

## اثر روغن ماهی در پیشگیری از ایجاد زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرایی

دکتر سید محمد علی سجادی\* دکتر محمد خاکساری\*\* دکتر شیرین حسلی رنجبر\*\*\* مهدی شریعتی\*\*\*\*

### Protective effect of fish oil against indomethacin induced gastric ulcer in rats

M.A. Sajadi M. Khaksari S. Hassani M. Shariati

#### ☐ Abstract

**Background :** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs such as indomethacin cause gastrointestinal damage in animals and humans.

**Objective :** To investigate the protective effect of intragastric fish oil on indomethacin induced gastric ulcer in rats.

**Methods :** The adult male rats were divided into 4 groups in which groups I and II were fed normally and groups III and IV were treated with daily 1.6 ml fish oil and sunflower oil for 4 weeks respectively. Gastric ulcer was induced in group II by injection of NaHCO<sub>3</sub> and in the other three groups by indomethacin S.C at 20 mg/kg. The lesions in the stomach were measured by a dissecting microscope. The ulcer index, volume, acidity of gastric contents and acid output were also measured. The weight of animals were determined in all groups.

**Findings :** The results indicated that a ulcer index in group III was 54.3% and 58.7% lower than groups I and IV respectively; however, no significant difference in ulcer index were seen between groups I and IV. Acid volume and acid concentration in fish oil groups were 70% and 50% lower than group IV. Acid output was also 85.7% and 83.7% lower in groups I and IV respectively. The difference in weight increase between groups I and III were not significant.

**Conclusion :** It is suggested that, fish oil protects the gastric mucosa from indomethacin induced lesions, but sunflower oil does not have such effect. The inhibitory action of fish oil appears to be mostly related to its antisecretory activity.

**Keywords :** Fish Oil, Peptic Ulcer, Indomethacin, Sunflower Oil

#### ☐ چکیده

**زمینه :** داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی مانند ایندومتاسین در انسان و حیوان زخم معده ایجاد می‌کنند.  
**هدف :** مطالعه به منظور تعیین اثر حفاظتی رژیم حاوی روغن ماهی روی زخم معده ناشی از ایندومتاسین انجام شد.  
**مواد و روش‌ها :** این مطالعه مداخله‌ای بر روی چهار گروه موش صحرایی نر بالغ انجام شد. گروه‌های اول و دوم رژیم معمولی داشتند. گروه‌های سوم و چهارم به ترتیب به مدت چهار هفته رژیم غذای حاوی روغن ماهی و روغن آفتابگردان به میزان ۱/۶ میلی‌لیتر در روز داشتند. سپس به گروه دوم بی‌کربنات سدیم (حلال ایندومتاسین) تزریق شد و در سه گروه دیگر توسط تزریق ایندومتاسین (S.C, ۲۰ mg/kg) زخم معده ایجاد شد. شاخص زخم، حجم اسید و اسیدیته محتویات معده اندازه‌گیری و برون‌ده اسید محاسبه گردید. وزن موش‌ها نیز در روز اول و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها :** شاخص زخم در گروه روغن ماهی به ترتیب ۵۴/۳٪ و ۵۸/۷٪ کمتر از گروه‌های اول و چهارم بود، در حالی که بین دو گروه اول و چهارم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. حجم اسید و غلظت اسید معده در گروه روغن ماهی به ترتیب ۷۰٪ و ۵۰٪ کمتر از گروه چهارم بود. برون‌ده اسید نیز در گروه روغن ماهی به ترتیب ۸۵/۷٪ و ۸۳/۷٪ کمتر از گروه‌های چهارم و اول بود. افزایش وزن فقط در گروه‌های اول و سوم مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری :** به نظر می‌رسد روغن ماهی باعث کاهش ترشح اسید معده می‌شود و در پیشگیری از ایجاد زخم معده ناشی از ایندومتاسین مؤثر است.

**کلید واژه‌ها :** روغن ماهی - زخم معده - ایندومتاسین - روغن آفتابگردان

\* استادیار دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان  
\*\* دانشیار دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان  
\*\*\* پزشک عمومی  
\*\*\*\* مربی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

## مقدمه :

زخم پپتیک ضایعه‌ای مخاطی در معده یا دوازدهه است. این پدیده فرآیندی چند عاملی است که تغییرهای خاصی در عروق، ترشح موکوس، اسید معده، بی‌کربنات و عوامل بیوشیمیایی مخاط لوله گوارش در پیدایش آن دخیل هستند. پیدایش زخم یا مقاومت در برابر آن به تعادل بین عوامل مهاجم به ویژه اسید، پپسین و لوکوترین‌ها از یک سو و عوامل دفاع مخاطی به ویژه جریان خون، پروستاگلاندین‌ها و عوامل تولیدکننده انرژی از سوی دیگر بستگی دارد. این تعادل در هنگام پیدایش زخم مخاطی معده به هم می‌خورد.<sup>(۱۱ و ۱۴)</sup> امروزه بیش از ۳۰ میلیون بیمار در تمام دنیا از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) استفاده می‌کنند.<sup>(۵)</sup> این داروها مانند ایندومتاسین از شایع‌ترین داروهای ایجادکننده زخم معده در انسان و حیوان هستند و در بیش از ۲۰ درصد افراد تحت درمان با این داروها، زخم معده ایجاد شده است.<sup>(۱۱)</sup>

هدف روش‌های مختلف درمان زخم معده از قبیل مصرف داروها و تغییر رژیم غذایی، بهبود درد، تسریع بهبودی زخم، جلوگیری از عود زخم و عوارض آن است.<sup>(۱۱)</sup> تاریخچه درمان زخم معده به وسیله رژیم غذایی به سال ۱۹۱۵ برمی‌گردد که محقق به نام Sippy از مخلوط شیر و خامه با تجویز ساعت به ساعت استفاده کرد.<sup>(۳)</sup> البته بعد از گذشت قریب ۸۵ سال از آن زمان، رژیم غذایی قابل قبولی ارائه نشده است. بنابراین شناخت و معرفی رژیم غذایی مناسب برای درمان زخم معده ضرورت دارد.

اثرات بیولوژیکی روغن ماهی که غنی از اسیدهای چرب امگا - ۳ از قبیل اسید ایکوزاپنتانویک (EPA) و اسید دوکوگزانوئیک (DHA) است به شرح ذیل گزارش شده است :

اثرات ضد التهابی؛ کاهش تولید  $LTB_4$ ،  $TXA_2$  و  $PGI_2$ ؛ کاهش فاکتور فعال‌کننده پلاکتی؛ کاهش ویسکوزیته خون؛ کاهش پاسخ عروقی به عوامل منقبض‌کننده عروقی و افزایش فعالیت عامل شل‌کننده عروقی مشتق از آندوتلیوم (EDRF یا NO) که نتیجه نهایی اثرات فوق تغییر در توازن همودینامیکی به سمت حالت گشاد شدن عروق و افزایش خون‌رسانی به محل زخم است. (۴ و ۱۳ و ۱۹) روغن ماهی در درمان زخم دیابتی در موش صحرائی نیز مؤثر بوده است.<sup>(۲)</sup> لذا در مطالعه حاضر این فرضیه مورد بررسی قرار گرفت که آیا رژیم غذایی حاوی روغن ماهی می‌تواند در پیشگیری از ایجاد زخم معده ناشی از ایندومتاسین مؤثر باشد و با اثر روغن آفتابگردان که حاوی چربی‌های امگا - ۶ است مقایسه شد.

## مواد و روش‌ها :

این مطالعه مداخله‌ای بر روی ۴۰ سر موش نر صحرائی بالغ از نژاد آلبینو ان ماری با وزن ۲۷۰ تا ۳۰۰ گرم انجام گرفت. موش‌ها در قفس‌های ۵ تایی در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی رفسنجان با درجه حرارت ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آنها بود. حیوان‌ها به طور تصادفی در

( $ml/Rat$ ) ، اسیدیتته ( $mmol/Rat$ ) و برون‌ده اسید ( $\mu Eq/h$ ) محاسبه شد. اسیدیتته با روش نوترالیزاسیون با  $NaOH$  محاسبه گردید. برون‌ده اسید از حاصل ضرب حجم و اسیدیتته به دست آمد. (۱۴ و ۱۵ و ۲۷) سپس معده را شسته و بعد از قرار دادن در محلول فرمالین ۲ درصد به مدت ۲ دقیقه، طول زخم‌ها با استفاده از میکروسکوپ تشریحی ( $10\times$ ) مشاهده و اندازه‌گیری شد. زخم‌های بسیار کوچک سر سوزنی به عنوان پتشی ( $Petecia$ ) محسوب شد و طول یک میلی‌متر برای هر ۵ پتشی تعلق گرفت. بقیه زخم‌ها از ناحیه بزرگترین طول با خط کش اندازه‌گیری شدند و بعد از جمع کردن طول زخم‌ها برای هر موش شاخص زخم محاسبه گردید. (۱۶ و ۲۲)

داده‌های جدول‌ها و نمودارها به صورت میانگین و خطای متعارف گزارش شد. برای مقایسه گروه‌ها با یکدیگر از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن از آزمون  $Tukey$  استفاده شد و با شرط  $P < 0.05$  اختلاف معنی‌دار منظور گردید.

### 📌 یافته‌ها :

روغن ماهی به طور معنی‌داری شاخص زخم را در گروه سوم در مقایسه با گروه اول و گروه چهارم کاهش داد. این شاخص در گروه سوم  $0.94 \pm 4/340$  میلی‌متر و در گروه‌های اول و چهارم به ترتیب  $1/21 \pm 9/5$  و  $2/1 \pm 10/53$  میلی‌متر بود. همچنین شاخص زخم در گروه دوم کمتر از گروه اول بود (نمودار شماره ۱).

چهار گروه کلی قرار گرفتند. گروه اول و دوم رژیم غذایی معمولی، دریافت کردند و گروه سوم همراه غذای معمولی  $1/6$  میلی‌لیتر روغن ماهی از طریق لوله دهانی - معدی به داخل معده آنها گاوآژ شد. این رژیم غذایی یک بار در روز در ساعت معینی و توسط فرد مشخصی برای مدت زمان ۴ هفته قبل از ایجاد زخم معده داده شد. حجم روغن ماهی معادل ۱۰ درصد رژیم غذایی بود که حیوان‌ها روزانه دریافت می‌کردند. (۱ و ۷) در گروه چهارم نیز روغن آفتابگردان (تولید ایران) به همین طریق مورد استفاده قرار گرفت. بعد از پایان رژیم چهار هفته‌ای، موش‌ها به مدت ۲۴ ساعت از خوردن غذا محروم شدند. سپس به گروه دوم  $0.2$  میلی‌لیتر بی‌کربنات سدیم به طریق زیرجلدی تزریق شد. (۶ و ۲۶) به سه گروه دیگر  $20$  میلی‌گرم در کیلوگرم ایندومتاسین (اهدایی شرکت رز دارو) بعد از حل کردن در بی‌کربنات سدیم به طریق زیرجلدی تزریق شد. بلافاصله بعد از تزریق ایندومتاسین، به وسیله تزریق داخل صفاقی  $40$  میلی‌گرم در کیلوگرم پنتوباریتال سدیم (تهیه شده از شرکت اس پسیا، فرانسه) در حیوان‌ها بی‌هوشی کامل ایجاد شد. سپس برش طولی ۲ سانتی‌متری در نزدیک خط وسط شکم و زیر استرنوم داده شد. (۱۰ و ۲۵) بعد از مشاهده معده، پیلور بسته و بعد از ۴ ساعت موش‌ها به طریق قطع نخاع کشته شدند. با کلامپ کردن ناحیه دیستال مری و پیلور، معده جدا و از ناحیه انحنای بزرگ برش داده شد. (۲۰)

روش تعیین شاخص‌های زخم معده به این صورت بود که محتویات معده توسط سرنگ برداشته و حجم

غلظت یون هیدروژن در گروه سوم  $0.5 \pm 0.4 \text{ mmol/Rat}$  و در گروه های اول و چهارم به ترتیب  $1.19 \pm 0.5 \text{ mmol/Rat}$  و  $1 \pm 0.22 \text{ mmol/Rat}$  بود که اختلاف این گروه ها با گروه سوم معنی دار بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱:

میانگین و خطای متعارف غلظت یون هیدروژن در گروه های مورد بررسی

گروه	شاخص	میانگین غلظت (mmol/Rat)	سطح معنی داری
اول (ایندومتاسین)		$1.19 \pm 0.5$	$P < 0.01$
دوم (بی کرنات سدیم)		$1.3 \pm 0.8$	NS
سوم (روغن ماهی)		$0.5 \pm 0.4$	$P < 0.01$
چهارم (روغن آفتابگردان)		$1 \pm 0.22$	$P < 0.01$

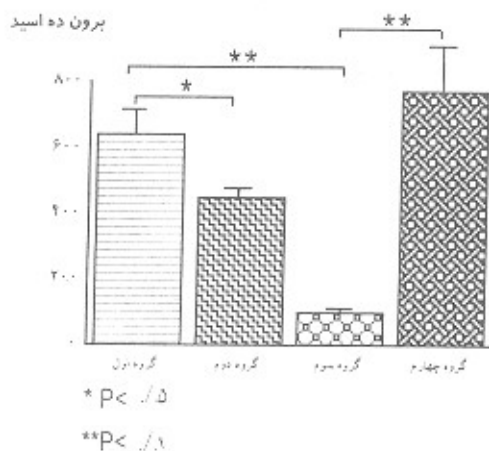
NS: اختلاف معنی دار نیست

میانگین برون ده اسید در گروه سوم که روغن ماهی مصرف می کردند  $21.6 \pm 10.6 \mu\text{Eq/h}$  بود که به طور معنی داری از گروه دوم با میانگین  $63.5 \pm 64 \mu\text{Eq/h}$  و گروه چهارم با میانگین  $190.6 \pm 75 \mu\text{Eq/h}$  کمتر بود. در حالی که در گروه اول این میزان بیشتر از گروه دوم بود (نمودار شماره ۳).

نمودار ۳:

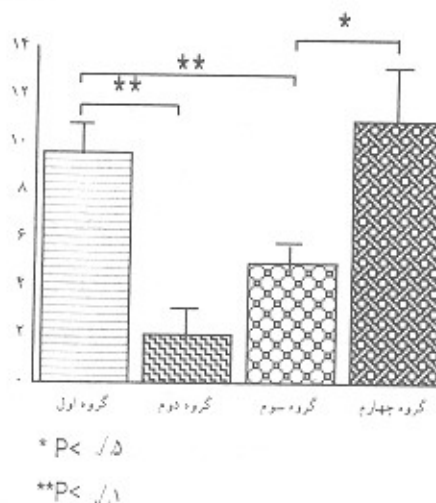
میانگین برون ده اسید برحسب  $\mu\text{Eq/h}$

در گروه های مورد بررسی



نمودار ۱:

شاخص زخم برحسب میلی متر در گروه های مورد بررسی شاخص زخم

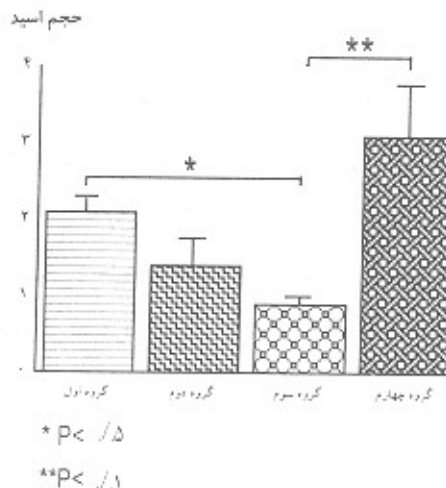


میانگین حجم اسید معده در گروه سوم  $0.9 \pm 0.11 \text{ ml/Rat}$  بود که از گروه اول با میانگین  $2.04 \pm 0.2 \text{ ml/Rat}$  و گروه چهارم با میانگین  $3 \pm 0.7 \text{ ml/Rat}$  کمتر بود (نمودار شماره ۲).

نمودار ۲:

میانگین حجم اسید معده برحسب ml/rat

در گروه های مورد بررسی



اندازه گیری و مقایسه شد. نتایج این بخش پژوهش نشان داد که متوسط افزایش وزن در گروه روغن ماهی ۷۵ گرم بود در حالی که میانگین وزن در گروه روغن آفتابگردان نه تنها افزایش نداشت بلکه با کاهش جزئی نیز همراه بود. در گروه ایندومتاسین که رژیم معمولی مصرف کرده بودند، افزایش وزن حدود ۸۰ گرم بود و بنابراین در گروه روغن ماهی تغییر شدید وزن و پی آمدهای احتمالی ناشی از آن مطرح نبوده است.

مطالعه سزایو نشان داد که مصرف روغن ماهی از آسیب مخاط معده ناشی از اتانول جلوگیری می نماید. (۲۱) در مطالعه فاست نیز از رژیم غذایی حاوی ۱۰ درصد روغن ماهی به مدت چهار هفته استفاده شد که از آسیب مخاط معده ناشی از اتانول جلوگیری شد. (۸)

مطالعه دیگری نشان داد مصرف اسید ایکوزاپنتانویک (اسید چرب امگا-۳) در موش، از طریق جلوگیری از صدمه عروقی، آسیب مخاط معدی را مهار نموده است. (۱۷) مصرف روغن ماهی برای مدت زمان سه هفته نیز در پیشگیری از پیدایش زخم معده ایجاد شده توسط استرس آب سرد در موش صحرائی مؤثر بوده است. (۲۲) چنانچه ملاحظه شد مطالعه‌های فوق اثر رژیم غذایی حاوی روغن ماهی را در پیشگیری از زخم معده ناشی از عواملی به غیر از ایندومتاسین نشان می دهد، ولی مطالعه حاضر مفید بودن اثر روغن ماهی را در پیشگیری از زخم معده ناشی از ایندومتاسین نشان داد.

همچنین مطالعه حاضر نشان داد که اثرات پیشگیری روغن ماهی در پیدایش زخم معده ناشی از ایندومتاسین از طریق فعالیت ضد ترشحات اسید این

مقایسه افزایش وزن بین روز اول و روز انتهای آزمایش برای گروه‌های اول و سوم معنی دار بود، ولی در گروه چهارم معنی دار نبود (جدول شماره ۲).

جدول ۲:

میانگین و خطای متعارف وزن حیوان‌ها در روز اول و آخر رژیم در گروه‌های مورد بررسی

شاخص گروه	میانگین وزن (گرم)		سطح معنی داری
	روز اول	روز آخر	
سوم	۳۲۳/۴±۸/۷	۴۰۰±۱۶/۶	P<۰/۰۵
چهارم	۳۵۰/۷±۱۵/۸	۳۴۱/۶±۲۹/۷	NS
اول	۲۷۱/۸±۴/۵	۳۵۱/۶±۶/۸	P<۰/۰۵

#### بحث و نتیجه گیری :

این تحقیق نشان داد که شاخص زخم در گروه روغن ماهی نسبت به گروه روغن آفتابگردان و گروه ایندومتاسین به ترتیب به میزان ۵۸/۷ و ۵۴/۳ درصد کمتر بود. در حالی که شاخص زخم در دو گروه ایندومتاسین و روغن آفتابگردان تفاوت معنی داری نداشت.

حجم اسید مترشحه و غلظت یون هیدروژن در شیره معده در گروه روغن ماهی به ترتیب ۷۰ و ۵۰ درصد کمتر از گروه روغن آفتابگردان بود. همچنین برون ده اسید در گروه روغن ماهی نسبت به گروه‌های ایندومتاسین و آفتابگردان به ترتیب به میزان ۸۵/۷ و ۸۳/۳ درصد کمتر بود. این یافته نشان می دهد که روغن ماهی ترشح اسید معده را مهار می نماید.

جهت بررسی تأثیر احتمالی اضافه نمودن روغن‌ها بر مقدار مصرف غذا (میزان خورانش)، وزن حیوان‌ها در روز اول و در روز آخر آزمایش در همه گروه‌ها

تفاوت در اسید چرب گوناگونی پاسخ را ایجاد نموده است.

در مجموع، بررسی حاضر نشان داد رژیم غذایی حاوی روغن ماهی از طریق کاهش برون‌ده اسید نقش پیشگیری در پیدایش زخم معده ناشی از ایندومتاسین دارد. احتمالاً مصرف آن بتواند در جلوگیری از پیدایش زخم معده در بیماران مصرف‌کننده داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی نیز مفید باشد. برای تأیید این نظریه و همچنین تعیین سازوکار دقیق روغن ماهی، احتیاج به مطالعه‌های بیشتر و کارآزمایی بالینی است.

#### □ سپاسگزاران :

از همکاری آقای محمد رضا وفا کارشناس ارشد علوم تغذیه و همکاران مرکز کامپیوتر و واحد نگه‌داری حیوان دانشکده پزشکی رفسنجان تشکر می‌نماید.

#### □ مراجع :

۱- جراحی مرتضی. بررسی اثر رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ بر سرعت هدایت عصب در موش بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت قندی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۸، شماره ۱، ۷-۱

۲- سجادی محمدعلی. اثر موضعی روغن ماهی بر ترمیم زخم در موش‌های صحرایی دیابتی. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۱۳۷۸، شماره سوم، ۹-۳۱

۳- صدیق، گیتی. تغذیه درمانی. چاپ پنجم، تهران: شرکت سهامی انتشار، ۱۳۶۸، ۳-۸۲

۴- محمدی باغملایی محمد مهدی. ترکیب اسیدهای

روغن منشأ گرفته است. احتمالاً روغن ماهی از طریق گشاد کردن عروق و افزایش خون‌رسانی و اکسیژن به محل زخم (۴ و ۱۰ و ۱۳) از پیدایش زخم جلوگیری می‌نماید و بهبودی زخم را تسریع می‌کند، زیرا گزارش شده است که ایندومتاسین از طریق کاهش جریان خون و کاهش تولید انرژی به علت کاهش اکسیژن در موضع زخم تأخیر در بهبودی زخم را موجب می‌شود. (۱ و ۹ و ۲۳) روغن ماهی احتمالاً از طریق کاهش تولید  $LTD_4$  یا  $LTA_4$  یا  $PGF_{1a}$  و فاکتور فعال‌کننده پلاکتی (PAF) نیز می‌تواند اثر پیشگیری خود را اعمال کند، زیرا کاهش این مواد مقاومت مخاط معده را در مقابل عوامل مهاجم افزایش می‌دهد. (۱۹ و ۲۳) عمل پیشگیری روغن ماهی شاید از طریق افزایش محتوای موکوس سد مخاطی و افزایش فسفولیپیدها در این سد اعمال شده باشد. (۲۲) از آن جایی که روغن ماهی توانایی افزایش تولید اکسید نیتریک (NO) با منشأ داخلی (EDRF) را دارد (۱۹) و اکسید نیتریک نیز در مقابل پیدایش زخم معده نقش حفاظتی دارد، (۱۲ و ۱۸ و ۲۴) احتمالاً این عمل روغن ماهی می‌تواند در پیدایش اثرات مشاهده شده در این پژوهش دخیل باشد. اما از آن جایی که روغن ماهی باعث کاهش تولید  $PGE_2$  می‌شود، بنابراین عمل حفاظتی آن از طریق  $PGE_2$  اعمال نمی‌شود. (۲۱ و ۲۲)

این مطالعه نشان داد که روغن آفتابگردان توانایی پیشگیری از پیدایش زخم معده را ندارد. شاید دلیل امر این باشد که روغن آفتابگردان غنی از اسیدهای چرب امگا-۶ است، (۷) در حالی که روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ است و احتمالاً این

- polyunsaturated fatty acid in seafoods. Word Rev Nutr Diet 1991 ; 66 : 417-24*
11. Lawrence SF , Peterson WL. Peptic ulcer and related disorders in : Favci AS , Braunward E , eds. *Harrison's Principles of internal medicine. 14th ed , New York , Mac Graw Hill co. 1998 , Vol 14 , 1596-1610*
12. Mac Naughton WK , Cirino G. *Endothelium-derived relaxing factor (Nitric Oxide) has protective action in the stomach. Life Sci 1989 ; 45 : 1869-76*
13. Malasanos TH , Stapoole PW. *Biological effects of  $\omega$ -3 fatty acid in diabetes mellitus. Diabetes Care 1991 ; 14 : 1160-79*
14. Mozsik GY , Kiraly A. *ATP break down and resynthesis in the development of gastrointestinal mucosal damage and the prevention in animals and human. Acta Physiol Hung 1992 ; 80 (1-4) : 39-80*
15. Okbe S , Takagi K. *Effects of a new histamine H2-receptor antagonist , Z-300 on gastric secretion gastro-duodenal lesions in rats comparison with ranitidine. Jpn J Pharmacol 1992 ; 59 : 275-89*
16. Okumura T , Taylor IL. *Apolipoprotein A-IV acts centrally in the brain to reduce the severity of gastric ulceration in the rat. Brain Res 1995 ; 673 : 153-6*
17. Pihan G , Rogers C. *Vascular injury in چرب ماهی های پرمصرف خلیج فارس و دریای خزر (w3 , w6). فصلنامه جنوب ، ۱۳۷۶ ، شماره اول ، ۱۵ - ۳*
- ۵- نجیب نیا مهران. اثر میسوپروستول ، نیفدیپین و BAY K 8644 روی زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش. خلاصه مقاله دوازدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران ، تهران : ۱۳۷۴ ، ۴۸۴
6. Cho CH , Ogle CW. *Effects of zinc sulphate on ethanol and indomethacin induced ulceration and changes in prostaglandin E2 and histamine levels in the rat gastric glandular mucosa. Digestion 1985 ; 32 : 288-95*
7. Dines KC , Cameron NE. *Contrasting effects of treatment with omega-3 and omega-6 essential fatty acids on peripheral nerve function and capillarization in streptozotocin - diabetic rats. Diabetologia 1993 ; 366 : 1132-8*
8. Faust T , Redfern JS. *Effects of fish oil on gastric mucosal 6 - keto - PGF - alpha synthesis and ethanol - induced injury. Am J Physiol 1989 ; 257 (Ipt1) : 9-13*
9. Hirose H , Takeuchi K. *Effect of indomethacin on gastric mucosal blood flow around acetic acid - induced gastric ulcers in rats. Gastroenterology 1991 ; 100 : 1259-65*
10. Jensen T. *Health effect of  $\omega$ -3*

acute gastric mucosal damage mediatory ,  
Role of leukotrienes. *Dig Dis Sci* 1988 ; 33  
(5) : 625-32

18. Pique JM , Brendan JR. The  
vasodilatator role of endogenous nitric oxide  
in the rat gastric microcirculation. *Eur J*  
*Pharmacol* 1989 ; 174 : 293-6

19. Simopoulos AP , Kiferr L. Effect of  
dietary fish oil on leukocyte leukotriene and  
PAF generation and on neutrophil  
chemotaxis health effect of  $\omega$ -3  
polyunsaturated fatty acid in seafoods.  
*World Rev Nutr Diet* 1991 ; 66 : 391-400

20. Swift GL , Arnold J. Risk of ulceration  
with long-term indomethacin : endoscopic  
and histological changes in upper  
gastrointestinal mucosa. *Digestion* 1992 ;  
53: 88-93

21. Szabo S , Rogers C. Diet , ulcer disease  
and fish oil. *Lancet* 1988 ; 1 (8577) ; 199

22. Ulak G , Cicek R. Protective effect of fish  
oil against stress-induced gastric injury in  
rats. *Arzneimittelforschung* 1995 ; 45 (11) :  
1174-5

23. Wallace YL , Keenan CM. Gastric  
ulceration induced by nonsteroidal anti-  
inflammatory drugs is a neutrophil  
dependent process. *Am J Physiol* 1990 ; 259:  
462-7

24. Wallace JL, Reuter B. Novel nonsteroidal  
anti inflammatory drug derivatives with  
markedly reduced ulcerogenic properties in  
the rat. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 173-9

25. Waynforth HB , Flechnell PA.  
*Experimental surgical technique in the rat.*  
2nd ed , London , Academic Press , 1992 ,  
234-41

26. Whittle BJR , Lopez-Belmonte J.  
Regulation of gastric mucosal integrity by  
endogenous nitric oxide : Interaction with  
prostanoids and sensory neuropeptides in the  
rat. *Br J Pharmacol* 1990 ; 99 : 607-11

27. Yamamoto O , Okada Y. Effects of  
proton pump inhibitor , omeprazole , on  
gastric secretion and gastric and duodenal  
ulcers of erosions in rats. *Dig Dis Sci* 1984 ;  
20 (5) : 394-401