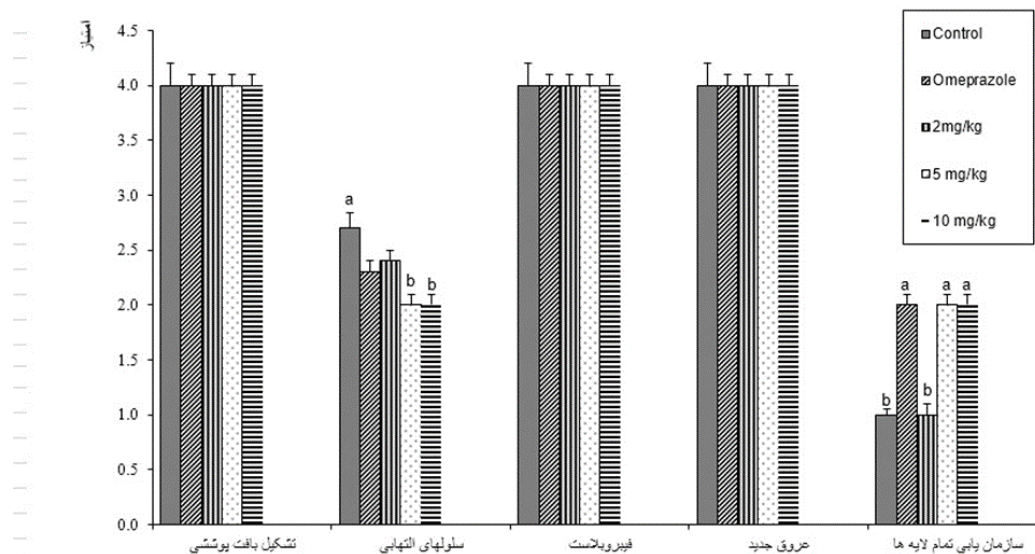
نمودار ۲. ارزیابی پاتولوژی روز چهاردهم (a, b) حروف غیر یکسان نشان دهنده اختلاف معنی دار است ($p < 0.05$)



نگاره ۱۷. قسمتی از بافت معده اسید فولیک ۱۰ در روز ۲۱، که اپیتلیوم از بین رفته، بصورت کامل نوزایش یافته (نوک پیکان)، است. بافت همبند التهابی (نوک پیکان) دیده می شود. (H&E, $\times 100$)



نگاره ۱۵. قسمتی از بافت معده اسید فولیک دوز ۵ در روز ۲۱، که اپیتلیوم از بین رفته، بصورت کامل نوزایش یافته (نوک پیکان)، است. بازایی مخاط و زیر مخاط بصورت کامل دیده می شود. (H&E, $\times 100$)



نمودار ۳. ارزیابی پاتولوژی روز بیست و یکم (a,b حروف غیریکسان نشان دهنده اختلاف معنی دار است ($p < 0.05$))

قلبی عروقی، دانسته های کمی در ارتباط با اسید فولیک در سایر بیماریها وجود دارد(۴). اسید فولیک به عنوان یک ماده مغذی نقش مهمی در متابولیسم آمینواسیدها و بیوسنتز نوکلئوتیدها ایفا می کند و برای تقسیم سلولی، رشد و هوموستاز بدن مورد نیاز است(۱۱). اسید فولیک باعث افزایش ثبات غشاء سلولی(۱۲) و حفاظت DNA از آسیب و نارسایی سلولی جلوگیری کند(۹). اسید فولیک موجب حفظ فعالیت آنتی اکسیدانی آنزیم SOD می شود، آنزیم SOD به عنوان تسریع کننده بازیابی و ترمیم سلولها نیز شناخته می شود و آسیب ایجاد شده به وسیله رادیکال های آزاد را کاهش می دهد(۱۳). مطالعات مختلف گزارش کرده اند که آسیبهای اکسیداتیو به دنبال کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی بر ضد پراکسیداسیون لیپیدی ایجاد می شود، همچنین از طریق کمبود فولات به دنبال مهار آنزیم دهیدروفولات ردوکتاز ایجاد می گردد(۱۴). یافته ها نشان می دهند که کمبود فولات موجب افزایش استرس اکسیداتیو می شود و رخدادهای تجربی نشان داده که اسیدفولیک به وسیله خاصیت آنتی اکسیدانی خود و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی عمل می

بحث

نتایج بدست آمده از این تحقیق حاکی از این بود که اسید فولیک از لحاظ ارزیابی هیستوپاتولوژیکی بر روی التیام زخم معده حاصل از گاستروتومی در موش صحرایی موثر می باشد. جریان داخل کبدی فولات، تغییر شکل زیستی دهیدروفولات و مشتقات فرمیل دهیدروفولات به شکل فعال MTHF-5 در روده کوچک انجام می شود و فرآیند نهایی شکل گیری پلی گلوتامات و ذخیره فولات که همگی برای هومئوستاز فولات مورد نیاز است در داخل کبد صورت می گیرد. هر بیماری گذرا یا مزمن اثر زیادی بر زیست دسترسی فولات دارد. کمبود فولات رخداد معمول در بسیاری از بیماری های کبدی است و اسید فولیک درمان معمول در بیماران کبدی است. اسیدفولیک دارای نقش اساسی در سنتز پورین و تیمیدین، تنظیم سیکل سلولی، آپوپتوز و ابقاء ثبات DNA دارد. علی رغم وجود اطلاعات مهم در ارتباط با نقش مکمل اسیدفولیک در پیشگیری از سرطان و بیماری های

کند(۱۵). در تحقیقی که توسط Mursillach و همکارانش در رت هایی که به طور تجربی در معرض تتراکلرید کرین قرار گرفته بودند انجام شد، مشاهده گردید که نکرور کبدی، التهاب و ایجاد پل های فیبروزی در کبد با دریافت مکمل اسید فولیک به صورت 25mg/kg به میزان خیلی زیادی بدتر شد و تغییرات هیستوشیمی و بیوشیمی شدیدی در آن رخ داد. هیستولوژی کبد همراه با ایجاد دیواره های فیبروتیک ضخیم، تولید ندول و افزایش بیان ژن های درگیر در فرآیند فیبروز بود. این محقق این اثر را به دوز استفاده شده مکمل اسید فولیک در این مطالعه نسبت می دهد و عنوان می کند که دوز استفاده شده به طور مشخصی بیشتر از دوز درمانی استاندارد بوده است(۱۶). فولات برای تنظیم سطوح هموسیستئین، متابولیسم RNA، DNA و متیلاسیون پروتئین های متعدد و اجزاء ساختاری سلول لازم است(۷). مطالعات نشان می دهند درمان با اسید فولیک به طور معنی داری مرگ نوروں های حرکتی در اختلالات حرکتی و همچنین بروز بیماری پارکینسون را کاهش می دهد(۱۷). همچنین نشان داده شده که کمبود فولات همراه با تعداد زیادی از اختلالات نظیر نقص لوله عصبی، کم خونی مگالوبلاستیک، تسریع فرآیند آترواسکلروز، اختلالات عصبی-روانی، اوستئوپوروز و بعضی سرطان ها است(۱۵). اسید فولیک به عنوان یک ماده مغذی نقش مهمی در متابولیسم آمینواسیدها و بیوسنتز نوکلئوتیدها ایفا می کند و برای تقسیم سلولی، رشد و هوموستاز بدن مورد نیاز است(۱۱). اسید فولیک باعث افزایش ثبات غشاء سلولی(۱۸) و حفاظت DNA از آسیب و نارسایی سلولی جلوگیری کند(۹). اسید فولیک موجب حفظ فعالیت آنتی اکسیدانی آنزیم SOD می شود، آنزیم SOD به عنوان تسریع کننده بازیابی و ترمیم سلولها نیز شناخته می شود و آسیب ایجاد شده به وسیله رادیکال های آزاد را کاهش می دهد(۱۳). تحقیقات نشان می دهد که فولات اثرات حفاظتی خود را از

طریق فعالیت پاکسازی رادیکال های آزاد انجام می دهد(۸). اسید فولیک موجب افزایش میزان متیلاسیون فسفولیپیدها می شود(۴). اثر مثبت اسید فولیک در پاکسازی آنتی-پیرین ها در دوره بازسازی سلولی ممکن است به خاطر مشارکت آن در سنتز نوکلئوتید، پروتئین و فسفولیپیدها باشد(۹). اسید فولیک موجب کاهش میزان هموسیستئین و نمایه های لیپیدی در بیماران با ریسک فاکتور آترواسکلروز می شود(۱۹) و عملکرد اندوتلیال را در بیماران با هایپرکلسترولمی بهبود می بخشد(۲۰). اسید فولیک با کاهش نفوذ لوکوسیت ها موجب تخفیف واکنش التهابی می شود و تولید بعضی میانجی های فیبروزی نظیر TGF توسط لوکوسیت ها را کاهش و از افزایش سنتز کلاژن و فیبروز پیشگیری می کند(۲۱). اثرات ضد التهابی اسید فولیک می تواند همراه با اثرات آنتی اکسیدانی یا ضد التهابی تولید سیتوکین باشد. اثر آنتی فیبروتیک اسید فولیک می تواند مرتبط با بلوک میتوژنیک TGF و سیگنال های فیبروزنیک باشد که در نهایت از آپوپتوز سلول ها پیشگیری می کند(۲۲). مشخص شده است که افزایش سطوح آنزیم های آنتی اکسیدانی ناشی از فولیک اسید مثل سوپراکسید دسموتاز و همچنین افزایش ترشح موکوس موجب اثرات محافظتی اسید فولیک بر علیه زخمهای معده می شود(۲۳). Morjan و همکاران (۲۰۱۳) بیان کردند که اسید فولیک اثرات سومندی بر گاستروپاتی ناشی از اندومتاسین در موش دارد(۲۳). تجویز اسید فولیک (۲ میلی گرم بر کیلوگرم) به مدت ۲۱ روز اثرات محافظتی بر معده دارد که این اثرات بواسطه اثرات آنتی اکسیدانی آن اعمال می شود و می تواند در بهبود زخم معده موثر باشد. این یافته با نتایج حاضر همسو بوده و در گروههای درمان شده با اسید فولیک شاخص های ارزیابی پاتولوژیکی وضعیت بهتری را نشان می دادند(۲۴). پیش درمان با سطوح مختلف اسید فولیک موجب مهار زخم های معده در مقایسه با گروه شاهد می

قرار گیرد. هرچند انجام آزمایشات تکمیلی و سلولی مفید خواهد بود.

فهرست منابع

1. Maciorkowska E, Kaczmariski M, Skowrońska J, Cieśla J, Chrzanowska U, Olejnik B, et al. Helicobacter pylori eradication as prevention against chronic peptic ulcer disease in children. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku* (1995). 2005;50:137-40.
2. Rajan E, Gostout CJ, Bonin EA, Moran EA, Locke RG, Szarka LA, et al. Endoscopic full-thickness biopsy of the gastric wall with defect closure by using an endoscopic suturing device: survival porcine study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(5):1014-9.
3. Lee JI, Kim JH, Kim JH, Choi BJ, Song YJ, Choi SB, et al. Indication for endoscopic treatment of ulcerative early gastric cancer according to depth of ulcer and morphological change. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(11):1718-25.
4. Ponziani FR, Cazzato I, Danese S, Fagioli S, Gionchetti P, Annicchiarico B, et al. Folate in gastrointestinal health and disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(3):376-85.
5. Ohrvik VE, Witthoft CM. Human folate bioavailability. *Nutrients*. 2011;3(4):475-90.
6. Mannino DM, Mulinare J, Ford ES, Schwartz J. Tobacco smoke exposure and decreased serum and red blood cell folate levels: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nicotine & tobacco research*. 2003;5(3):357-62.
7. Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(8):535-48.
8. Lee S-J, Kang M-H, Min H. Folic acid supplementation reduces oxidative stress and hepatic toxicity in rats treated chronically

شود. همچنین نشان داده شده که تجویز اسید فولیک موجب کاهش التهاب و آپوپتوز ناشی از مصرف اتانول در سلولهای اولسراتیو معدی می شود که نتایج حاضر همسو با این گزارش می باشد بطوریکه کاهش سلولهای التهابی در گروههای درمان شده با اسید فولیک نسبت به گروه کنترل دارای اختلاف معنی دار می باشد (۲۵). فولات فاکتور مهمی در سنتز پورین های با منشا درونی و تیامیدین، پایداری داکسی ریبونوکلیک اسید، آپیتوز است که از این طریق موجب کاهش بروز اولسر معدی می شود (۲۳). احتمال می رود اسید فولیک از طریق مهار رادیکال آزاد ناشی از اکسیداسیون لیپید و پروتیین نقش مهمی در مهار آسیب به سلول های معدی ایجاد می کند (۲۶). Cao و همکاران نشان دادند که اسید فولیک احتمالاً از طریق جایگزینی سریع سلول های آسیب دیده با سلول های جدید موجب افزایش سرعت ترمیم زخم می شود. احتمالاً نتایج حاضر نیز از این مکانیسم تبعیت می کند هرچند تحقیقات بیشتری در خصوص روشن شدن مکانیسم دقیق آن نیاز است (۲۷). از طرفی اسید فولیک موجب کاهش ترشح اسید معده می شود که از این طریق نیز موجب کاهش اثر اسید معدی بر سد موکوسی معده می شود (۲۶). مطالعات نشان می دهد اسید فولیک آپوپتوز و تخریب بافت پوششی معده را در زخم حاصل از مصرف الکل کاهش می دهد. در مطالعه حاضر نیز در روز ۱۴ میزان تشکیل بافت پوششی در گروههای درمان شده با اسید فولیک اختلاف معنی داری با گروه کنترل داشت و همسو با این مطالعه می باشد (۲۸).

نتیجه گیری

نتایج بدست آمده از این تحقیق حاکی از این بود که اسید فولیک روی التیام زخم معده حاصل از گاستروتومی در موش صحرائی موثر بوده و می تواند همراه با درمان های دیگر در بهبود جراحات حاصل از زخم معده مورد استفاده

- with ethanol. *Nutrition research and practice*. 2011;5(6):520-6.
9. Zviarynski I, Zavodnik L. The effect of folic acid on the drug metabolizing liver function in man with viral hepatitis. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 1999;51(4-5):455-7.
 10. Fattahian H, Nasirian A, Mortazavi P. The role of red and infrared low level laser therapy on unmeshed full-thickness free skin autograft in rabbits: As an animal model. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2013;19(5):829-36.
 11. Ying Y, Bing Y, CHEN D-w, Gang T, MAO X-b, Zheng P, et al. Effect of dietary folic acid supplementation on growth performance and hepatic protein metabolism in early-weaned intrauterine growth retardation piglets. *Journal of Integrative Agriculture*. 2013;12(5):862-8.
 12. Vogel HG. *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*: Springer Science & Business Media; 2002.
 13. Sarna LK, Wu N, Wang P, Hwang S-Y, Siow YL, O K. Folic acid supplementation attenuates high fat diet induced hepatic oxidative stress via regulation of NADPH oxidase. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2012;90(2):155-65.
 14. Lambie DG, Johnson RH. *Drugs and folate metabolism*. *Drugs*. 1985;30(2):145-55.
 15. Soliman ME. Evaluation of the possible protective role of folic acid on the liver toxicity induced experimentally by methotrexate in adult male albino rats. *Egypt J Histol*. 2009;32(1):118-28.
 16. Marsillach J, Ferre N, Camps J, Riu F, Rull A, Joven J. Moderately high folic acid supplementation exacerbates experimentally induced liver fibrosis in rats. *Experimental Biology and Medicine*. 2008;233(1):38-47.
 17. Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1G93A transgenic mice. *Neuropharmacology*. 2008;54(7):1112-9.
 18. Vogel H. Carbon tetrachloride induced liver fibrosis in rats. *Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological assays*, 2nd edn Vogel HG, Vogel WH (eds) Springer Verlag: Berlin 942pp. 2002.
 19. Mierzecki A, Kłoda K, Bukowska H, Chelstowski K, Makarewicz-Wujec M, Kozłowska-Wojciechowska M. Association between low-dose folic acid supplementation and blood lipids concentrations in male and female subjects with atherosclerosis risk factors. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2013;19:733.
 20. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Loon D, Milstien S, Koomans HA, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. *Circulation*. 1999;100(4):335-8.
 21. Maher JJ, editor *Interactions between hepatic stellate cells and the immune system*. *Seminars in liver disease*; 2001: Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
 22. Liu R-M, Pravia KG. Oxidative stress and glutathione in TGF- β -mediated fibrogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(1):1-15.
 23. Al Laham S, Morjan S, Atieh R. Gastroprotective efficacy of folic acid and omeprazole in indomethacin-induced gastropathy in rats. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2013;5(02):113-9.
 24. Ajeigbe K, Olaleye S, Oladejo E, Olayanju A. Effect of folic acid supplementation on oxidative gastric mucosa damage and acid secretory response in the rat. *Indian journal of pharmacology*. 2011;43(5):578.
 25. Ajeigbe K, Jaja L, Onifade A, Obabueki P, Owonikoko W. Folic Acid Supplementation Ameliorates Inflammation and Apoptosis in Ethanol-Induced Gastric Ulceration in Rats. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2017;5(12):101.
 26. Ajeigbe K, Oladejo E, Emikpe B, Asuk A, Olaleye S. The dual modulatory effect of

- folic acid supplementation on indomethacin induced gastropathy in the rat. *European Journal of Biological Sciences*. 2011;3(3):86-93.
27. Cao D-Z, Sun W-H, Ou X-L, Yu Q, Yu T, Zhang Y-Z, et al. Effects of folic acid on epithelial apoptosis and expression of Bcl-2 and p53 in premalignant gastric lesions. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2005;11(11):1571.
28. Szabo I, Tarnawski A. Apoptosis in the gastric mucosa: molecular mechanisms, basic and clinical implications. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2000;51(1).