

## بررسی اثر پیشگیری کننده Quercetin به عنوان یک فلاونوئید بر زخم زای استیل سالیسیلیک اسید در مخاط معده موش صحرایی

مریم ملک\*، دکتر لیلی برجیان\*\*، دکتر احمد سبحان\*\*\*

### چکیده:

فلاونوئیدها بعنوان بخشی از رژیم غذایی افراد، با قابلیت جذب از دستگاه گوارش میتوانند از طریق مکانیسم های متعددی بدنبال فعالیتهای آنتی اکسیدانی، حذف رادیکالهای آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدی در پیشگیری از ضایعات مخاط معده که از شایع ترین عارضه در بیماران تحت درمان با داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی بویژه آسپرین یا استیل سالیسیلیک اسید(ASA) بشمار می رود مؤثر باشند. در مطالعه حاضر اثر Quercetin بعنوان فراوانترین فلاونوئید موجود در رژیم غذایی بر پیشگیری از آثار زخم زای ASA در مخاط معده موش صحرایی بررسی شده است. در این مطالعه از موش صحرایی نر با نژاد Wistar، در محدوده وزنی ۳۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات به طور تصادفی به ۳ گروه شش تایی تقسیم شدند. در تمامی گروه ها مواد مصرفی تنها یکبار و بصورت حاد تجویز شدند. گروه اول و دوم بعنوان گروههای شاهد به ترتیب یک میلی لیتر ASA vehicle و یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg بصورت خوراکی دریافت کردند و در گروه سوم اثر مصرف Quercetin با دوز ۲۰۰ mg/kg به فرم پیش درمانی (نیم ساعت قبل از مصرف ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg) مورد بررسی قرار گرفت. بعد از مصرف مواد حیوانات به مدت سه ساعت نگهداری و سپس معده آنها خارج و از نظر پیدایش ضایعات از طریق ماکروسکوپی و میکروسکوپی درجه بندی و آنالیز شدند. یافته های حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف خوراکی ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg سبب آسیب قابل ملاحظه در مخاط معده می گردد ( $P < 0.05$ ) و پیش درمانی با Quercetin از شدت ضایعات مخاط معده ناشی از ASA می کاهد ( $P < 0.05$ ). نتایج مطالعه حاکی از آن است که Quercetin در پیشگیری از پیدایش زخم معده توسط ASA مؤثر می باشد هر چند که مکانیسم دقیق عمل Quercetin در این مورد هنوز مبهم است شاید بتوان در آینده با تحقیقات بیشتر از Quercetin برای پیشگیری و درمان زخم معده استفاده بالینی نمود.

کلید واژه ها: آسپرین / فلاون ها / کوئرستین / مخاط معده

### مقدمه:

مدلهای حیوانی ایجاد متابولیتهای فعال اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها را در مصرف NSAIDs نظیر ایندومتاسین و ASA نشان می دهد(۲). Mcalindon و همکارانش نشان دادند که ویتامین C از طریق کاهش دادن رادیکالهای آزاد موجب پیشگیری از پیدایش

خونریزی و پیدایش ضایعات مخاطی معده شایع ترین عارضه در بیمارانی است که تحت درمان با داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) نظیر آسپرین یا استیل سالیسیلیک اسید(ASA) قرار می گیرند(۱). تحقیقات روی

\* کارشناس ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\*\* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

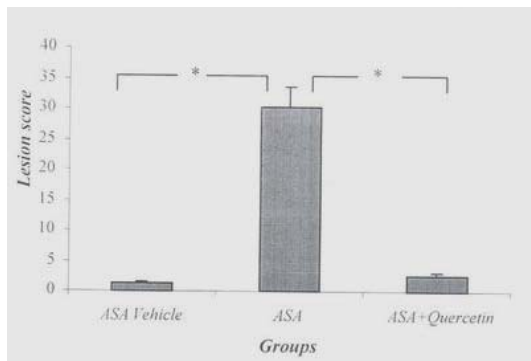
\*\*\* استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## روش کار:

مطالعه حاضر از نوع مطالعات کارآزمایی است و از ۱۸ موش صحرایی نرژاد Wistar با وزن ابتدایی ۲۲۰-۳۳۰ گرم استفاده گردیده است، حیوانات ۲۴ ساعت قبل از آزمایشات بدون غذا با دسترسی به آب کافی نگهداری شدند. تمامی محلولها و سوسپانسیونها ۱۵ دقیقه قبل از آزمایش تهیه می شدند. ASA در محلولی شامل w/v ۰/۲۵% carboxymethylcellulose و در ۰/۱۵ N HCL با PH ۱/۵-۱/۳ سوسپانسیونی می شد (۱۱). حیوانات به صورت تصادفی در ۳ گروه شش تایی (n=۶) تقسیم بندی شدند. در تمامی گروه ها مواد مصرفی تنها یکبار و بصورت حاد تجویز شدند. گروههای ۱ و ۲ (گروههای شاهد) به ترتیب یک میلی لیتر ASA Vehicle و یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg (۱۱) به صورت خوراکی دریافت کردند، گروه ۳ (آزمایش Quercetin ۲۰۰ mg/kg (۱۲) در یک میلی لیتر آب نیم ساعت قبل از مصرف سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg دریافت کردند. بعد از مصرف مواد حیوانات به مدت سه ساعت نگهداری و سپس توسط اتر (overdos) کشته شدند و معده آنها خارج گشت، معده ها از طرف انحنای بزرگ باز و سپس با سرم فیزیولوژی شستشو شدند، بلافاصله آسیبهای قابل رؤیت در هر نمونه توسط دو نفر آزمایشگر (بدون اطلاع از نحوه آزمایش) به طور مجزا با استفاده از کولیس اندازه گیری شدند و میانگین اندازه های دو آزمایشگر برای ضایعات مختلف در یک معده به طریق زیر نمره دهی شدند: پتشی های قابل رؤیت = ۱، آسیب های مساوی یا کوچکتر از ۲ میلی متر = ۲، آسیبهای بین ۳-۴ یا مساوی ۴ میلی متر = ۳، آسیبهای بین ۴-۶ یا مساوی ۶ میلی متر = ۴، آسیبهای بزرگتر از ۶ میلی متر = ۵. پس از نمره دهی هر ضایعه در یک معده تمام نمرات مربوط به ضایعات متفاوت آن معده جمع بندی شد و نمره کل آن مشخص شد (۱۱)، پس از نمره دهی ماکروسکوپی معده ها در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت و توسط اسکارپل، نواحی کورپوس، فوندوس و آنتروم مجزا شدند، پس از رنگ آمیزی و تهیه لامهای پاتولوژی، نمره دهی میکروسکوپی به طریق زیر انجام گرفت: بافت طبیعی (normal) = ۰، آسیب سطحی سلولهای معده (non glandular) = ۱، آسیب سطحی غد معدی (glandular) = ۲، آسیب عمقی غد معدی

زخم می شود (۳). در استفاده از ویتامین E نیز بعنوان آنتی اکسیدان مشخص شده مصرف همزمان ویتامین E در جلوگیری از پیدایش زخم حاد مخاطی معده به طور کامل مؤثر نیست و اگر به فرم پیش درمانی هم استفاده شود با عوارضی چون تجمع گاز در فوندوس معده همراه است (۴). از طرف دیگر مشخص شده ظرفیت آنتی اکسیدانی فلاونوئیدها بیش از ویتامین C و E می باشد (۵). فلاونوئیدها یا اسید فنولیک از گروه پیگمانهای گیاهی محلول در آبند این گروه مسئول ظرفیت آنتی اکسیدانی میوه ها و گیاهان می باشند شواهد اپیدمیولوژیکی کاهش ریسک بیماریهای قلبی، عروقی و مغزی را با خوردن سبزیجات و میوه جات فراوان (فلاونوئیدها)، تأیید کرده است (۵). تحقیقات اخیر نشان داده اند که فلاونوئیدها در انسان جذب می شوند و از راه ادرار و مدفوع به شکل تغییر نیافته و یا متابولیتهای فلاونوئید دفع می شوند (۶). بیش از ۴۰۰۰ فلاونوئیدهای مختلف در گروههای اصلی فلاونوئیدها مشخص شده اند (۶). Quercetin از دسته فلاونوئیدهای فاقد کربوهیدرات است (۷) که فراوان ترین فلاونوئید موجود در سبزیجات و میوه جات به شمار می رود (۸) و تحت بیشترین مطالعه جهت تعیین اثرات بیولوژیکی فلاونوئیدها قرار گرفته است (۶). اسید فنولیک با خاصیت آنتی اکسیدانی خود سبب مهار تجمع پلاکتی، ممانعت از اکسیداسیون LDL و حفاظت fragility مویرگها می شود، فلاونوئیدها از راه مهار یا القا سیستم های آنزیمی در مسیرهای مهم تقسیم و تکثیر سلولی، تجمع پلاکتی، سم زدایی و پاسخهای ایمنی و التهابی نقش دارند (۵). در تحقیقات انجام شده، Leucocyanidin (یکی دیگر از فلاونوئیدها) و آنالوگهای سنتتیک آن اثر حفاظتی مخاط معده را در مقابل زخم ناشی از ASA از طریق رشد سلولهای مخاطی و ترشح موکوس معدی نشان داده اند (۹)، همچنین Quercetin پس از تجویز خوراکی با دوز ۲۰۰ mg/kg از طریق مکانیسم آنتی اکسیدانی اثرات درمانی در زخم معده ناشی از اتانول را نشان داده است (۱۰). با توجه به اثرات فلاونوئیدها بعنوان آنتی اکسیدانهای قوی، پاک کننده های رادیکالهای آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدها (۶) بر آن شدیم تا اثر پیشگیری کننده از پیدایش زخم معده ناشی از ASA را توسط Quercetin بعنوان یک فلاونوئید مورد بررسی قرار دهیم.

(فرم پیش درمانی) را نشان می دهد. گروه مصرف کننده Quercetin به صورت پیش درمانی با ASA تفاوت معنی دار آماری نسبت به گروه شاهد ( مصرف کننده یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA) دارد.



\* = P < 0.05

نمودار ۱: مقایسه میانگین درجات ماکروسکوپی ضایعات مخاطی ناشی از یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg به تنهایی و همراه با مصرف Quercetin با دوز ۲۰۰ mg/kg به فرم پیش درمانی

میانگین درجات میکروسکوپی آسیبهای مخاطی معده گروههای مصرف کننده یک میلی لیتر ASA Vehicle، یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg به تنهایی و همراه با مصرف Quercetin با دوز ۲۰۰ mg/kg (در فرم مصرف پیش درمانی) در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲: میانگین درجات میکروسکوپی ضایعات مخاطی ناشی از یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg به تنهایی و همراه با مصرف Quercetin با دوز ۲۰۰ mg/kg به فرم پیش درمانی

Groups	NO (Rats)	Lesion scores Mean ± SEM
1-ASA vehicle	6	0.66 ± 0.33
2-ASA	6	8.3 ± 0.95
3-ASA+Quercetin	6	1.8 ± 0.47

ضایعات ناشی از مصرف سوسپانسیون ASA تحت بررسی میکروسکوپی به صورت آسیبهای درگیر در سراسر لایه های معده بالاخص مخاط و زیر مخاط مشاهده شدند در برخی نمونه ها زخم، نکروز مخاطی و خونریزی نیز به وضوح قابل رؤیت بود. میانگین درجات میکروسکوپی ضایعات مخاطی معده پس از مصرف یک

(glandular) = ۳، زخم (ulcer) = ۴. از مجموع نمره های فوق نمره کل مشخص شد (۱۲).

نتایج به صورت Mean ± SEM ثبت گردید و برای مقایسه داخل گروه ها از روش Students t test و مقایسه بین گروهی از ANOVA (آنالیز واریانس) استفاده شد. اختلاف با P < 0.05 قابل ملاحظه و معنی دار در نظر گرفته شده است.

### نتایج:

میانگین درجات ماکروسکوپی ضایعات مخاطی معده در گروه مصرف کننده ASA Vehicle، سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg و Quercetin با دوز ۲۰۰ mg/kg بصورت پیش درمانی (نیم ساعت قبل از مصرف ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg) در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: میانگین درجات ماکروسکوپی ضایعات مخاطی ناشی از یک میلی لیتر ASA Vehicle، یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg به تنهایی و همراه با مصرف Quercetin با دوز ۲۰۰ mg/kg به فرم پیش درمانی

Groups	No (Rats)	Lesion scores Mean ± SEM
1-ASA vehicle	6	1.16 ± 0.47
2-ASA	6	30.3 ± 3.32
3-ASA+Quercetin	6	2.5 ± 0.619

در بررسی میکروسکوپی ضایعات ناشی از مصرف سوسپانسیون ASA، ضایعات بصورت نواحی ملتهب همراه با خونریزی و لزیونهای قابل رؤیت پراکنده مشاهده گردید که بیشترین ناحیه درگیر را به ترتیب کورپوس و آنتروم شامل می شدند، با نگاهی به این جدول متوجه می شویم که میانگین درجات آسیبها و لزیونها در گروه مصرف کننده یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg، ۳۰/۳ ± ۳/۳۲ است که نسبت به گروه کنترل (مصرف کننده یک میلی لیتر ASA Vehicle) تفاوت معنی دار آماری نشان داده است. از طرفی پس از مصرف Quercetin با دوز ۲۰۰ mg/kg به فرم پیش درمانی با سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg میانگین درجات ضایعات به ۲/۵ ± ۰/۶۱۹ رسیده است.

نمودار ۱ مقایسه میانگین درجات ماکروسکوپی مصرف کننده یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰ mg/kg و Quercetin با دوز ۲۰۰ mg/kg با

افزایش ریسک زخمها همراه می باشند، از سوی دیگر هیچ تقابلی بین علائم دیس پپسی و وقوع ضایعات و زخم ناشی از NSAIDs وجود ندارد در حقیقت نکته جالب این است که حتی به نظر می رسد یک ارتباط معکوس وجود داشته باشد به این معنا که ظاهراً در افرادی که ضایعات و آسیبهای بیشتری دارند علائم دیگر مشاهده نمی شود، این خود علائم ایجاد زخم و ضایعات را از بیمار و پزشک کتمان می کند و ریسک عوارض وخیم گوارشی را افزایش می دهد(۱).

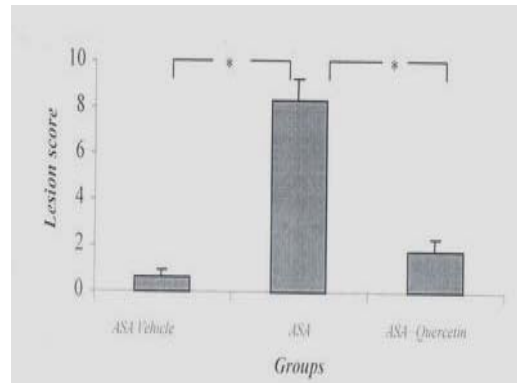
مطالعات آماری شیوع خونریزیهای زیر اپی تلیال را در بیش از ۱۰٪ بیماران مصرف کننده NSAIDs، ضایعات سطحی مخاط گوارشی را در ۵۰٪ بیماران و ایجاد زخم و آسیبهای وسیع سراسر مخاط ماهیچه ای را در بیش از ۲۰٪ بیماران نشان می دهد(۱).

تجویز آسپرین در انسان به مقدار ۱۰mg آسپرین خوراکی ۶۰٪ پروستاگلاندینهای معده را سرکوب می کند و باعث آسیب معده از جمله زخمها می گردد(۱۳).

در مطالعه حاضر مشخص شد مصرف حاد ۳۰۰mg/kg آسپرین یا استیل سالیسیلیک اسید(ASA) در حیوانات منجر به خونریزی و ایجاد لزیون در مخاط معده می گردد که به طور میانگین تمام نواحی معده جز فوندوس را درگیر کرده بود، مطالعات میکروسکوپی نیز خونریزی و ضایعات مخاط معده را مشخص ساخت. با توجه به مطرح شدن مکانیسم های متعددی در ایجاد ضایعات ناشی از NSAIDs نظیر نقش احتمالی لکوترینها بعنوان واسطه های ایسکمی و آسیب بافتی (۱۴،۱۵)، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی(۱۶) و ایجاد رادیکالهای اکسیژن واکنشی (۱۷-۱۹) تدابیر مؤثری جهت حفاظت سیستم گوارشی در طول دوره تجویز ASA نیاز است. درمانهایی که تا کنون جهت رفع این معضل استفاده می شود همه به نحوی با مشکلات و تداخلاتی به همراه تجویز ASA همراه می باشند، در این میان به نظر میرسد فلاونوئیدها از جمله Quercetin بعنوان فراوانترین فلاونوئید طبیعی در گیاهان و سبزیجات (۲۰) از دسته فلاونوئیدهای فاقد کربوهیدرات(۷) و با توجه به این نکته که فلاونوئیدهای فاقد کربوهیدرات آنتی اکسیدانهای قوی تری نسبت به گلیکوزیدشان می باشند(۲۱) بتواند مکمل درمانی مناسبی به همراه تجویز ASA باشد. اثرات حفاظتی فلاونوئیدها در سیستم های بیولوژیکی به توانایی آنها در ظرفیت

میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰mg/kg با دوز ۸/۳±۰/۹۵ Quercetin با مصرف ۲۰۰mg/kg بصورت پیش درمانی با ASA به ۱/۸±۰/۴۷ رسیده است.

مقایسه میانگین درجات میکروسکوپی ضایعات مخاطی معده گروههای فوق در نمودار ۲ درج گردیده است.



\* =P<0.05

نمودار ۲: مقایسه میانگین درجات میکروسکوپی ضایعات مخاطی ناشی از یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰mg/kg به تنهایی و همراه با مصرف Quercetin با دوز ۲۰۰mg/kg به فرم پیش درمانی

بین گروه مصرف کننده یک میلی لیتر سوسپانسیون ASA با گروه کنترل (ASA Vehicle) و گروه مصرف کننده Quercetin با دوز ۲۰۰mg/kg با ASA به صورت پیش درمانی نسبت به گروه شاهد (مصرف کننده سوسپانسیون ASA با دوز ۳۰۰mg/kg) تفاوت معنی دار آماری وجود دارد.

### بحث:

NSAIDs در سراسر جهان موارد استفاده وسیعی دارند، بعنوان مثال در آمریکا ۱۵ تا ۲۰ میلیون نفر استفاده کنندگان طولانی مدت این دسته داروها هستند، معنای آن این است که اگر میزان وقوع عوارض جدی گوارشی با مصرف NSAIDs تنها ۱-۳٪ در سال باشد از بین ده میلیون مصرف کننده ۱۰۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ سالانه با عوارض جدی گوارشی مواجه هستند و این خود اهمیت آسیبهای گوارشی مربوط به NSAIDs را بعنوان یک مسئله مهم بالینی گوشزد می کند(۱).

علاوه بر آن هیچ دوز ایمنی برای NSAIDs وجود ندارد و حتی دوزهای حفاظتی قلبی عروقی آسپرین با

Quercetin نه تنها باعث پیشگیری از تجزیه و تخریب موکوسی گشته است بلکه خود باعث تحریک و افزایش ترشحات موکوسی معده می گردد (۹) بدین ترتیب در اثر پیشگیرانه Quercetin احتمالاً چندین مکانیسم می تواند مطرح باشد که چه بسا خود بحث تازه ای را پیش روی می آورد.

در مجموع چنین به نظر می رسد که Quercetin از طریق اثرات متعدد بتواند نقش حفاظتی در مقابل آسیبهای ناشی از NSAIDs از جمله ASA داشته باشد، هر چند که مکانیسم های دقیق آن در این مورد هنوز مبهم است و لیکن امید می رود که در آینده ای نه چندان دور بتوان از فلاونوئیدها من جمله Quercetin در درمان زخم معده استفاده بالینی نمود.

#### منابع:

1. Fennerty MB. NSAID-related gastrointestinal injury; Evidence-based approach to a preventable complication. Minneapolis 2001; 110(3): 87-92.
2. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. Dig Dis Sci 1998; 43: 30-34.
3. Mcalindon ME, Muller AF, Filipowicz B, Hawkey CJ. Effect of allopurinol, sulfasalazine, vitamin C on aspirin induced gastroduodenal injury in human volunteers. Gut 1996; 38: 518-524.
۴. فشارکی م. بررسی اثر ویتامین E بر ممانعت از ایجاد آسیب حاد مخاطی تحت تاثیر آسپرین در رات. گزارش نهائی طرح تحقیقاتی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.
5. Prior R L, Cao G. Flavonoids: Diet and health relationships. Nutr clin care 2000; 3(5): 279-296.
6. Cook NC, Samman S. Flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects and dietary sources. Nutr Biochem 1996; 7: 66-76.
7. Justesen U, Knuthsen P. Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes. Food Chem 2001; 73(2): 245-250.
8. Formica J V, Regelson W. Review of

انتقال الکترونیهای رادیکالهای آزاد، فعال کردن آنزیمهای اکسیدانت، کاهش رادیکالهای آلفا-توکوفرول و مهار اکسیدازها مربوط می شود (۲۱) خواص پاک کنندگی رادیکالهای اکسیژن و اثر آنها روی مراحل مختلف چرخه آراشیدونیک از طریق آنزیمهای لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز شناخته شده است تعدادی از آنها محتوای مخاطی پروستاگلاندینها و موکوس را در مخاط معده افزایش میدهند و اثرات حفاظتی سلولی دارند (۱۴) از طرفی به نظر میرسد فلاونوئیدها بدنبال مهار آنزیمهای سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز (۶) کمترین تداخل را در عملکرد داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی نظیر ASA به همراه داشته باشند چرا که حتی با مهار سیکلواکسیژناز می توانند در دسته داروهای ضدالتهاب جای گیرند. اضافه بر آن Quercetin و دیگر فلاونوئیدها سنتز لکوترین ها و آزاد شدن هیستامین را مهار می کنند و بسیاری از آنها آزاد شدن اکسیدانتها بوسیله نوتروفیلها و فعال شدن ماست سلها را سرکوب می کنند (۶). در این مطالعه مشخص شد مصرف Quercetin ۲۰۰ mg/kg منجر به کاهش معنی داری در میانگین درجات آسیبهای مخاط معده ناشی از ASA در فرم پیش درمانی می گردد.

تجویز خوراکی Quercetin (۵۰-۱۰۰ mg/kg) توام با مصرف آلفا توکوفرول، نیفیدپین و تتراسایکلین نیز منجر به بهبودی زخم معده و حفاظت سلولهای معده از طریق خاصیت شکار رادیکالهای آزاد توسط این ترکیبات شده است (۲۲).

خواص حفاظتی مخاط معده Quercetin به دنبال آسیبهای ناشی از ایسکمی/پرفیوژن از طریق فعالیت آنتی اکسیدانی این فلاونوئید در مطالعه دیگری اخیراً مشخص شده است (۲۰).

علاوه بر خاصیت آنتی اکسیدانی، Quercetin قادر به حفاظت مخاط معده بوسیله مکانیسم های دیگری نیز می باشد (۲۰) چنانچه برخی پژوهشگران در سال ۱۹۹۳ اثر حفاظتی گلیکوپروتئینهای موکوس را در مقابل رادیکالهای آزاد اکسیژن شرح دادند و با توجه به اینکه بسیاری از فندها قدرت پاک کنندگی رادیکالهای آزاد را دارا می باشند، موکوس معده با دارا بودن محتویات گلیکوپروتئینی خاصیت آنتی اکسیدانی را به خود اختصاص داده است (۲۰) از طرفی پیش درمانی با

- biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd Chem Toxic* 1995; 33(12): 1061-1080.
9. Lewis DA, Shaw GP. A natural flavonoid and synthetic analogues protect the gastric mucosa from aspirin-induced erosions. *Nutr Biochem* 2001; 12: 95-100.
  10. Martin MJ, La-Casa C, Alarcon-de-la-Lastra C, Cabeza J, Villegas I, Motilva V. Anti-oxidant mechanism involved in gastroprotective effect of quercetin. *Z Naturforsch* 1998; 53(1-2): 82-88.
  11. 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): 1282-1287.
  12. Wallace JL, Keenan CM, Grangen DN. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol* 259(Gastrointest Liver physiol 22), 1990; 460-467.
  13. Feldman M, Scharschmidc BF, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002: 409-410.
  14. La Casa C, Villegas I, Alarcon de.la.Lastra C, Motilva V, Calero MJ. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *J Ethnopharmacol* 2000; 71(1-2): 45-53.
  15. Missiry MA, Sayed IH, Othman AI. Protection by metal complexes with SOD-mimetic activity against oxidative gastric injury induced by indometacin and ethanol in rats. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(6): 694-700.
  16. Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK. Involvement of reactive oxygen species in gastric ulceration : protection by melatonin. *Indian J Exp Biol* 2002; 40(6): 693-705.
  17. Ames BN, Shingenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidant, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 7915-7922.
  18. Yoshikawa T, Naito Y. The role of neutrophils and inflammation in gastric mucosal injury. *Free Radic Res* 2001; 33(6): 785-794.
  19. Mojzis J, Hviscova K, Germanova D, Bukovicova D, Mirossay L. Protective effect of quercetin on ischemia/reperfusion-induced gastric mucosal injury in rats. *Physiol Res* 2001; 50: 501-506.
  20. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 2002; 13(10): 572-584.
  21. Suzuki Y, Ishihara M, Segami T, Ito M. Anti-ulcer effects of antioxidants, quercetin, alphatocopherol, nifedipine and tetracycline in rats. *Jpn J Pharmacol* 1998; 78(4): 435-441.