

# مقایسه اثر پیشگیری کننده سایمیتیدین و کیناکرین بر روی ایجاد زخم گوارشی ناشی از استرس و آسپرین در رات

دکتر لیلا برجیان<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا رحمانی

## چکیده مقاله

**مقدمه.** سایمیتیدین که یک مهار کننده گیرنده نوع دوم هیستامین است می تواند از طریق مهار ترشح اسید معده از پیدایش زخم معده توسط استرس و مواد شیمیایی تولید کننده زخم پپتیک همانند ASA (آسپرین) پیش گیری نماید. کیناکرین نیز که یک مهار کننده فسفولیپاز A<sub>2</sub> است، می تواند از طریق مهار ترشح اسید معده و همچنین افزایش سد دفاعی معده از پیدایش زخم پیش گیری نماید. در تحقیق حاضر اثر این دو دارو در پیش گیری از پیدایش زخم معده در رات مقایسه شده است.

**روشها.** سی و شش رات نر و ماده به دو گروه و هر گروه به طور تصادفی به سه دسته ۶ تایی به نحوی تقسیم شدند که تعداد راتهای نر و ماده در هر دسته برابر باشد. دسته اول از هر گروه به عنوان شاهد بدون هیچ گونه پیش درمانی یا ۶ ساعت در آب غوطه ور می شدند (ایجاد زخم معده توسط استرس) و یا ۲۵۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن ASA بطور خوراکی دریافت می کردند (ایجاد زخم توسط ماده شیمیایی). دسته دوم و سوم از هر گروه یک ساعت قبل از بکار رفتن روش زخم زا به ترتیب کیناکرین (۳۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن) و سایمیتیدین (۲۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن) خوراکی دریافت می کردند. سپس معده حیوان از نظر پیدایش زخم مورد بررسی قرار می گرفت.

**نتیجه.** نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که پیش درمانی با هر دو دارو بطور واضح (کیناکرین با  $P < 0/01$  و سایمیتیدین  $P < 0/05$ ) از پیدایش زخم معده توسط استرس و توسط ASA پیش گیری می کند. **بحث.** نتایج مطالعه نشان می دهد که کیناکرین و سایمیتیدین در پیشگیری از پیدایش زخم معده توسط استرس و مواد شیمیایی مؤثر هستند هرچندکه تأثیر کیناکرین قابل توجه تر است. اگر چه مکانیسم دقیق عمل کیناکرین هنوز مشخص نشده است ولی با تحقیق بیشتر شاید در آینده بتوان از این دارو برای پیش گیری و درمان زخم معده استفاده کلینیکی نمود.

● واژه های کلیدی. پیش گیری از زخم معده، استرس، آسپرین، سایمیتیدین، کیناکرین.

## مقدمه

گرچه زخم معده و اثنی عشر از شایعترین بیماریها محسوب می شوند، هنوز هم مسائل ناشناخته بسیاری در مورد آنها وجود دارد. پیدایش ضایعه مخاطی معده می تواند ناشی از عوامل مهاجم مختلف مانند پپسین،

اسیدهای صفراوی و یونهای هیدروژن باشد (۱-۵). بخصوص افزایش غلظت یون هیدروژن می تواند باعث بهم زدن عمل پلاکتها و افزایش فعالیت پیسین گردد. از طرفی آبریزی لایه مخاطی که ناشی از لایه فسفولیپیدی چسبنده به سطح مخاط است و به عنوان یک سد دفاعی از باز انتشار هیدروژن به داخل مخاط پیشگیری می کند، باعث محافظت مخاط در مقابل این عوامل مهاجم می گردد (۶، ۷). چنانچه عوامل تهاجمی تقویت شوند و یا سد دفاعی ضعیف شود، زخم ایجاد می گردد. کاهش گردش خون مخاط، استرس و مواد شیمیایی مختلف مثل ASA می تواند موجب شکستن این سد گردند (۶، ۸، ۹).

در سالهای اخیر تحقیقات نشان داده اند که مخاط معده حاوی غلظت بالائی از آنزیم فسفولیپاز A<sub>2</sub> می باشد (۱۰، ۱۱). در ابتدا تصور می شد تنها عمل این آنزیم هضم فسفولیپیدهای است که از طریق صفرا در رژیم غذایی وارد معده می شوند ولی اکنون مشخص شده که فسفولیپازها در بسیاری از رویدادهای دیگر مانند انتقال سیگنال، فعالیت سلول و بازتابهای التهابی دخالت دارند (۱۰-۱۲). دلایل بسیاری در دست است که نشان می دهد تخریب مخاطی ناشی از استرس و عوامل شیمیایی مختلف ناشی از کاهش و اختلال گردش خون مویرگی لوله گوارش است (۱۲، ۱۳). تحقیقات جدید نشان داده که کاهش جریان خون مخاط روده با ساخته شدن ODFR (Oxygen - Derived Free Radical) و افزایش فعالیت آنزیم فسفولیپاز A<sub>2</sub> همراه است (۱۴-۱۶).

در بسیاری از موارد که پیدایش ضایعه مخاطی معده و روده محتمل است و امکان خطا وجود دارد درمان پیشگیری کننده ضرورت می یابد. به عنوان مثال در افراد شدیداً بیماری که گردش خون مویرگی معده کاهش یافته یا افرادی که دائماً در معرض استرس هستند و یا بیمارانی که به مدت طولانی مجبور به مصرف داروهای نظیر ASA می باشند. گرچه پاتوفیزیولوژی زخم معده و روده ناشناخته است ولی درمانهای پیشگیری کننده مختلفی که بکار رفته، مؤثر واقع شده اند.

به عنوان مثال خنثی کردن اسید و حفظ PH معده در بالای ۴ باعث محافظت جدار در مقابل عوامل مخرب گردیده است بدین منظور مصرف

۱- گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی اصفهان، اصفهان.

**گروه ۲.** ابتدا کیناکرین به مقدار ۳۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن به طور خوراکی (ریخته شدن در دهان) به حیوان داده می‌شد (۲۵) و پس از یک ساعت همانند گروه شاهد حیوان به مدت ۶ ساعت در آب غوطه‌ور می‌گردید و سپس ضایعات مخاطی معدی بررسی و درجه بندی می‌شدند.

**گروه ۳.** در این گروه سایمتیدین به مقدار ۲۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم خوراکی (بوسیله ریختن در دهان) به حیوان داده می‌شد (۲۶) و پس از آن یک ساعت حیوان به مدت ۶ ساعت در آب غوطه‌ور می‌گردید و ضایعات مخاطی معدی بررسی و درجه بندی می‌شدند.

### آزمایش دوم

#### بررسی اثر کیناکرین و سایمتیدین در جلوگیری از پیدایش زخم توسط ASA.

در طی این آزمایش، همانند آزمایش اول گروه شاهد بدون پیش درمانی و گروه ۲ و ۳ یک ساعت پس از پیش درمانی خوراکی توسط کیناکرین ۳۰ mg/kg و سایمتیدین ۲۰ mg/kg، به مقدار ۲۵۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن ASA بطور خوراکی دریافت می‌کردند (۲۶) و ۳ ساعت بعد حیوان به طریق آزمایش اول برای بررسی و درجه بندی ضایعات معده کشته می‌شد.

#### بررسی آماری

داده‌های کمی به صورت (Mean±SE) ارائه شده‌اند. بررسی آماری در هر گروه با استفاده از آزمون ANOVA انجام گرفت و  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

در آزمایش اول در راتهایی که تحت استرس قرار گرفته بودند، ضایعات مخاطی معدی با درجه  $2.94 \pm 2.5$  مشاهده گردید. پیش درمانی با کیناکرین درجه ضایعات را به  $2.5 \pm 1.2$  رساند که بطور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل کمتر بود ( $P < 0.05$ ). همچنین پیش درمانی با سایمتیدین نیز درجه ضایعات مخاطی معدی را بطور واضح کاهش داد و به  $2.72 \pm 1.15$  رساند ( $P < 0.05$ ).

در آزمایش دوم مصرف ASA (۲۵۰ mg/kg) در همه راتهای گروه کنترل ایجاد ضایعات مخاطی معدی با درجه  $2.52 \pm 2.3$  نمود. پیش درمانی توسط کیناکرین درجه ضایعات را به  $1 \pm 0.6$  که از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0.001$ ). پیش درمانی توسط سایمتیدین نیز درجه ضایعات را به  $2 \pm 0.3$  رساند که کاهش واضحی نسبت به گروه کنترل داشت ( $P < 0.05$ ).

### بحث

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که سایمتیدین و کیناکرین هر دو از پیدایش زخم توسط استرس و عوامل شیمیایی نظیر ASA جلوگیری می‌نمایند. سایمتیدین یک مهار کننده  $H_2$  (هیستامین نوع ۲) است که بطور مؤثر از تأثیر گاسترین بر روی سلولهای پاریتال جلوگیری می‌نماید (۲۶). ترشح اسید

مهار کننده‌های گیرنده به هیستامین ( $H_2$ ) گسترش یافته است (۱۵، ۱۷). از طرف دیگر به نظر می‌رسد تقویت سد دفاعی معده نیز بتواند در جلوگیری از پیدایش زخم مؤثر باشد. کیناکرین (Quinacrine) یک مشتق آکریدین (Acridine) است که در طی جنگ جهانی دوم به عنوان یک داروی ضد مالاریا مصرف فراوانی داشت (۱۸). این ماده یک مهار کننده قوی آنزیم فسفولیپاز A2 است (۱۹). نشان داده شده که کیناکرین تولید ODFR و فاکتور نکروز دهنده تومور را کاهش می‌دهد (۲۰، ۲۱). بعضی تحقیقات اخیر نشان داده که کیناکرین روده در مقابل ضایعات ناشی از کاهش گردش خون بافتی محافظت می‌کند (۱۶، ۲۲).

در تحقیق حاضر اثر سایمتیدین (مهار کننده  $H_2$ ) و کیناکرین (مهار کننده فسفولیپاز A2) در پیشگیری از پیدایش زخم معده توسط استرس و ASA در رات بررسی گردید.

### روشها

این مطالعه یک مطالعه تجربی است که بر روی تعداد مساوی از راتهای نر و ماده با وزن تقریبی ۲۲۰ گرم، که تغذیه‌ای معمولی داشتند، انجام گرفت. راتها به طور تصادفی در دسته‌های ۶ تایی جای داده شدند. تمام آزمایشات بین ۳-۵ بعد از ظهر انجام می‌گرفت. محلولها و سوسپانسیونهای مورد استفاده مثل ASA، کیناکرین و سایمتیدین، به طور تازه، ۱۵ دقیقه قبل از آزمایش تهیه می‌شد. داروها با غلظتی تهیه می‌گردید که هر رات ۰/۵ میلی لیتر از سوسپانسیون یا محلول دارو برای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن دریافت نماید.

### آزمایش اول

**بررسی اثر کیناکرین و سایمتیدین در جلوگیری از ایجاد زخم معده توسط استرس.** هجده رات به طور تصادفی به ۳ گروه ۶ تایی تقسیم شدند و در مورد آنها به ترتیب زیر عمل گردید.

**گروه ۱ (شاهد).** بدون هیچ گونه پیش درمانی حیوان در آب غوطه‌ور می‌شد به این ترتیب که قفس حیوان برای مدت ۶ ساعت به طور مستقیم در داخل آب ۲۵ درجه سانتی گراد قرار داده می‌شد بطوریکه آب تا زاویه Xiphoid برسد (۲۳) و سپس حیوان با استفاده از اتر کشته می‌شد. پس از آن معده حیوان خارج می‌گردید و در طول آنحنای بزرگ باز می‌شد و پس از شستشو توسط سرم فیزیولوژی ضایعات مخاط معده توسط شخصی که از نحوه آزمایشات بی اطلاع بود مورد آزمایش قرار می‌گرفت. ضایعات مخاط معده به

Lee و همکاران درجه بندی می‌شد (۲۴)، بدین ترتیب که درجه ۱ برای ضایعات نقطه‌ای (Petechial Lesions)، درجه ۲ برای ضایعات برابر یا بزرگتر از ۲mm، درجه ۳ برای ضایعات برابر یا بزرگتر از ۴mm، درجه ۴ برای ضایعات برابر یا مساوی ۶mm و درجه ۵ برای ضایعات بزرگتر از ۶mm محسوب می‌شوند و بالاخره جمع درجات هر معده درجه کل ضایعه برای آن معده در نظر گرفته می‌شد.

دارند (۳۸-۴۰). دسته‌ای دیگر از تحقیقات نشان دادند که کیناکرین ODFR را کاهش می‌دهد (۲۱) و همچنین فسفولیپاز A<sub>2</sub> را مهار می‌کند (۱۶، ۴۱، ۴۲). بنابراین احتمالاً از این دو طریق باعث محافظت مخاط معده در مقابل اثر زخم‌زای استرس می‌شود.

پیش درمانی توسط کیناکرین بطور واضح مخاط را در مقابل اثر زخم زای اسپرین نیز محافظت نمود. ضایعات مخاطی معدی ناشی از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی یکی از مشکلات اصلی پزشکی است (۴۳، ۴۴). زخم پپتیک ناشی از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی همراه با جسییدن لکوسیتها (بخصوص نوتروفیلها) به آندوتلیوم عروق می‌باشد (۴۵، ۴۶). از طرفی بسیاری از مطالعات جدید دخالت ODFR، فاکتور فعال کننده پلاکتی و لکوترین‌ها را در پیدایش ضایعات مخاطی لوله گوارش توسط داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مؤثر دانسته‌اند (۴۷-۴۹).

کیناکرین یک مهار کننده قوی ODFR، فاکتور فعال کننده پلاکتی و لکوترینها می‌باشد (۲۱، ۵۰-۵۳). بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند که کیناکرین از طریق مهار لکوسیتها از پیدایش ضایعات مخاطی جلوگیری کرده است (۵۴، ۵۵).

به‌طور خلاصه با توجه به مطالب مطرح شده در تحقیقات دیگر و نتایج حاصل از این تحقیق کیناکرین از طریق کاهش دادن ترشح اسید، مهار ODFR، مهار فاکتور فعال کننده پلاکتی و مهار لکوترینها مخاط معده را در مقابل اثر زخم زای استرس و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مثل اسپرین محافظت می‌نماید و این اثر آن نسبت به توانائی سایمیتیدین در پیشگیری از ضایعات مخاطی معدی ناشی از استرس و اسپرین قابل توجه‌تر است. البته آزمایشات تکمیلی دیگری لازم است تا میزان اهمیت کیناکرین را در پیشگیری و درمان زخمهای لوله گوارش تعیین نماید و راه گشایی به یافتن پاسخ این سؤال باشد که آیا می‌توان از کیناکرین به عنوان یک داروی مناسب و ارجح در پیشگیری و درمان این دسته بیماریها استفاده نمود.

معدده با مکانیسم پیچیده‌ای انجام می‌شود. گاسترین، هیستامین، سوماتوستامین و استیل کولین نقشهای اصلی را در کنترل ترشح اسید دارند (۲۷، ۲۸). بنابراین سایمیتیدین که از اثر تحریکی گاسترین بر ترشح سلولهای پاریتال جلوگیری می‌نماید. با پیشگیری از ترشح اسید هم در درمان زخم پپتیک مؤثر است که از این نظر سالهاست مورد استفاده می‌باشد و هم می‌تواند از پیدایش زخم جلوگیری نماید.

در این تحقیق همین نکته به‌وضوح مشاهده شد و این نتایج با نتایج تحقیق دیگران مطابقت دارد. اما نکته مهم این است که در این تحقیق کیناکرین بطور مؤثرتر از سایمیتیدین در پیشگیری زخم معده ناشی از استرس و ASA ظاهر شد. کیناکرین یک مهار کننده فسفولیپاز A<sub>2</sub> است که اخیراً نشان داده شده است که ترشح هیدروژن از غشاء رآسی پاریتال را کاهش می‌دهد (۲۲، ۲۵-۲۸). بنابراین اثر پیشگیری کننده آن در پیدایش زخم معده ممکن است ناشی از اثر کاهش دهنده آن در ترشح اسید باشد چون تأثیرگذاری گاسترین و استیل کولین بر ترشح اسید به همراه دخول کلسیم بداخل سلولهای اپی تلیال انجام می‌شود (۲۹) و از طرف دیگر ترشح اسید غشاء رآسی سلولهای پاریتال به همراه انتقال K<sup>+</sup> بداخل سلول بوقوع می‌پیوندد (۲۷) بعلاوه تعویض سدیم و هیدروژن در غشاء جانبی طرفی سلولهای پاریتال نیز احتمالاً برای ترشح اسید ضرورت دارد (۳۰). بنابراین کیناکرین ممکن است به یکی از این طرق از ترشح اسید و در نتیجه پیدایش زخم جلوگیری نماید. از آنجائیکه تحقیقات دیگری نشان داده‌اند که کیناکرین می‌تواند به کانالهای کلسیمی نوع L باند شود و از انتقال کلسیم به‌داخل سلول جلوگیری نماید (۲۲، ۳۱، ۳۲). بنابراین احتمالاً از این طریق ترشح اسید را کاهش داده و از ایجاد زخم جلوگیری می‌کند. از طرف دیگر تخریب مخاط معدی می‌تواند ناشی از کاهش گردش خون میکروسکوپیک مخاط تغییر ترشح معده و غیر طبیعی شدن حرکات معده نیز باشد (۳۳-۳۷). بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند که مشتقات اکسیژنه رادیکالهای آزاد و فسفولیپاز A<sub>2</sub> در پیدایش ضایعات مخاطی روده توسط استرس دخالت

## مراجع

- 1- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, Winton TL, Rutledge F, Todd T.J, Roy P, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1994;330(6):377-81.
- 2- Friedman CJ, Oblinger MJ, Suratt PM, Bowers J, Goldberg SK, Sperling MH, Blitzer AH. Prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1982;10(5):316-9.
- 3- Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med.* 1978;298(19):1041-5.
- 4- Maier RV, Mitchell D, Gentilello L. Optimal therapy for stress gastritis. *Ann Surg.* 1994;220(3):353-60; discussion 360-3.
- 5- Mead J, Folk F. Gastrointestinal bleeding after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 1969;281(14):799.
- 6- Davenport HW. Gastric mucosal injury by fatty acid and acetyl salicylic acids. *Gastroenterology* 1964;46:245-53.
- 7- Lichtenberger LM, Graziani LA, Dial EJ, Butler BD, Hills BA. Role of surface-active phospholipids in gastric cytoprotection. *Science.* 1983;219(4590):1327-9.
- 8- Szelenyi I, Engler H. Cytoprotective role of gastric surfactant in the ethanol-produced gastric mucosal injury of the rat.

- Pharmacology. 1986;33(4):199-205.
- 9- Swarm RA, Ashley SW, Soybel DI, Ordway FS, Cheung LY. Protective effect of exogenous phospholipid on aspirin-induced gastric mucosal injury. *Am J Surg.* 1987;153(1):48-53.
  - 10- Sakata T, Nakamura E, Tsuruta Y, Tamaki M, Teraoka H, Tojo H, Ono T, Okamoto M. Presence of pancreatic-type phospholipase A2 mRNA in rat gastric mucosa and lung. *Biochim Biophys Acta.* 1989;1007(1):124-6.
  - 11- Dimberg J, Gustafson-Svard C, Westrom B, Tagesson C, Soderkvist P. Group I phospholipase A2 mRNA expression in rat glandular stomach and pancreas. Ontogenetic development and effects of cortisone acetate. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1130(1):47-51.
  - 12- Mansbach CM 2nd. Phospholipases: old enzymes with new meaning. *Gastroenterology.* 1990;98(5 Pt 1):1369-82.
  - 13- Sun XM, Hsueh W. Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest.* 1988;81(5):1328-31.
  - 14- Boros M, Karacsony G, Kaszaki J, Nagy S. Reperfusion mucosal damage after complete intestinal ischemia in the dog: the effects of antioxidant and phospholipase A2 inhibitor therapy. *Surgery.* 1993;113(2):184-91.
  - 15- Triaq M, Aqeel AM. Gastric ulcer and cytoprotective effects of dipyrindamole in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:946-9.
  - 16- Otamiri T, Tagesson C. Role of phospholipase A2 and oxygenated free radicals in mucosal damage after small intestinal ischemia and reperfusion. *Am J Surg.* 1989;157(6):562-5;
  - 17- Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 1988;254(5 Pt 1):G768-74.
  - 18- Rollo IM. Drugs used in chemotherapy of malaria. In: Goodman LS, Gilman A (eds). *The pharmacological Basis of therapeutics.* New York: MacMillan; 1980. p. 1038-78 .
  - 19- Chiariello M, Ambrosio G, Cappelli-Bigazzi M, Perrone-Filardi P, Ritto I, Nevola E, Golino P. Reduction in infarct size by the phospholipase inhibitor quinacrine in dogs with coronary artery occlusion. *Am Heart J.* 1990;120(4):801-7.
  - 20- Shen CY, Wang D, Chang ML, Hsu K. Protective effect of mepacrine on hypoxia-reoxygenation-induced acute lung injury in rats. *J Appl Physiol.* 1995;78(1):225-31.
  - 21- Struhar D, Kivity S, Topilsky M. Quinacrine inhibits oxygen radicals release from human alveolar macrophages. *Int J Immunopharmacol.* 1992;14(2):275-7.
  - 22- Sargent CA, Vesterqvist O, McCullough JR, Ogletree ML, Grover GJ. Effect of the phospholipase A2 inhibitors quinacrine and 7,7-dimethyleicosadienoic acid in isolated globally ischemic rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 ;262(3):1161-7.
  - 23- Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol.* 1969;19(3):418-26.
  - 24- Lee M, Feldman M. Nonessential role of leukotrienes as mediators of acute gastric mucosal injury induced by aspirin in rats. *Dig Dis Sci.* 1992;37(8):1282-7.
  - 25- Al Moutaery AR, Tariq M. Effect of quinacrine, a phospholipase A2 inhibitor on stress and chemically induced gastroduodenal ulcers. *Digestion.* 1997;58(2):129-37.
  - 26- Feldman M, Richardson CT. Total 24-hour gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer. Comparison with normal subjects and effects of cimetidine and parietal cell vagotomy. *Gastroenterology.* 1986 Mar;90(3):540-4.
  - 27- Hanson PJ, Hatt JF. Intracellular signalling and regulation of gastric acid secretion. *Q J Exp Physiol.* 1989;74(5):607-34.
  - 28- Shamburek RD, Schubert ML. Pharmacology of gastric acid inhibition. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1993;7(1):23-54.
  - 29- de la Pena P, Reeves JP. Inhibition and activation of Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange activity by quinacrine. *Am J Physiol.* 1987;252(1 Pt 1):C24-9.
  - 30- Nishikawa T, Tomori Y, Yamashita S, Shimizu S. Inhibition of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity by phospholipase A2 and several lysophospholipids: possible role of phospholipase A2 in noradrenaline release from cerebral cortical synaptosomes. *J Pharm Pharmacol.* 1989;41(7):450-8.
  - 31- Evans RJ, Surprenant A. Effects of phospholipase A2 inhibitors on coupling of alpha 2-adrenoceptors to inwardly rectifying potassium currents in guinea-pig submucosal neurones. *Br J Pharmacol.* 1993 Oct;110(2):591-6.
  - 32- Seiler SM, Cragoe EJ Jr, Jones LR. Demonstration of a Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange activity in purified canine cardiac sarcolemmal vesicles. *J Biol Chem.* 1985;260(8):4869-76.

- 33- Coruzzi G, Adami M, Bertaccini G. Effects of Ca<sup>2+</sup> ions on gastric acid secretion by the rat isolated stomach. *Agents Actions*. 1986;18(1-2):201-4.
- 34- Muallem S, Blissard D, Cragoe EJ Jr, Sachs G. Activation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange by stimulation of acid secretion in the parietal cell. *J Biol Chem*. 1988;263(29):14703-11.
- 35- Staudinger R, Knaus HG, Glossmann H. Positive heterotropic allosteric regulators of dihydropyridine binding increase the Ca<sup>2+</sup> affinity of the L-type Ca<sup>2+</sup> channel. Stereoselective reversal by the novel Ca<sup>2+</sup> antagonist BM 20.1140. *J Biol Chem*. 1991;266(17):10787-95.
- 36- Stokke M, Hagelin EM, Poulsson C, Patel R, Haile Y, Brors O. Inhibition by amiloride and quinacrine of specific [3H]nitrendipine binding to rat cardiac membranes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260(3):1366-72.
- 37- Guth PH, Kozbur X. Pathogenesis of gastric microcirculatory and mast cell changes in restraint stress. *Am J Dig Dis*. 1968;13(6):530-5.
- 38- Mancinelli S, de la Fuente G, Manriquez V, Aracena M, Munoz R, Mancinelli S, Munoz S. [The etiopathogenesis of the acute stress ulcer. The role of oxygen free radicals] *Rev Med Chil*. 1990;118(9):965-70. Spanish.
- 39- Brodie DA, Marshall RW, Mocron OM. Effect of reatrain on gastric acidity in the rat. *Am J Physiol* 1962; 20:812-4.
- 40- Kitagawa H, Fujiwara M, Osumi Y. Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology*. 1979;77(2):298-302.
- 41- Watanabe K. Some pharmacological factors involved in formation and prevention of stress ulcer in rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1966;14(2):101-7.
- 42- Otamiri T, Lindahl M, Tagesson C. Phospholipase A2 inhibition prevents mucosal damage associated with small intestinal ischaemia in rats. *Gut*. 1988;29(4):489-94.
- 43- Yoshikawa T, Miyagawa H, Yoshida N, Sugino S, Kondo M. Free radical lipid peroxidation in stress - induced gastric mucosal lesion in rats. In: sevania A (ed). *Lipid peroxidation in biological system*. Champaign . American oil chemisit's society; 1998. p. 213-24 .
- 44- Boros M, Karacsony G, Kaszaki J, Nagy S. Reperfusion mucosal damage after complete intestinal ischemia in the dog: the effects of antioxidant and phospholipase A2 inhibitor therapy. *Surgery*. 1993;113(2):184-91.
- 45- Fabia R, Ar'Rajab A, Willen R, Andersson R, Bengmark S. Effect of putative phospholipase A2 inhibitors on acetic acid-induced acute colitis in the rat. *Br J Surg*. 1993;80(9):1199-204.
- 46- Armstrong SC, Ganote CE. Effects of the phospholipase inhibitor mepacrine on injury in ischemic and metabolically inhibited adult isolated myocytes. *Am J Pathol*. 1991;138(3):545-55.
- 47- Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1988;109(5):359-63.
- 48- Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. *BMJ*. 1990;300(6720):278-84.
- ۴۹- برجیان، آ. فشارکی، م. اثر زخم‌زایی پردنیزولون بر روی مخاط معده خرگوش و نقش نوتروفیل‌ها. مجله دانشگاه علوم پزشکی، سال ششم، شماره ۲۰، تابستان ۱۳۷۸؛ ۱۰۷-۱۱۵.
- 50- Arndt H, Russell JB, Kurose I, Kubes P, Granger DN. Mediators of leukocyte adhesion in rat mesenteric venules elicited by inhibition of nitric oxide synthesis. *Gastroenterology*. 1993;105(3):675-80.
- 51- Dennis EA, Hazlett TL, Decms RA, Ross MI, Ulevitch RJ. Phospholipase in the macrophage. In: Bally JM (ed). *Prostaglandins Leukotrienes and Lipozines : Biochemistry . Mechanism of Action and Clinical Applications*. New York: Plenum Press;1985. p. 213-20.
- 52- Dennis EA, Rhee SG, Billah MM, Hannun YA. Role of phospholipase in generating lipid second messengers in signal transduction. *FASEB J*. 1991;5(7):2068-77.
- 53- Trampusch KM, Chilton FH, Stanley PL, Franson RC, Havens MB, Nettleton DO, Davern LB, Darling IM, Bonney RJ. Inhibitor of phospholipase A2 blocks eicosanoid and platelet activating factor biosynthesis and has topical anti-inflammatory activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;271(2):852-9.
- 54- Chiariello M, Ambrosio G, Cappelli-Bigazzi M, Perrone-Filardi P, Brigante F, Sifola C. A biochemical method for the quantitation of myocardial scarring after experimental coronary artery occlusion. *J Mol Cell Cardiol*. 1986;18(3):283-90.
- 55-Tauber AI, Simons ER. Dissociation of human neutrophil membrane depolarization, respiratory burst stimulation and phospholipid metabolism by quinacrine. *FEBS Lett*. 1983;156(1):161-4.