

بررسی اثرات محافظتی سیرینجیک اسید بر زخم معده ناشی از اتانول در موش صحرایی

فاطمه حسین‌پور^۱، محمد هاشم‌نیا^۲، طاهره شیخی^۳، محمدمحسن سالاری اصل^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: الکل، یکی از عوامل اصلی آسیب مخاط و ایجاد زخم معده است. با توجه به نقش گونه‌های فعال اکسیژن در پاتوژنز زخم معده ناشی از اتانول و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سیرینجیک اسید، این مطالعه با هدف بررسی اثرات محافظتی احتمالی این ترکیب در زخم معده ناشی از اتانول در موش صحرایی انجام شد.

روش‌ها: ۳۰ سر موش صحرایی نر و بیستار بالغ به ۵ گروه ۶تایی تقسیم شدند: کنترل منفی (نرمال سالین)، کنترل مثبت (نرمال سالین و اتانول مطلق)، کنترل استاندارد (لانسوپرازول و اتانول) و گروه‌های تیمار با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیرینجیک اسید همراه با اتانول. دوره درمان ۱۴ روز بوده و حیوانات نرمال سالین، لانسوپرازول و سیرینجیک اسید را روزانه از طریق خوراکی دریافت کردند. در روز پانزدهم تمام گروه‌ها به جز کنترل منفی، اتانول مطلق را نیز با گاوژ دریافت کردند و ۴ ساعت بعد موش‌ها آسان‌کشی شدند. سپس نمونه‌های مخاطی معده جهت ارزیابی هیستوپاتولوژیک و اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: پیش‌درمانی با سیرینجیک اسید موجب بهبود ضایعات ماکروسکوپی (درصد بازدارندگی ۶۱/۳۵ در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و هیستوپاتولوژیک ناشی از اتانول در مخاط معده شد. همچنین، این دارو با کاهش میزان مالون دی‌آلدهید، وضعیت اکسیدانی تام و شاخص استرس اکسیداتیو و نیز با افزایش میزان سوپراکسید دیسموتاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در مخاط بافت معده موجب تخفیف استرس اکسیداتیو گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که پیش‌درمانی با سیرینجیک اسید اثر محافظتی معنی‌داری علیه زخم معده ناشی از اتانول داشت که این اثر می‌تواند به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی آن باشد.

واژگان کلیدی: سیرینجیک اسید؛ زخم معده؛ اتانول؛ موش صحرایی؛ استرس اکسیداتیو

ارجاع: حسین‌پور فاطمه، هاشم‌نیا محمد، شیخی طاهره، سالاری اصل محمدمحسن. بررسی اثرات محافظتی سیرینجیک اسید بر زخم معده ناشی از اتانول در موش صحرایی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۷): ۱۰۳۳-۱۰۴۳.

مقدمه

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، و افزایش مصرف سیگار و الکل می‌باشند (۳). از آن‌جا که مصرف بی‌رویه الکل، مهم‌ترین عامل آسیب مخاط معده است، مدل زخم معده ناشی از اتانول اغلب برای غربال‌گری و همچنین مطالعه مکانیسم‌های محافظتی ترکیبات ضد زخم استفاده می‌شود (۴).

مصرف اتانول ترشح بی‌کربنات و موکوس را کاهش داده، همچنین موجب نکرور سلولی، نفوذ سلول‌های التهابی، آسیب عروقی و کاهش جریان خون و در نتیجه زخم معده می‌شود. این اثرات به تولید رادیکال‌های آزاد هیدروپروکسی و آنیون سوپراکسید نسبت داده می‌شود و تشدید استرس اکسیداتیو را به دنبال دارد (۲، ۵).

زخم معده، یکی از اختلالات رایج دستگاه گوارش است که حدود ۱۰ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). زخم معده به دلیل عدم تعادل بین مکانیسم‌های دفاعی و عوامل مهاجم در معده رخ می‌دهد. مکانیسم‌های دفاعی شامل ترشح موکوس و پروستاگلاندین، حضور آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی در معده، تکثیر سریع سلولی و جریان خون است، در حالی که عوامل مهاجم شامل ترشح پپسین و اسید معده، تولید گونه‌های فعال اکسیژن و هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد (۲). مهم‌ترین عواملی که موجب افزایش بروز زخم معده می‌شوند شامل ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری، استفاده از

۱- استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۲- دانشیار، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۳- دکتری حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: فاطمه حسین‌پور؛ استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

رایج‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان و مدیریت زخم معده شامل آنتی‌اسیدها (هیدروکسید آلومینیوم/منیزیم)، آنتاگونیست‌های گیرنده H₂ (مانند فاموتیدین)، مهارکننده‌های پمپ پروتون (از جمله لانسوپرازول) و نیز ترکیبات محافظت‌کننده‌ی مخاط معده (همچون سوکرالفیت و بیسموت ساب سیترات) می‌باشند. از آن‌جا که این داروها باعث عوارض جانبی مختلف همچون نلتولنی جنسی، آریتمی، اختلالات خونی، حساسیت مفرط، شکستگی ناشی از پوکی استخوان و ژنیکوماستی می‌شوند، اثرات ترکیبات طبیعی و به‌ویژه با منشأ گیاهی بر روی زخم معده توسط پژوهشگران مختلف مورد بررسی قرار گرفته است (۶، ۷).

سیرینجیک اسید، یک اسید فنولی است که به‌میزان فراوان در گیاهان مختلف و نیز در قارچ یافت می‌شود (۸، ۹). مطالعات متعدد به اثرات مفید و کاربردهای مختلف این ماده در اختلالاتی همچون بیماری‌های کبدی، قلب و عروق، دیابت و ایسکمی مغز پرداخته‌اند. همچنین گفته شده سیرینجیک اسید اثرات ضد سرطان، ضد التهاب، ضد میکروبی و به‌ویژه آنتی‌اکسیدان دارد (۱۰-۱۲). آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی تمایل به سرکوب استرس اکسیداتیو و خنثی کردن رادیکال‌های آزاد تولید شده در سیستم‌های بیولوژیک دارند. فعالیت از بین بردن رادیکال‌های آزاد اسیدهای فنولی به‌حضور تعدادی از گروه‌های هیدروکسیل متصل به حلقه‌ی معطر مولکول بنزوتیک یا سینامیک اسید بستگی دارد (۱۰، ۱۳).

از آن‌جا که یکی از مکانیسم‌های اصلی القای زخم معده توسط اتانول تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشد و نیز با توجه به فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی سیرینجیک اسید، هدف از این مطالعه، بررسی اثرات محافظتی احتمالی این ترکیب در زخم معده ناشی از اتانول در موش صحرایی بوده است.

روش‌ها

جهت انجام این مطالعه، ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 250 ± 10 گرم به‌منظور سازگاری با شرایط جدید، در خانه حیوانات براساس شرایط نگهداری حیوانات آزمایشگاهی منتشر شده توسط NIH، در قفس‌های تمیز، درجه حرارت ۲۴-۲۲ درجه سلسیوس، رطوبت نسبی ۵۰-۴۰ درصد و ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری و با غذای پلت شده استاندارد و آب تغذیه شدند. این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه رازی کرمانشاه با کد IR.RAZI.REC.1401.068 به تصویب رسید. حیوانات مورد آزمون، پس از گذشت یک هفته توزین شده و به‌طور تصادفی در ۵ گروه ($n = 6$) به‌صورت زیر تقسیم شدند.

گروهبندی حیوانات

۱- گروه کنترل منفی: حیوانات تیمار شده با نرمال سالین، ۲- گروه

کنترل مثبت: حیوانات تیمار شده با نرمال سالین و دریافت‌کننده‌ی اتانول مطلق با دوز ۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم (گروه کنترل اتانول) (۱۴)، ۳- گروه کنترل استاندارد: حیوانات تیمار شده با لانسوپرازول با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۷) و دریافت‌کننده‌ی اتانول، ۴- گروه تیمار ۱: حیوانات تحت درمان با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیرینجیک اسید (شرکت Merck، CAS No: 530-57-4 و خلوص ۹۵٪) و دریافت‌کننده‌ی اتانول (۱۵، ۱۶)، ۵- گروه تیمار ۲: حیوانات تحت درمان با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیرینجیک اسید (۱۵، ۱۶) و دریافت‌کننده‌ی اتانول. دوره درمان ۱۴ روز بوده (۱۴) و حیوانات نرمال سالین، لانسوپرازول و سیرینجیک اسید را روزانه و به مدت ۱۴ روز از طریق خوراکی دریافت کردند.

کالبدگشایی و اخذ نمونه

پس از طی دوره درمان، حیوانات به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم شده، اما اجازه دسترسی آزادانه به آب را داشتند. روز پانزدهم اتانول مطلق به همه گروه‌ها به جز گروه کنترل منفی، به‌صورت خوراکی تجویز شده و ۴ ساعت بعد (۱۷)، موش‌ها با تزریق درون‌صفافی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (۱۸) آسان‌کشی شدند، سپس محوطه شکمی باز شده و معده حیوانات به‌منظور ارزیابی‌های بافتی جدا گردید. پس از اندازه‌گیری pH محتویات معده با استفاده از پی‌اچ متر دیجیتال، بررسی ماکروسکوپی زخم معده به‌شیوه‌ای که در ذیل آورده شده است صورت گرفت. سپس بخش غده‌ای معده جدا شده و به دو قسمت مساوی تقسیم گردید. یک بخش در فرمالین بافر ۱۰ درصد جهت تهیه لام‌های پاتولوژی قرار گرفت و بخش دیگر جهت اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو در میکرو تیوب قرار گرفته و در فریزر ۸۰- درجه نگهداری گردید.

برسی ماکروسکوپی زخم معده

معده‌ها پس از خارج نمودن از بدن حیوان، از خمیدگی بزرگ برش داده شدند و پس از شستشو توسط نرمال سالین، بر سطح سینی تشریح ثابت شدند و به کمک دوربین از هر معده با فاصله معین عکس‌برداری شد. برای افزایش کنتراست عکس‌ها، نرم‌افزار فتوشاپ ورژن ۴ مورد استفاده قرار گرفت. نهایتاً، با استفاده از نرم افزار Image J ورژن ۱/۴۵ مساحت زخم و مساحت کل برای هر معده اندازه‌گیری شد و ایندکس زخم و میزان بازدارندگی برای هر گروه به روش زیر محاسبه شد (۱۹، ۲۰).

ایندکس زخم = [مساحت زخم (میلی‌متر مربع) / کل مساحت معده (میلی‌متر مربع)] $\times 100$

درصد بازدارندگی = [ایندکس زخم (گروه اتانول) - ایندکس

زخم (گروه درمان) / ایندکس زخم (گروه اتانول)] $\times 100$

روش تهیه مقاطع هیستوپاتولوژی

جهت انجام مطالعات هیستوپاتولوژی، نمونه‌های بافتی در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شدند و سپس مراحل آبگیری، شفاف‌سازی و آغشتگی با پارافین به طریقه‌ی اتوماتیک و با استفاده از دستگاه پاساژ بافتی انجام گرفت. سپس نمونه‌های بافتی در بلوک‌های پارافینی قالب‌گیری شدند و با استفاده از دستگاه میکروتوم برش‌هایی به قطر ۵ میکرون تهیه شد. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین طبق روش متداول انجام گرفت و در نهایت ضایعات بافتی به‌وسیله‌ی میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند.

محاسبه‌ی رتبه‌ی هیستوپاتولوژیک

ضایعات میکروسکوپی معده بر اساس مقیاس ۰ تا ۱۴، مطابق با معیارهای توصیف‌شده توسط Laine و Weinstein امتیازدهی شدند (۲۱). به طور خلاصه، یک بخش ۱ سانتی‌متری از هر مقطع بافت‌شناسی برای از دست رفتن سلول‌های اپیتلیال (امتیاز: ۰-۳)، ادم زیرمخاطی (امتیاز: ۰-۴)، آسیب هموراژیک (امتیاز: ۰-۴) و حضور سلول‌های التهابی (امتیاز: ۰-۳) مورد بررسی قرار گرفت.

اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت معده

پروتئین تام

جهت اندازه‌گیری پروتئین تام از کیت Nadford® (نوند سلامت ارومیه، ایران) استفاده شد. اساس کار به روش برادفورد و با استفاده از رنگ کوماسی بلو G-250 می‌باشد. جذب نوری نمونه‌ها توسط میکروپلیت ریدر و در طول موج ۵۹۵ نانومتر قرائت و بر اساس منحنی استاندارد، غلظت پروتئین تام بافت معده در تمام گروه‌ها محاسبه گردید. این شاخص جهت استاندارد کردن شاخص‌های استرس اکسیداتیو شامل مالون دی‌آلدهید (MDA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) و وضعیت اکسیدانی تام (TOS) مورد بررسی قرار گرفت.

مالون دی‌آلدهید

سنجش این شاخص با استفاده از کیت Nalondi®، خریداری شده از شرکت نوند سلامت، انجام گرفت. جذب نوری نمونه‌ها توسط میکروپلیت ریدر و در ۵۵۰ نانومتر قرائت شده و با استفاده از منحنی استاندارد، غلظت MDA مربوط به هر کدام از نمونه‌های معده محاسبه و به‌صورت نانومول بر میلی‌گرم پروتئین گزارش گردید.

سوپراکسید دیسموتاز

میزان این شاخص با استفاده از کیت شرکت نوند سلامت (Nasdox®) اندازه‌گیری شد. جذب نوری نمونه‌ها در ۴۰۵ نانومتر و توسط میکروپلیت ریدر قرائت شده و با استفاده از منحنی استاندارد، غلظت SOD مربوط به نمونه‌های بافت معده در تمام گروه‌ها محاسبه و بر اساس واحد بر میلی‌گرم پروتئین گزارش گردید.

وضعیت اکسیدانی تام

اندازه‌گیری این شاخص با استفاده از کیت تجاری Natos خریداری شده از شرکت نوند سلامت انجام گرفت. جذب نوری نمونه‌ها طبق دستورالعمل شرکت سازنده، در طول موج ۵۳۰ نانومتر و توسط میکروپلیت ریدر قرائت شد. پس از رسم منحنی استاندارد، غلظت TOS بر حسب میکرومول بر میلی‌گرم پروتئین بافت معده گزارش گردید.

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام

غلظت TAC با استفاده از کیت تجاری Zantox (کاوش آراین آزما، بیرجند، ایران) با استفاده از روش کالریمتری در طول موج ۵۹۳ نانومتر مطابق با دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. نتایج به‌دست‌آمده به صورت میکرومول بر میلی‌گرم پروتئین بافت معده ارائه شد.

شاخص استرس اکسیداتیو

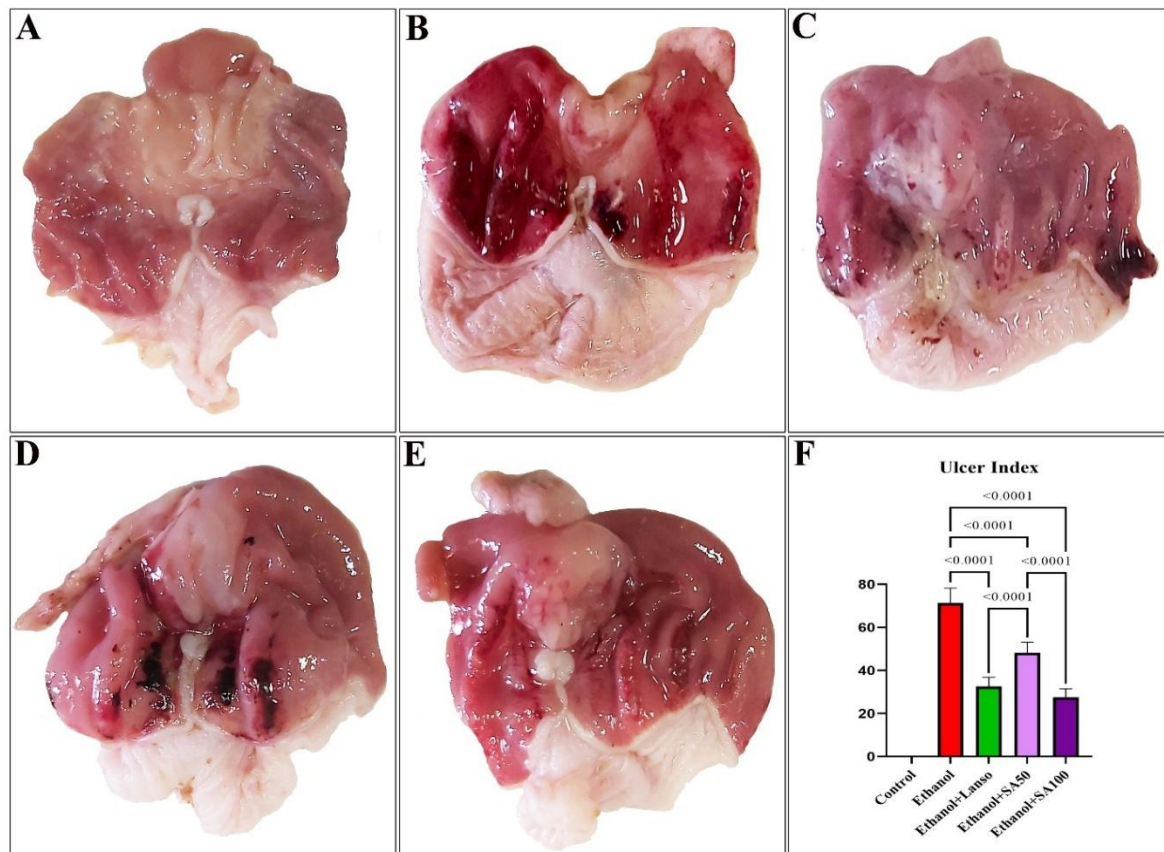
محاسبه‌ی شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) با تقسیم وضعیت اکسیدانی تام بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام مربوط به هر نمونه در تمامی گروه‌ها انجام شد.

ارزیابی داده‌های کمی با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One way ANOVA) و تست تعقیبی Tukey و داده‌های کیفی از جمله یافته‌های هیستوپاتولوژی با استفاده از تحلیل واریانس رتبه‌ای Kruskal-Wallis با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام و سطح آماری معنی‌دار، $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ضایعات ماکروسکوپی

در بررسی ماکروسکوپی معده در گروه‌های مختلف، ضایعات پراکنده‌ای با اشکال و اندازه‌های متفاوت در سرتاسر سطح معده مشاهده شد. بیشترین میزان پرخونی و خونریزی به‌صورت باندهای طولی هموراژیک و ضایعات پتشی، در گروه کنترل دریافت‌کننده‌ی محلول لتانول مطلق مشاهده شد. در مقابل، شدت و گستردگی این ضایعات در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی لانسوپرازول و سیرینجیک اسید به‌طور قابل توجهی کاهش یافته بود (شکل ۱A-E). بالاترین ایندکس زخم در موش‌های گروه کنترل دریافت‌کننده‌ی محلول اتانول مشاهده شد، در حالی که کمترین ایندکس زخم و بالاترین درصد پیشگیری مربوط به گروه سیرینجیک اسید ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (با درصد پیشگیری ۶۱/۳۵ درصد) بود و پس از آن گروه‌های لانسوپرازول (با درصد پیشگیری ۵۴/۳۳ درصد) و سیرینجیک اسید ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (با درصد پیشگیری ۳۲/۳۴ درصد) در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند (شکل ۱F).

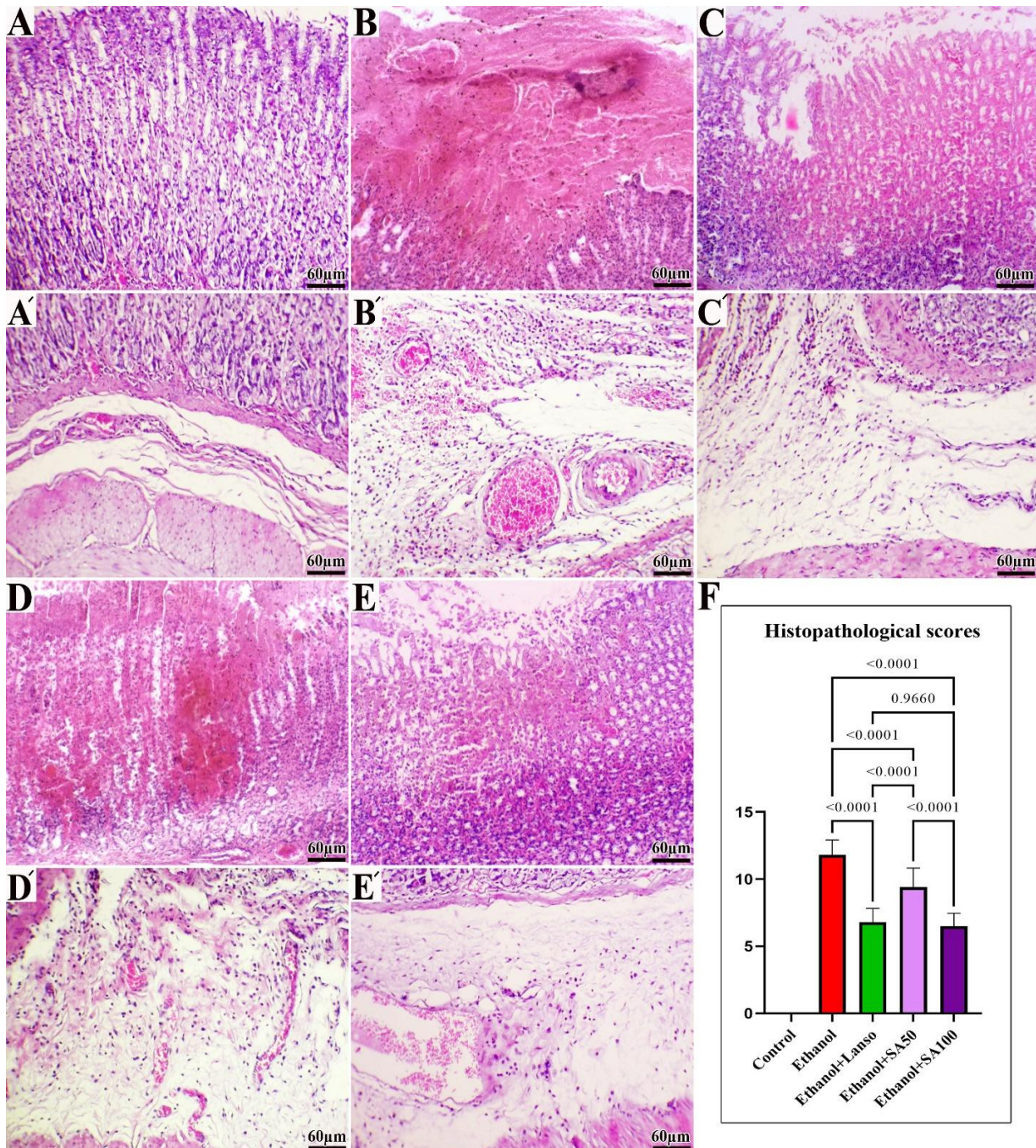


شکل ۱. نمای ماکروسکوپیک مخاط معده. اثر دوزهای مختلف سیرینجیک اسید و لانسوپرازول بر شدت ضایعه مخاط معده در مدل زخم معده ناشی از اتانول. (A) گروه کنترل منفی. ساختار معده طبیعی بود و هیچ آسیبی در مخاط معده مشاهده نشد؛ (B) گروه کنترل اتانول. ضایعات شدید مانند پرخونی و خونریزی بصورت باندهای طولی همورازیک و ضایعات پتشی همراه با نکروز بافتی؛ (C) گروه پیش‌درمان با لانسوپرازول. وجود ضایعات خفیف در مخاط معده؛ (D) گروه پیش‌درمان با سیرینجیک اسید ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم. وجود ضایعات متوسط در مخاط معده؛ (E) گروه پیش‌درمان با سیرینجیک اسید ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم. وجود ضایعات خفیف در مخاط معده؛ (F) ایندکس زخم ماکروسکوپیک در گروه‌های مختلف؛ مقادیر نشان‌دهنده‌ی میانگین $\pm$ انحراف معیار است. نتایج با $P < 0/05$ ارائه شده‌اند.

ضایعات میکروسکوپیک

در بررسی‌های میکروسکوپی، معده موش‌های گروه کنترل منفی دارای ساختار طبیعی و منظم بود. اپیتلیوم سطحی معده به‌صورت یک‌لایه منظم از سلول‌های استوانه‌ای مخاطی مشاهده شد که دارای سیتوپلاسم روشن و هسته‌های بازوفیلیک کشیده بودند. غدد معده متشکل از سلول‌های اصلی (Chief cells) با سیتوپلاسم بازوفیلیک و سلول‌های پاریتال (Parietal cells) با سیتوپلاسم اتوزینوفیلیک به‌صورت پراکنده در میان سلول‌های اصلی مشاهده شدند. لامینا پروپریا دارای مقدار متناسبی از سلول‌های فیروپلاستی و اجزای بافت همبند بود. لایه زیرمخاط نیز سالم و فاقد ادم، نفوذ سلول‌های التهابی یا فبرین بود. در بخش‌های عضلانی معده، لایه‌های عضلانی طولی، حلقوی و مورب به‌خوبی حفظ شده و دارای تراکم سلولی طبیعی بودند. لایه سروزی نیز بدون تغییرات آسیب‌شناختی مشاهده شد (شکل ۲A، A').

در مقابل، معده موش‌های دریافت‌کننده‌ی اتانول در گروه‌های مختلف درجات متفاوتی از ضایعات شامل زخم‌های مخاطی، خونریزی در مخاط، نکروز قطعه‌ای اپیتلیوم مخاطی، تخریب و بی‌نظمی غدد معده، از بین رفتن سلول‌های اصلی و مرز نشین، ادم زیر مخاط همراه با نفوذ فبرین در برخی از مقاطع و نفوذ گسترده سلول‌های التهابی، عملیات نوتروفیل‌ها و به تعداد کمتر لنفوسیت، ماکروفاژ و پلاسماسل در زیر مخاط مشاهده شد. بیشترین شدت و گستردگی ضایعات در گروه کنترل دریافت‌کننده‌ی محلول اتانول مطلق مشاهده شد. موش‌های دریافت‌کننده لانسوپرازول و سیرینجیک اسید در دوزهای مختلف، کاهش قابل‌توجهی در میزان زخم‌های مخاطی، کاهش شدت خونریزی و ادم زیرمخاطی و کاهش نفوذ سلول‌های التهابی را نشان دادند. کمترین میزان ضایعات و در نتیجه بهترین اثر محافظتی در موش‌های دریافت‌کننده‌ی سیرینجیک اسید با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد (شکل ۲B، B' - E، E').



شکل ۲. نمای میکروسکوپیک مخاط معده. اثر دوزهای مختلف سیرینجیک اسید و لانسوپرازول بر شدت ضایعه مخاط معده در مدل زخم معده ناشی از اتانول (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین). (B) گروه کنترل اتانول. ضایعات شدید شامل کنده شدن مخاط، خونریزی در مخاط، نکروز قطعه‌ای اپیتلیوم مخاط معده، بهم خوردن نظم غدد معده و از بین رفتن سلول‌های غدد، (B') ادم شدید زیر مخاط همراه با خونریزی و نفوذ تعداد زیادی سلول‌های التهابی در زیر مخاط؛ (C) گروه پیش درمان با لانسوپرازول. زخم‌های مخاطی متوسط تا خفیف، خونریزی متوسط در مخاط، نکروز متوسط اپیتلیوم مخاط معده و بهم خوردن نظم غدد معده، (C') ادم متوسط زیر مخاط همراه با خونریزی و التهاب خفیف در زیر مخاط؛ (D) گروه پیش‌درمان با سیرینجیک اسید ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم. زخم‌های مخاطی متوسط، خونریزی شدید در مخاط، نکروز متوسط اپیتلیوم مخاط معده، (D') ادم متوسط زیر مخاط همراه با خونریزی و نفوذ متوسط سلول‌های التهابی در زیر مخاط؛ (E) گروه پیش‌درمان با سیرینجیک اسید ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم. زخم‌های مخاطی خفیف، خونریزی خفیف در مخاط، نکروز خفیف اپیتلیوم مخاط معده و نظم و سازمان‌یابی بهتر غدد معده، (E') ادم متوسط زیر مخاط همراه با پرخونی و نفوذ خفیف سلول‌های التهابی؛ (F) نمره هیستوپاتولوژیک زخم در گروه‌های مختلف؛ مقادیر نشان‌دهنده‌ی میانگین $\pm$ انحراف معیار است. نتایج با $P < 0.05$ ارائه شده‌اند.

پایین تر از گروه کنترل منفی بود.

میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی تام

همان طور که در شکل ۳. D نشان داده شده است، میزان TAC در گروه کنترل اتانول نسبت به گروه کنترل منفی کاهش یافت ($P < 0/0001$). تجویز لانسوپرازول و سیرینجیک اسید موجب افزایش این شاخص نسبت به کنترل اتانول گردید ($P < 0/0001$). همچنین سیرینجیک اسید با دوز ۱۰۰ در مقایسه با دوز ۵۰ این ترکیب به میزان بیشتری TAC را نسبت به گروه کنترل اتانول افزایش داد ($P = 0/0375$). ضمناً نمودار مذکور حاکی از آن است که درمان با این ترکیبات توانست میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی تام را به حالت طبیعی (کنترل منفی) نزدیک کند ($P > 0/05$)، تا آنجا که دوز ۱۰۰ سیرینجیک اسید میزان این شاخص را نسبت به حالت طبیعی بالاتر نیز برد ($P = 0/0298$).

میزان وضعیت اکسیدانی تام

شکل ۳. E نشان می دهد که اتانول موجب افزایش میزان TOS نسبت به گروه کنترل منفی گردید ($P < 0/0001$). دریافت لانسوپرازول و سیرینجیک اسید موجب کاهش میزان این شاخص نسبت به کنترل اتانول گردید ($P < 0/0001$). در میان گروه های درمان، سیرینجیک اسید ۱۰۰ با سطح معنی داری $P = 0/0017$ نسبت به گروه سیرینجیک اسید ۵۰، اثر محافظتی بهتری در کاهش میزان این شاخص نسبت به کنترل اتانول داشت. در مقایسه با گروه کنترل منفی، هیچ کدام از گروه های درمان (لانسوپرازول، سیرینجیک اسید ۵۰ و ۱۰۰) نتوانستند میزان این شاخص را تا سطح طبیعی بالا ببرند و به ترتیب با سطح معنی داری $P < 0/0001$ ، $P < 0/0001$ و $P = 0/0059$ با کنترل منفی تفاوت داشتند.

شاخص استرس اکسیداتیو

شکل ۳. F نشان می دهد که شاخص استرس اکسیداتیو در گروه کنترل اتانول نسبت به کنترل منفی به طور معنی داری افزایش یافته است ($P < 0/0001$). پیش درمانی با لانسوپرازول و سیرینجیک اسید با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ به ترتیب با سطح معنی داری $P = 0/0008$ ، $P = 0/0029$ و $P = 0/0005$ این شاخص را نسبت به گروه کنترل اتانول کاهش داد.

بحث

تاکنون پژوهشی در زمینه اثرات محافظتی سیرینجیک اسید بر زخم معده ناشی از اتانول در شرایط درون تنی صورت نگرفته است. به طور خلاصه نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سیرینجیک اسید توانست اسیدیته افزایش یافته محتویات معده به دنبال تجویز اتانول

در بررسی نمره هیستوپاتولوژیک زخم، بالاترین نمره در موش های گروه کنترل اتانول مشاهده شد. میزان کاهش رتبه ی زخم در هر سه گروه درمان نسبت به گروه کنترل اتانول معنی دار بود ($P < 0/0001$). در مقایسه بین گروه های درمان، کمترین رتبه ی زخم در گروه دریافت کننده ی سیرینجیک اسید با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم مشاهده شد که این تفاوت نسبت به گروه دریافت کننده ی سیرینجیک اسید با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم معنی دار بود ($P < 0/0001$) (شکل ۲F).

اسیدیته محتویات معده

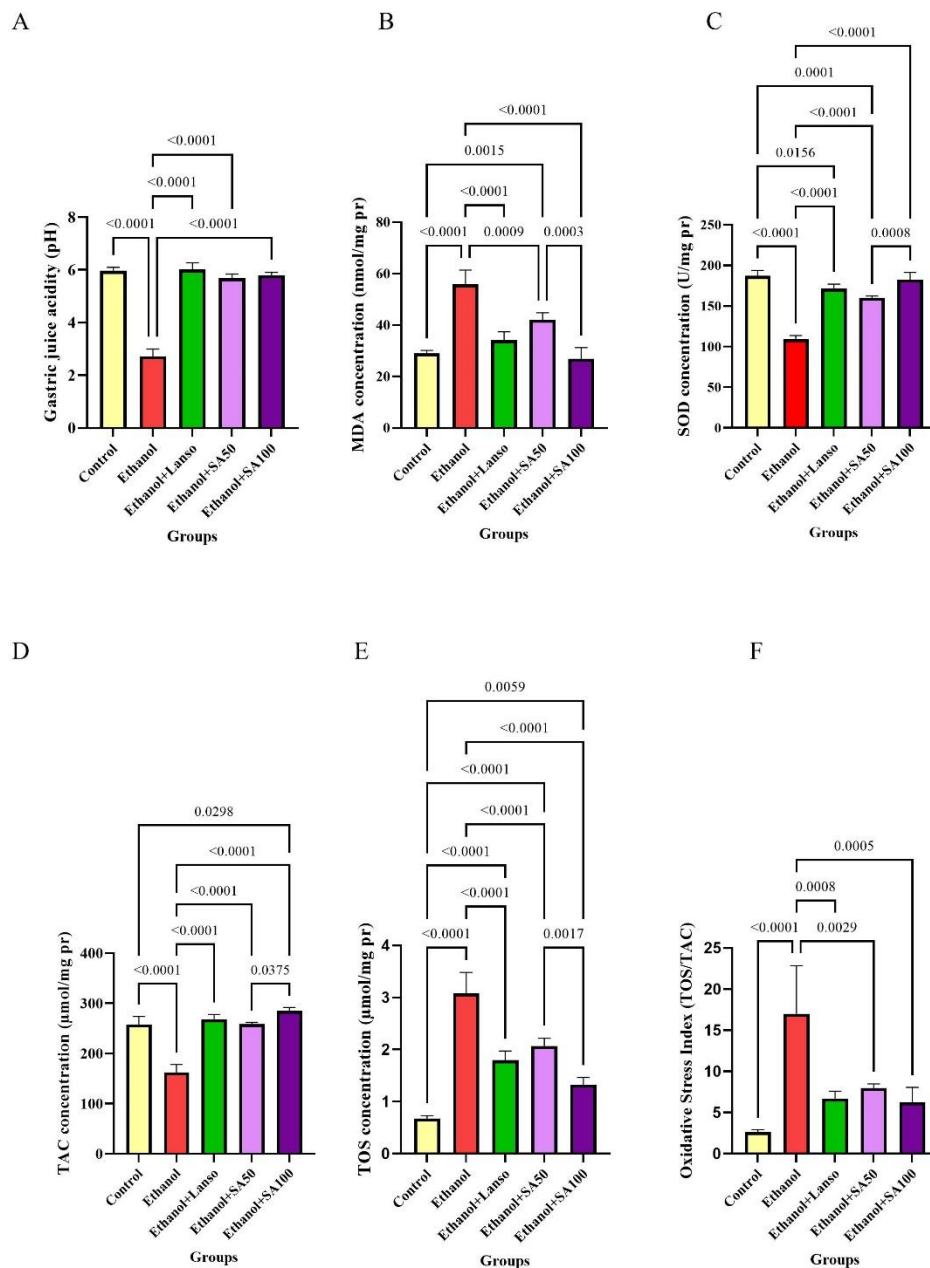
همان طور که شکل ۳. A نشان می دهد، pH محتویات معده در گروه کنترل اتانول نسبت به گروه کنترل منفی به طور معنی داری کاهش یافت ($P < 0/0001$). پیش درمانی با لانسوپرازول و سیرینجیک اسید با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم میزان pH را نسبت به گروه دریافت کننده ی محلول اتانول مطلق، به طور معنی داری بالا برد ($P < 0/0001$).

میزان مالون دی آلدید

همان طور که شکل ۳. B نشان می دهد، میزان MDA در گروه کنترل اتانول به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل منفی افزایش یافت ($P < 0/0001$). پیش درمانی با لانسوپرازول و سیرینجیک اسید با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، میزان این شاخص را نسبت به گروه کنترل اتانول به ترتیب با سطح معنی داری $P < 0/0001$ ، $P = 0/0009$ و $P < 0/0001$ کاهش داد. در مقایسه بین گروه های درمان و کنترل مقایسه ای، سیرینجیک اسید با دوز ۱۰۰ بهتر عمل کرده و از این لحاظ بین گروه های سیرینجیک اسید ۵۰ و ۱۰۰ تفاوت آماری معنی دار ($P = 0/0003$) وجود داشت. لازم به ذکر است که پیش درمانی با لانسوپرازول و سیرینجیک اسید ۱۰۰ میزان این شاخص را به حالت طبیعی (گروه کنترل منفی) نزدیک کرد ($P > 0/05$)، ولی این شاخص در گروه سیرینجیک اسید ۵۰ نسبت به کنترل منفی همچنان بالاتر ($P = 0/015$) بود.

میزان سوپراکسید دیسموتاز

شکل ۳. C نشان می دهد که میزان SOD در گروه کنترل اتانول به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل منفی کاهش یافته است ($P < 0/0001$). تجویز لانسوپرازول و سیرینجیک اسید موجب افزایش این شاخص نسبت به کنترل اتانول گردید ($P < 0/0001$). همچنین سیرینجیک اسید ۱۰۰ در مقایسه با سیرینجیک اسید ۵۰ به میزان بیشتری موجب افزایش SOD نسبت به کنترل اتانول گردید ($P = 0/0008$). لازم به ذکر است که تنها سیرینجیک اسید ۱۰۰ توانست میزان این شاخص را به حالت طبیعی برساند ($P > 0/05$)، ولی میزان این شاخص در گروه لانسوپرازول و سیرینجیک اسید ۵۰ به ترتیب با سطح معنی داری $P = 0/0156$ و $P < 0/0001$ همچنان



شکل ۳. میزان اسیدیته محتویات معده، میزان مالون دی آلدیید، سوپراکسید دیسموتاز، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام، وضعیت اکسیدانی تام و شاخص استرس اکسیداتیو بافت معده در گروه‌های مختلف. داده‌های مختلف به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نشان داده شده‌اند. اعداد مربوط به تفاوت آماری معنی‌دار ($P < 0.05$) در بین گروه‌های مختلف نشان داده شده است. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One Way ANOVA) مقایسه شدند.

همان‌طور که گفته شد، مصرف الکل از عوامل اصلی آسیب به مخاط معده است (۲۲). مصرف اتانول موجب کاهش مکانیسم‌های محافظت‌کننده از مخاط معده همچون بی‌کربنات و موکوس شده و نیز موجبات آسیب عروقی، نکروز، التهاب و نیز تشدید استرس اکسیداتیو در مخاط را فراهم می‌آورد. در مطالعه‌ی حاضر، pH محتویات معده به دنبال دریافت اتانول کاهش یافت. کاهش pH بازتابی از افزایش اسید معده و یا

مطلق را پایین آورد، ضایعات هیستوپاتولوژیک ناشی از اتانول در بافت معده را تخفیف دهد و استرس اکسیداتیو تشدید یافته با اتانول در این بافت را با افزایش میزان سوپراکسید دیسموتاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و نیز کاهش میزان مالون دی‌آلدیید، وضعیت اکسیدانی تام و بالاخره شاخص استرس اکسیداتیو به نحو مطلوبی بهبود بخشد.

کاهش مکانیسم‌های محافظتی در برابر افزایش اسیدیته می‌باشد.

در بررسی هیستوپاتولوژیک در مطالعه‌ی حاضر، اتانول موجب ایجاد زخم‌های مخاطی و افزایش ایندکس زخم نسبت به سایر گروه‌ها گردید. همچنین ایجاد خونریزی و نکروز در مخاط، تخریب غدد، از بین رفتن سلول‌های اصلی و مرز نشین، ادم زیر مخاط همراه با نفوذ فیبرین و نیز سلول‌های التهابی، به‌ویژه نوتروفیل‌ها در این ناحیه از اثرات تجویز اتانول بود. این تغییرات بیان‌گر آسیب به مخاط معده توسط اتانول است که به موازات افزایش اسیدیته محتویات معده صورت گرفته است. می‌توان این‌گونه بیان کرد که افزایش اسیدیته خود عاملی جهت ایجاد آسیب به مخاط معده بوده که به‌صورت زخم و خونریزی بروز یافته است. پیش‌درمانی با سیرینجیک اسید در این مطالعه، به نحو قابل مقایسه‌ای با لانسوپرازول، توانست تغییرات هیستوپاتولوژیک ناشی از اتانول مطلق را بهبود بخشد و اسیدیته محتویات معده را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. در واقع احتمالاً سیرینجیک اسید با افزایش میزان pH و به عبارتی کاهش اسید معده توانست ضایعات هیستوپاتولوژیک مخاط معده را بهبود بخشد. ایندکس زخم و درصد پیشگیری از زخم از دیگر شاخص‌های مورد بررسی در این مطالعه بود. سیرینجیک اسید با بالاترین درصد پیشگیری و مهار زخم موجب کاهش ایندکس زخم شد که مجموع این یافته‌ها مویذ اثر محافظتی سیرینجیک اسید در برابر زخم مخاطی ناشی از اتانول در بافت معده می‌باشد.

از آن‌جا که از جمله‌ی مهم‌ترین مکانیسم‌های زخم معده ناشی از اتانول، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و تشدید استرس اکسیداتیو گزارش شده است، و نیز با توجه به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بسیار بالای سیرینجیک اسید، در این مطالعه همچنین بر آن شدیم تا مکانیسم احتمالی محافظتی سیرینجیک اسید را با تمرکز بر استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار دهیم. گفته شده، زخم معده ناشی از اتانول با تجمع سلول‌های التهابی و نیز تولید گونه‌های فعال اکسیژن در مخاط همراه می‌باشد (۷، ۲۳). در مطالعه‌ی حاضر نیز تشدید استرس اکسیداتیو با افزایش عوامل اکسیدان و کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها مؤید مطالعات قبل بوده و به‌نوعی ثابت کرد که اتانول به‌عنوان القاننده‌ی اکسیداتیو زخم معده جهت ارزیابی اثرات آنتی‌اکسیدانی سیرینجیک اسید در محافظت از مخاط معده قابل اعتماد می‌باشد.

در بررسی‌های هیستوپاتولوژیک در مطالعه‌ی حاضر نیز تجمع سلول‌های التهابی به‌ویژه نوتروفیل‌ها به‌نوعی مؤید تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از اتانول در مخاط معده می‌باشد. چرا که حضور و تجمع نوتروفیل‌ها خود منبعی از گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشد (۲۴). افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن موجب پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی می‌شود. یکی از شاخص‌های اصلی بیان‌گر پراکسیداسیون

لیپیدی مالون‌دی‌آلدهید می‌باشد که در این مطالعه به دنبال تجویز اتانول در گروه کنترل مثبت به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی خود بر ضایعات هیستوپاتولوژیک از جمله از بین رفتن سلول‌های اصلی و پاریتال، نکروز و تخریب غدد دلالت می‌کند. پیش‌درمانی با سیرینجیک اسید به‌طور وابسته به دوز منجر به کاهش میزان MDA گردید.

از دیگر شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، سوپراکسید دیسموتاز بود. این آنزیم آنیون سوپراکسید را به مولکول اکسیژن (O_2) و پراکسید هیدروژن (H_2O_2) تبدیل می‌کند. آنیون سوپراکسید از جمله گونه‌های فعال اکسیژن است که در صورتی که تحت کنترل نباشد، موجب بروز انواع متفاوتی از آسیب‌های سلولی می‌گردد. بنابراین آنزیم SOD به‌عنوان اولین خط دفاعی در برابر این آسیب وارد عمل شده و جلوی عواقب ناشی از آن را به‌نحو مؤثری می‌گیرد (۲۵).

در این مطالعه به‌واسطه تجویز اتانول میزان SOD کاهش یافت. این کاهش به دو دلیل احتمالی اتفاق افتاده است. ممکن است در اثر تجویز اتانول میزان آنیون سوپراکسید افزایش یافته باشد. کما این که افزایش میزان آنیون سوپراکسید و نیز رادیکال هیدروکسیل به‌واسطه اتانول در بافت معده قبلاً گزارش شده است (۲۶، ۲۷). در این صورت احتمالاً افزایش این رادیکال اکسیژن، موجب مصرف آنزیم خنثی‌کننده آن یعنی SOD گردید. فرضیه‌ی دوم مبین این مطلب است که اتانول مستقیماً میزان آنتی‌اکسیدان SOD را کاهش داده است. درمان پیشگیرانه با سیرینجیک اسید توانست به‌صورت وابسته به دوز و قابل مقایسه با لانسوپرازول میزان SOD را افزایش دهد.

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) که خود برآیندی از تمام شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد به واسطه اتانول کاهش مشخصی یافت و به دنبال پیش‌درمانی با سیرینجیک اسید و لانسوپرازول به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. وضعیت اکسیدانی تام (TOS) از دیگر شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو در این مطالعه بود. این شاخص نیز برآیندی از تمام شاخص‌های اکسیدان موجود در نمونه بوده که به‌طور واضحی در گروه کنترل اتانول افزایش یافت و با تجویز سیرینجیک اسید به شیوه وابسته به دوز کاهش یافت. در این مطالعه، همچنین شاخص استرس اکسیداتیو مورد ارزیابی قرار گرفت. این شاخص از تقسیم وضعیت اکسیدانی تام بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در هر نمونه به‌دست آمد که به واسطه تجویز اتانول به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. پیش‌درمانی با سیرینجیک اسید به‌طور وابسته به دوز و نیز لانسوپرازول همان‌طور که انتظار می‌رفت موجب کاهش این شاخص گردید. ارزیابی شاخص‌های مختلف مربوط به استرس اکسیداتیو در این مطالعه نشان داد که مکمل سیرینجیک اسید به‌عنوان

نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که استفاده از ترکیب سیرینجیک اسید می‌تواند اندازه زخم، شدت آسیب و ضایعات هیستوپاتولوژیک ناشی از اتانول در مخاط معده را بهبود دهد. همچنین این دارو اسیدیته افزایش یافته با اتانول در معده را پایین آورد. این یافته‌ها اثرات محافظتی سیرینجیک اسید در زخم معده ناشی از اتانول را تأیید کرد. یافته‌های مربوط به شاخص‌های استرس اکسیداتیو در این پژوهش کاملاً با نتایج هیستوپاتولوژی منطبق بود و نشان داد که اثرات محافظتی سیرینجیک اسید می‌تواند به دلیل تخفیف و بهبود استرس اکسیداتیو تشدید یافته با اتانول در مخاط معده باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از طرح پژوهشی مصوب در دانشگاه رازی می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان، مراتب سپاسگزاری و قدردانی از زحمات کلیه همکاران و کارکنان دانشکده دامپزشکی دانشگاه رازی کرمانشاه را اعلام می‌نمایند.

آنتی‌اکسیدان توانست استرس اکسیداتیو تشدید یافته با اتانول در مخاط بافت معده را به نحو مطلوب و مؤثری بهبود بخشد. در واقع می‌توان چنین مطرح نمود که سیرینجیک اسید با تخفیف استرس اکسیداتیو موجب کاهش آسیب و بهبود ضایعات هیستوپاتولوژیک در مخاط بافت معده شده است.

عدم ارزیابی سایر مکانیسم‌های دخیل در اثرات محافظتی سیرینجیک اسید در زخم معده ناشی از اتانول، مانند اثرات آنتی‌آپوپتوتیک، ضد التهابی، سنجش دیگر شاخص‌های مربوط به استرس اکسیداتیو همچون مسیر گلوکاتیون و یا شاخص‌های استرس نیتروژاتیو مانند نیتریک اکساید و ... از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات دیگر به بررسی دیگر جنبه‌های مکانیسم اثرات محافظتی این ترکیب پرداخته، طول مدت پیش‌درمانی افزایش یافته و از تعداد دوزهای بیشتر و بعضاً بالاتری از این مکمل استفاده شود. همچنین پیشنهاد می‌شود در آینده مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل شده (RCT) بر روی افراد مبتلا به زخم معده انجام گیرد تا بتوان بطور دقیق‌تری مکانیسم‌های محافظتی سیرینجیک اسید را در نمونه‌های انسانی مورد ارزیابی قرار داد.

References

1. Adefisayo MA, Akomolafe RO, Akinsomisoye SO, Alabi QK, Ogundipe OL, Omole JG, et al. Gastro-protective effect of methanol extract of *Vernonia amygdalina* (del.) leaf on aspirin-induced gastric ulcer in Wistar rats. *Toxicol Rep* 2017; 4: 625-33.
2. Aziz RS, Siddiqua A, Shahzad M, Shabbir A, Naseem N. Oxyresveratrol ameliorates ethanol-induced gastric ulcer via downregulation of IL-6, TNF- α , NF- κ B, and COX-2 levels, and upregulation of TFF-2 levels. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 554-60.
3. Sistani Karampour N, Arzi A, Rezaie A, Pashmforoosh M, Kordi F. Gastroprotective effect of zingerone on ethanol-induced gastric ulcers in rats. *Medicina* 2019; 55(3): 64.
4. Mousa AM, El-Sammad NM, Hassan SK, Madboli AE, Hashim AN, Moustafa ES, et al. Antiulcerogenic effect of *Cuphea ignea* extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *BMC Complement Altern Med* 2019; 19(1): 345.
5. Aboul Naser A, Younis E, El-Feky A, Elbatanony M, Hamed M. Management of *Citrus sinensis* peels for protection and treatment against gastric ulcer induced by ethanol in rats. *Biomarkers* 2020; 25(4): 349-59.
6. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *J Clin Med* 2019; 8(2): 179.
7. Zhou D, Yang Q, Tian T, Chang Y, Li Y, Duan LR, et al. Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. *Biomed Pharmacother* 2020; 126: 110075.
8. Sytar O, Hemmerich I, Zivcak M, Rauh C, Brestic M. Comparative analysis of bioactive phenolic compounds composition from 26 medicinal plants. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25(4): 631-41.
9. Çayan F, Deveci E, Tel-Çayan G, Duru ME. Identification and quantification of phenolic acid compounds of twenty-six mushrooms by HPLC-DAD. *J Food Meas Charact* 2020; 14: 1690-8.
10. Srinivasulu C, Ramgopal M, Ramanjaneyulu G, Anuradha CM, Kumar CS. Syringic acid (SA)-a review of its occurrence, biosynthesis, pharmacological and industrial importance. *Biomed Pharmacother* 2018; 108: 547-57.
11. Zochedh A, Priya M, Shunmuganarayanan A, Sultan AB, Kathiresan T. Antitumor and antimicrobial effect of syringic acid urea cocrystal: Structural and spectroscopic characterization, DFT calculation and biological evaluation. *J Mol Struct* 2023; 1282: 135113.
12. Mirza AC, Panchal SS, Allam AA, Othman SI, Satia M, Mandhane SN. Syringic acid ameliorates cardiac, hepatic, renal and neuronal damage induced by chronic hyperglycaemia in Wistar rats: a behavioral, biochemical and histological analysis. *Molecules* 2022; 27(19): 6722.
13. Craft BD, Kerrihard AL, Amarowicz R, Pegg RB. Phenol-based antioxidants and the in vitro methods used for their assessment. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2012; 11(2): 148-73.
14. Sagun K, Roy VK, Kumar RS, Ibrahim KS, Parimelazhagan T, Kumar NS, et al. Antioxidant potential, anti-inflammatory activity and

- gastroprotective mechanisms of *Mallotus roxburghianus* (Muell.) against ethanol-induced gastric ulcers in Wistar albino rats. *J Funct Foods* 2017; 36: 448-58.
15. Sabahi Z, Khoshnoud MJ, Hosseini S, Khoshraftar F, Rashedinia M. Syringic acid attenuates cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Adv Pharmacol Pharm Sci* 2021; 2021(1): 5018092.
 16. Okay IF, Okay U, Gundogdu OL, Bayram C, Mendil AS, Ertugrul MS, et al. Syringic acid protects against thioacetamide-induced hepatic encephalopathy: behavioral, biochemical, and molecular evidence. *Neurosci Lett* 2022; 769: 136385.
 17. Shalaby MA, Ibrahim HS, Mahmoud EM, Mahmoud AF. Some effects of *Glycyrrhiza glabra* (liquorice) roots extract on male rats. *Egypt J Nat Toxins* 2004; 1: 83-94.
 18. Raish M, Shahid M, Bin Jordan YA, Ansari MA, Alkharfy KM, Ahad A, et al. Gastroprotective effect of sinapic acid on ethanol-induced gastric ulcers in rats: involvement of Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling and antiapoptotic role. *Front Pharmacol* 2021; 12: 622815.
 19. Dengiz GO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci* 2007; 105(1): 94-102.
 20. Gong G, Zhao R, Zhu Y, Yu J, Wei B, Xu Y, et al. Gastroprotective effect of cirsilineol against hydrochloric acid/ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Korean J Physiol Pharmacol: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* 2021 25(5): 403-11.
 21. Laine L, Weinstein WM. Histology of alcoholic hemorrhagic "gastritis": a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1988; 94(6): 1254-62.
 22. Simões S, Lopes R, Campos MC, Marruz MJ, da Cruz ME, Corvo L. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Anim Models Exp Med* 2019; 2(2): 121-6.
 23. Wu X, Huang Q, Xu N, Cai J, Luo D, Zhang Q, et al. Antioxidative and anti-inflammatory effects of water extract of *Acrostichum aureum* Linn. Against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Evid-Based Complement Alternat Med* 2018; 2018(1): 3585394.
 24. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(9): 515-6.
 25. Rasheed Z. Superoxide dismutase: Challenges, opportunities, and promises for clinical translation. *Int J Health Sci* 2024; 18(3):1-3.
 26. Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A. Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: protection by melatonin. *Curr Med Chem* 2006; 13(10): 1187-202.
 27. Abbas MA, Kandil YI, Abbas MM. Efficacy of extract from *Ononis spinosa* L. on ethanol-induced gastric ulcer in rats. *J Tradit Chin Med* 2021; 41(2): 270-5.

Investigation of the Protective Effects of Syringic Acid on Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats

Fatemeh Hoseinpour¹, Mohammad Hashemnia², Tahereh Sheikhi³,
Mohammad Mohsen Salari Asl³

Original Article

Abstract

Background: Alcohol is one of the major factors in mucosal damage and the formation of gastric ulcers. Considering the role of reactive oxygen species in the pathogenesis of ethanol-induced gastric ulcers and the antioxidant capacity of syringic acid, this study aimed to investigate the possible protective effects of this compound against ethanol-induced gastric ulcers in rats.

Methods: Thirty adult male Wistar rats were allocated into five groups of six animals each: negative control (normal saline), positive control (normal saline with absolute ethanol), standard control (lansoprazole with ethanol), and treatment groups with doses of 50 and 100 mg/kg of syringic acid plus ethanol. The treatment period lasted for 14 days, during which the animals received normal saline, lansoprazole, or syringic acid orally daily. On the 15th day, all groups except the negative control received absolute ethanol via gavage, and 4 hours later, the rats were euthanized. Gastric mucosal samples were then collected for histopathological evaluation and measurement of oxidative stress indices.

Findings: Pretreatment with syringic acid improved ethanol-induced macroscopic (percentage of inhibition: 61.35 at the dose of 100 mg/kg) and histopathological lesions in the gastric mucosa. Furthermore, this compound alleviated oxidative stress by lowering MDA levels, total oxidant status, and oxidative stress index, while increasing superoxide dismutase levels and total antioxidant capacity in the gastric mucosa.

Conclusion: The results of this study demonstrated that pretreatment with syringic acid exerted a significant protective effect against ethanol-induced gastric ulcer, which could be due to its antioxidant properties.

Keywords: Syringic Acid, Gastric Ulcer, Ethanol, Rats, Oxidative Stress

Citation: Hoseinpour F, Hashemnia M, Sheikhi T, Salari Asl MM. Investigation of the Protective Effects of Syringic Acid on Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats. J Isfahan Med Sch 2026; 44(867): 1033-43.

1- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran

2- Associate Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran

3- Graduated in Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Fatemeh Hoseinpour, Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran; Email: fhoseinpour@razi.ac.ir