

## بررسی اثر EDTA بر آثار زخم‌زایی اسپرین بر روی مخاط معده\*

مهرآفرین فشارکی<sup>۱</sup>، دکتر احمد شریعتی کمال آبادی، دکتر روزبه مختاری

### چکیده مقاله

**مقدمه.** زخم معده به اشکال مختلفی وجود دارد که پاتوفیزیولوژی آن هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌است. درمان‌های فارماکولوژیک گاستریت بیشتر از طریق کاهش یا خنثی سازی اسید ترشحاتی معده می‌باشد هرچند که بیمارانی هستند که میزان ترشح اسید معده آنها در حد نرمال است. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر EDTA بر ایجاد آسیب حاد مخاطی توسط اسپرین است.

**روشها.** مطالعه حاضر، یک مطالعه تجربی است که در سه بخش بر روی ۵۴ رات نر به وزن تقریبی  $240 \pm 13$  گرم انجام گرفته‌است. رات‌ها طی شب بدون غذا نگه داشته می‌شدند ولی آب در اختیارشان بود. در بخش اول مطالعه رات‌ها در دو گروه قرار گرفتند. به گروه اول ۱ میلی‌لیتر حلال اسپرین (PH=۱-۱/۵) و به گروه دوم  $300 \text{ mg/kg}$  اسپرین خورنده شد. در بخش دوم مطالعه رات‌ها در سه گروه قرار گرفتند. به گروه اول  $300 \text{ mg/kg}$  اسپرین به اضافه ۱ میلی‌لیتر آب، به گروه دوم  $300 \text{ mg/kg}$  اسپرین به اضافه ۱ میلی‌لیتر EDTA ۱/۵ درصد محلول در آب به‌طور همزمان و به گروه سوم ۱ میلی‌لیتر EDTA ۱/۵ درصد محلول در آب ۳۰ دقیقه قبل از مصرف  $300 \text{ mg/kg}$  اسپرین خورنده شد. در بخش سوم مطالعه رات‌ها به چهار گروه تقسیم شدند. به گروه اول  $300 \text{ mg/kg}$  اسپرین به اضافه ۱ میلی‌لیتر آب، به گروه دوم ۱ میلی‌لیتر EDTA ۲/۵ درصد محلول در آب ۳۰ دقیقه قبل از مصرف  $300 \text{ mg/kg}$  اسپرین، به گروه سوم ۱ میلی‌لیتر EDTA ۵ درصد محلول در آب ۳۰ دقیقه قبل از مصرف  $300 \text{ mg/kg}$  اسپرین و به گروه آخر ۱ میلی‌لیتر EDTA ۷/۵ درصد محلول در آب ۳۰ دقیقه قبل از مصرف  $300 \text{ mg/kg}$  اسپرین خورنده شد. رات‌ها ۳ ساعت پس از مصرف دارو کشته می‌شدند و معده آنها جهت تعیین اندازه و محل ضایعات به روش ماکروسکوپی و میکروسکوپی خارج می‌گشت. برای بررسی اختلاف بین دسته‌ها از آزمون‌های ANOVA، t test و آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات با سطح معنی داری ۰/۰۵ استفاده شد.

**نتایج.** نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که EDTA با دوزهای مختلف چه به صورت پیش درمانی و چه به صورت همزمان، میزان آسیب حاد مخاطی توسط اسپرین را کاهش می‌دهد.

**بحث.** اسپرین در محیط اسیدی جذب بهتری دارد و مصرف داروهای ضد ترشح اسید سبب کاهش جذب و اثربخشی دارو می‌شود. لیکن EDTA به صورت همزمانی یا پیش درمانی تأثیری در محیط اسیدی معده نداشته و در نتیجه بر روی جذب دارو هیچگونه اثری ندارد. با توجه به عوارض جانبی کم EDTA، در صورتیکه نتایج این مطالعه

بامطالعات مشابه و بخصوص کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان تأیید گردد، در آینده می‌توان برای کاهش سمیت کوتاه مدت گوارشی NSAID ها از EDTA به صورت همزمان یا پیش درمانی استفاده نمود.

● واژه‌های کلیدی. زخم پپتیک، اسپرین، EDTA

### مقدمه

بیش از ۱۰۰ سال است که اسپیرین به عنوان پر مصرف ترین داروی موثر بر درد مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱) و با توجه به قیمت ارزان آن و استفاده درمانی بالای آن، در بیماری‌های دردزا و تسکین دردهای ملایم تا متوسط مانند سردرد، کرامپ و درد عضلانی، دندان درد و سایر حالات التهابی غیر روماتیسمی مانند بورسیت، کپسولیت، تاندونیت و هم چنین برای تخفیف نشانه‌های حاد و مزمن آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت بکار می‌رود.

از طرف دیگر تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که اسپیرین ایجاد آسیب حاد مخاطی و خون ریزی گوارشی می‌نماید(۲، ۳). در تحقیقات جدیدتر نیز نشان داده شده که ایجاد آسیب حاد مخاطی توسط اسپیرین یک پدیده وابسته به تجمع نوتروفیل‌ها در مخاط معده است(۴). از طرف دیگر بیان شده که داروهای ضد ترشح اسید معده مانند(سایمتیدین، رانیتیدین و...) می‌توانند تا حدودی از ایجاد آسیب حاد مخاطی توسط اسپیرین جلوگیری به‌عمل آورند ولی اثر درمانی ASA را می‌کاهد(۵).

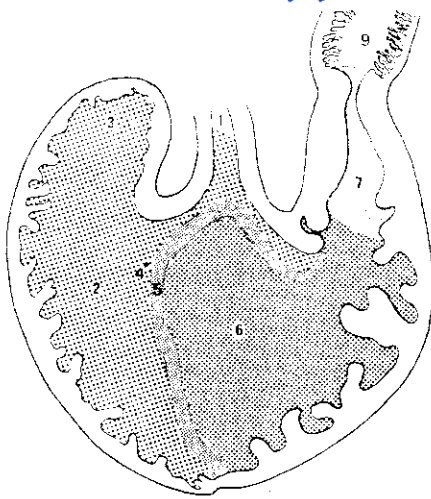
در این تحقیق اثر EDTA بر روی مخاط معده رات مورد بررسی قرار گرفته است. هدف این مطالعه پاسخ به این پرسش است که آیا EDTA می‌تواند به‌عنوان یک ممانعت کننده تجمع نوتروفیلی عمل نماید و بدون تداخل با اثرات دارویی اسپرین، سبب کاهش آسیب حاد مخاطی تحت تأثیر ASA در معده شود.

### روشها

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی است که در سه بخش بر روی ۵۴ رات انجام شده‌است. حیوانات مورد آزمایش رات نر با وزن بین ۲۲۰ تا ۲۵۵ گرم بودند. رات‌ها طی شب بی‌غذا نگه‌داشته می‌شدند ولی آب در اختیارشان بود.

\* این طرح با شماره ۷۹۱۵۷ در دفتر هماهنگی امور پژوهشی ثبت شده‌است و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده‌است.

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



شکل ۱. طرح سطوح پرده غشاء. ۱. کاردیا؛ ۲. بخش گرانولر؛ ۳. Saccus caecus؛ ۴. خط مرزی بین ناحیه گرانولر و ناحیه غیرگرانولی؛ ۵. ناحیه غدد کاردیا؛ ۶. ناحیه غدد پیلوری؛ ۷. اسفنکتر پیلوری؛ ۸. دوازدهه.

ضایعات در ناحیه ۶ مشاهده شدند در حالی که در گروه آزمایش که محلول ASA دریافت کردند، ضایعات متعددی در نواحی ۴ و ۵ و ۶ مشاهده گردید. اختلاف معنی دار بین گروه آزمایش و شاهد از نظر ضایعات ظاهری و ضایعات میکروسکوپی وجود داشت ( $P < 0.01$ ).

در بخش دوم مطالعه، اثر مصرف ASA به تنهایی و به همراه EDTA ۱/۵ درصد به طور همزمان و پیش درمانی مقایسه گردید. جدول ۱ نشان می دهد که اختلاف معنی داری بین گروه شاهد (مصرف ASA به تنهایی) و گروه های مداخله (مصرف ASA به همراه EDTA به طور همزمان و پیش درمانی)، چه از نمای ظاهری و چه از نمای میکروسکوپی وجود دارد ( $P < 0.05$ ) و ضایعات حاصله بیشتر در نواحی ۴ و ۵ مشاهده می شود. در بخش سوم مطالعه، اثر مصرف ASA به تنهایی و به همراه استفاده از EDTA ۲/۵، ۵ و ۷/۵ درصد به صورت پیش درمانی مقایسه گردید. جدول ۲ نشان می دهد که در کلیه گروهها اختلاف معنی داری بین گروه شاهد و آزمایش چه از نمای ظاهری و چه از نمای میکروسکوپی وجود دارد ( $P < 0.05$ ) و ضایعات حاصله بیشتر در نواحی ۴ مشاهده می شود.

جدول ۱. مقایسه میانگین نمره ظاهری و میکروسکوپی ضایعات مخاطی ناشی از ASA همراه با مصرف EDTA به طور همزمان یا پیش درمانی

گروه	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
نمره ظاهری	۲/۵۵±۰/۰۴	* ۱/۲۵±۰/۰۵	* ۰/۶۵±۰/۰۵
نمره میکروسکوپی	۲/۶۹±۰/۲۵	* ۱/۴۲±۰/۰۷	* ۰/۷۲±۰/۰۳

\* در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی دار آماری دارد ( $P < 0.05$ ).

جدول ۳ میانگین تعداد نوتروفیلها را قبل از مصرف EDTA، نیم ساعت پس از مصرف آن و در هنگام کشتن حیوانات نشان می دهد. تفاوت میانگین تعداد نوتروفیلها در کلیه گروهها و نیز تفاوت میانگین تعداد نوتروفیلها قبل از مصرف EDTA و نیم ساعت پس از مصرف آن و در هنگام کشتن حیوانات

در بخش اول مطالعه راتها در دو گروه قرار گرفتند. به گروه اول ۱ میلی لیتر حلال آسپرین ( $PH=1-1/5$ ) و به گروه دوم ۳۰۰ mg/kg آسپرین محلول در ۱ میلی لیتر حلال خورنده شد. در بخش دوم مطالعه راتها در سه گروه قرار گرفتند. به گروه اول ۳۰۰ mg/kg آسپرین محلول در ۱ میلی لیتر حلال به اضافه ۱ میلی لیتر آب، به گروه دوم ۳۰۰ mg/kg آسپرین محلول در ۱ میلی لیتر حلال به اضافه ۱ میلی لیتر EDTA ۱/۵ درصد محلول در آب به طور همزمان و به گروه سوم ۱ میلی لیتر EDTA ۱/۵ درصد محلول در آب ۳۰ دقیقه قبل از مصرف ۳۰۰ mg/kg آسپرین محلول در ۱ میلی لیتر حلال خورنده شد. در بخش سوم مطالعه راتها به چهار گروه تقسیم شدند. به گروه اول ۳۰۰ mg/kg آسپرین محلول در ۱ میلی لیتر حلال به اضافه ۱ میلی لیتر آب، به گروه دوم ۱ میلی لیتر EDTA ۲/۵ درصد محلول در آب ۳۰ دقیقه قبل از مصرف ۳۰۰ mg/kg آسپرین محلول در ۱ میلی لیتر حلال، به گروه سوم ۱ میلی لیتر EDTA ۵ درصد محلول در آب ۳۰ دقیقه قبل از مصرف ۳۰۰ mg/kg آسپرین محلول در ۱ میلی لیتر حلال و به گروه آخر ۱ میلی لیتر EDTA ۷/۵ درصد محلول در آب ۳۰ دقیقه قبل از مصرف ۳۰۰ mg/kg آسپرین محلول در ۱ میلی لیتر حلال خورنده شد. حیوانات ۳ ساعت پس از مصرف آسپرین کشته شده و معده آنها از بدنشان خارج گردید. سپس معده از طرف انتهای بزرگ باز شده بر روی تخته پهن می گردید و بوسیله فرمالین ۱۰ درصد شستشو می شد. بلافاصله آسپهای قابل رویت معده به طریق زیر نمره دهی می شد (۶، ۷).

درجه ۱ برای وجود پتشی های قابل رویت، درجه ۲ برای ضایعات کوچکتر یا مساوی ۲ میلی متر، درجه ۳ برای ضایعات بین ۳ تا ۴ یا مساوی ۴ میلی متر، درجه ۴ برای ضایعات بین ۴ تا ۶ یا مساوی ۶ میلی متر و درجه ۵ برای ضایعات بزرگتر از ۶ میلی متر. از جمع نمره هایی که به طریق فوق برای هر معده بدست می آید نمره کل آن مشخص می شد (۲).

پس از نمره دهی ظاهری (Gross)، معده در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت می شد. سپس معده بر اساس تقسیم بندی شکل ۱ تقسیم می شد و پس از باند کردن و رنگ آمیزی با میکروسکوپ تحت بررسی قرار می گرفت. نمره دهی میکروسکوپی به طریق زیر انجام گرفت.

درجه صفر برای بافت طبیعی، درجه ۱ برای آسیب سطحی و سلولهای گروههای (Pits) معدی، درجه ۲ برای آسیب سطحی غدد معدی، درجه ۳ برای آسیب عمقی غدد معدی و درجه ۴ برای زخم. از جمع نمره هایی که به طریق فوق برای هر معده بدست می آید نمره کل آن تعیین می گردید.

نتایج کمی مطالعه به صورت (Mean±SD) ارائه شده است. برای بررسی اختلاف بین گروهها نیز از آزمونهای ANOVA t test و آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات با سطح معنی داری ۰/۰۵ استفاده شده است.

## نتایج

در بخش اول مطالعه، اثر ASA بر مخاط معده رات مورد بررسی قرار گرفت. در گروه اول که حلال آسپرین با  $PH=1/5$  به راتها خورنده شد (گروه شاهد)، ۷۰ درصد ضایعات ایجاد شده در نواحی ۴ و ۵ معده بود و ۳۰ درصد

پروستاگلاندین درون‌زا می‌شود (۱۵). مکانیسم دوم، که به آن شکار یونی می‌گویند سبب تفکیک اسید از ASA می‌شود (۱۵، ۱۶).

در تحقیقات اخیر در مدل‌های حیوانی از مهارکننده‌های پمپ پروتون و آنتاگونیست‌های رسپتور H2 برای درمان و ممانعت از پیدایش زخم‌های دودنوم ناشی از NSAIDها استفاده شده و نتایج قابل قبولی به دست آمده است (۱۷).

در مطالعات دیگر از داروهای ضدترشچی مانند Omeprazole، رانیتیدین و سایمیتیدین به‌عنوان پیش‌درمانی استفاده کرده‌اند و نشان داده شده که این داروها می‌توانند خون‌ریزی‌های دستگاه گوارش که به‌علت مصرف یک دوره کوتاه آسپیرین بوجود آمده کاهش دهند (۱۸) ولی مصرف داروهای ضد ترشح اسید منجر به کاهش توانایی اثر درمانی NSAID می‌شود (۱۹). مکانیسم عمل این داروها در کاهش ضایعات ناشی از ASA و ایندومتاسین، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده، اما به احتمال زیاد می‌تواند مربوط به توانایی داروهای فوق جهت خنثی‌سازی اسید معده و در نتیجه مهار عملکرد و نفوذپذیری در چربی غشاء در یک محیط اسیدی باشد (۱۹، ۲۰).

در مطالعات اخیر پیشنهاد شده که مکانیسم دیگری ممکن است در گاستروپاتی ASA موثر باشد این مکانیسم دلالت بر تأثیر نوتروفیل‌ها و فاکتورهای مشتق شده از آنها در ایجاد ضایعات مخاطی حاد توسط ASA دارد. از طرف دیگر Kitahara و Guth نیز نشان داده‌اند که آسیب ناشی از ASA با ظهور یک ترومبوز سفید موئینه مخاطی شروع می‌شود (۴، ۲۱).

همچنین در مطالعات قبلی نشان داده شده که نوتروپنی ایجاد شده توسط سرم ضدنوتروفیل نیز ایجاد ضایعات ناشی از ASA را کاهش می‌دهد ولی به صفر نمی‌رساند (۴). نوتروپنی بدون آنکه تأثیری بر کاهش سنتز پروستاگلاندین ناشی از ASA داشته باشد از میزان ضایعات توسط ASA می‌کاهد (۲۲). علاوه بر این پیش‌درمانی با ANS (سرم ضد نوتروفیل خرگوش) یا MTX (متوترکسات) باعث نوتروپنی و ممانعت از ایجاد ضایعات توسط ASA می‌شود. از طرف دیگر Wallace نشان داده که با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال بر ضد مولکول چسباننده لکوسیت می‌توان از آسیب حاد مخاطی معده تحت تأثیر ایندومتاسین جلوگیری بعمل آورد (۴).

در مطالعه حاضر مشاهده شد که EDTA در رات‌ها می‌تواند نوتروپنی ایجاد نماید. میزان نوتروپنی ایجاد شده وابسته به دوز مصرفی EDTA می‌باشد، هنگامی که EDTA را به فرم پیش‌درمانی مصرف می‌کنیم میزان نوتروپنی ایجاد شده بیشتر از زمانی است که EDTA بطور همزمان با ASA استفاده می‌شود. در اینجا باید گفت که نوتروپنی ایجاد شده کاهش سنتز پروستاگلاندین به‌دنبال مصرف ASA را بهبود نمی‌بخشد و علیرغم کاهش پروستاگلاندین‌ها نوتروپنی از ایجاد آسیب توسط ASA جلوگیری به‌عمل می‌آورد (۲۳).

از طرف دیگر نوتروپنی ایجاد شده توسط EDTA اثری بر ضایعات ایجاد شده توسط حلال اسیدی ندارد، بنابراین به‌نظر می‌رسد مکانیسم ایجاد ضایعه توسط اسید و ASA با یکدیگر تفاوت داشته باشد و کاهش

بر اساس آزمون آماری آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات اختلاف معنی‌دار آماری داشت.

جدول ۲. مقایسه میانگین نمره ظاهری و میکروسکوپی ضایعات مخاطی ناشی از ASA بر معده رات همراه با مصرف EDTA به‌صورت پیش‌درمانی به تفکیک دوزهای مختلف

گروه	حلال EDTA	EDTA %۲/۵	EDTA %۵	EDTA %۷/۵
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
نمره ظاهری	۲/۵۵±۰/۰۴	*۰/۵۵±۰/۰۴	*۰/۲±۰/۰۵	*۰/۱۲±۰/۰۵
نمره میکروسکوپی	۲/۶۹±۰/۲۵	*۰/۶۲±۰/۰۵	*۰/۳۸±۰/۰۴	*۰/۱۷±۰/۰۸

\* در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌دار آماری دارد (P < ۰/۰۵).

جدول ۳. مقایسه میانگین تغییرات نوتروفیلها قبل، نیم‌ساعت پس از مصرف EDTA و قبل از کشتن حیوانات

روش پیش‌درمانی	قبل از مصرف	نیم‌ساعت پس از مصرف	قبل از کشتن حیوان
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
حلال آسپیرین	۲۷۲۲±۱۱۶	۲۷۵۰±۱۰۰	۲۶۸۴±۱۱۲
حلال EDTA	۲۷۰۰±۸۹	۲۷۰۰±۱۱۸	۲۶۸۵±۱۱۲
EDTA%۲/۵-آسپیرین	۲۶۰۰±۸۹	۲۶۰۰±۸۱	۱۵۵۰±۶۹
EDTA%۵+آسپیرین	۲۷۰۰±۱۲۷	۲۱۰۰±۹۵	۱۱۱۲±۵۰
EDTA%۷/۵+آسپیرین	۲۶۵۰±۱۰۲	۱۸۵۰±۴۸	۱۶۵۰±۳۴

## بحث

تحقیقات متعدد نشان می‌دهند که داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) بخصوص آسپیرین عاملی برای زخم‌های پپتیک، ایجاد خون‌ریزی و سوراخ شدگی دستگاه گوارش می‌باشند (۸-۱۰). همچنین نشان داده شده افرادی که ASA مصرف می‌کنند و قبلاً هیچ‌گونه ناراحتی نداشته‌اند به زخم معده مبتلا شده‌اند (۱۱-۱۳). مطالعات قبلی در مورد ASA نشان داده‌اند که ASA می‌تواند در معده رات ایجاد آسیب حاد مخاطی نماید (۱۴)، این مسأله با یافته‌های ما در بخش اول مطالعه هماهنگی دارد چون ۳ ساعت پس از خوراندن ASA به رات‌ها در معده ضایعات متعددی ایجاد شده، که نواحی ۴، ۵ و ۶ معده را فراگرفته در حالی که ضایعات ناشی از خوراندن حلال اسیدی ASA فقط مناطق ۴ و ۵ را در بر می‌گیرد. بنابراین به‌نظر می‌رسد که حلال اسیدی می‌تواند در محل تبدیل مخاط سطحی به مخاط غددی (ناحیه ۴) و ناحیه غدد کاردیال (ناحیه ۵) ضایعات ایجاد نماید در حالی که ASA نه تنها ضایعات این دو منطقه را تشدید می‌کند بلکه باعث ایجاد ضایعه در ناحیه فوندیک (ناحیه ۶) می‌شود ولی در سایر نواحی ضایعه ایجاد نمی‌کند. بنابراین بایستی بدن‌بال موادی باشیم که بخصوص در این نواحی منجر به کاهش ضایعات شوند.

به‌طور کلی دو مکانیسم اثر برای ASA در نظر گرفته می‌شود. در مکانیسم اول، ASA از طریق مهار سیکلو اکسیژناز سبب مهار

نوتروفیلها در ایجاد آسیب مخاطی حاد توسط اسید نقشی ندارند. علاوه بر این مصرف خوراکی EDTA عوارض جانبی کمی دارد هرچند که در بعضی از افراد ممکن است اسهال، دل‌به‌هم‌خوردگی و تهوع ایجاد نماید. از طرف دیگر با داروها دیگر تداخل نداشته و منع استعمال خاصی ندارد. با این حال گفته شده بهتر است در بیماران کلیوی و زنان باردار دارو مصرف نشود (۱۸، ۲۴).  
براین اساس در صورتیکه نتایج این مطالعه با مطالعات مشابه و بخصوص کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان تأیید گردد، می‌توان در آینده برای کاهش سمیت کوتاه مدت گوارشی NSAID ها از EDTA به صورت همزمان یا پیش درمانی استفاده نمود.

## مراجع

- 1- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101(10):1206-18.
- 2- Sanak M, Szczeklik A. Genetics of aspirin induced asthma. *Thorax*. 2000;55 Suppl 2:S45-7.
- 3- Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 2):S142-6.
- ۴- فشارکی، م. بررسی وابسته بودن ایجاد آسیب حاد مخاطی معدی توسط آسپرین. پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، ۱۳۷۳.
- 5- Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ, Ulloa C, Perez JC, Giraud MN, Barreto JC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nat Med*. 1995;1(2):154-8.
- 6- Glavin GB, Szabo S. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *FASEB J*. 1992;6(3):825-31.
- 7- 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.
- 8- Kostial K, Blanusa M, Piasek M, Restek-Samarzija N, Jones MM, Singh PK. Combined chelation therapy in reducing tissue lead concentrations in suckling rats. *J Appl Toxicol*. 1999;19(3):143-7.
- 9- Rosenblum MG, Verschraegen CF, Murray JL, Kudelka AP, Gano J, Cheung L, Kavanagh JJ. Phase I study of 90Y-labeled B72.3 intraperitoneal administration in patients with ovarian cancer: effect of dose and EDTA coadministration on pharmacokinetics and toxicity. *Clin Cancer Res*. 1999;5(5):953-61.
- 10- Scheiman JM, Behler EM, Loeffler KM, Elta GH. Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci*. 1994;39(1):97-103.
- 11- McCarthy DM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs--the clinical dilemmas. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1992;192:9-16.
- 12- Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 1992;103(3):862-9.
- 13- Pandall IO, selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue. *Arch int pharmacodyn*. 1987; 111:409-19.
- 14- Cohen MM, MacDonald WC. Mechanism of aspirin injury to human gastroduodenal mucosa. *Prostaglandins Leukot Med*. 1982;9(2):241-55.
- 15- Smith SM, Holm-Rutili L, Perry MA, Grisham MB, Arfors KE, Granger DN, Kvietys PR. Role of neutrophils in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in the rat. *Gastroenterology*. 1987;93(3):466-71.
- 16- Pihan G, Majzoubi D, Haudenschild C, Trier JS, Szabo S. Early microcirculatory stasis in acute gastric mucosal injury in the rat and prevention by 16,16-dimethyl prostaglandin E2 or sodium thiosulfate. *Gastroenterology*. 1986;91(6):1415-26.
- 17- Ekstromp, Carin ol, Wetterthus. The frequency of gastrointestinal lesion and dyspeptic symptoms during NSAID therapy

- (abstr). *Gastroenterology*. 1995;108:A 87.
- 18- Connor AM, Laposata M. A rapid assay for platelet thromboxane production and its use in assessing prior aspirin ingestion. *Am J Clin Pathol*. 1988 Feb;89(2):216-21.
- 19- Adams SS, Hebborn P, Nicholson JS. Some aspects of the pharmacology of ibufenac, a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol*. 1968 Apr;20(4):305-12.
- 20- Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ, Ulloa C, Perez JC, Giraud MN, Barreto JC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nat Med*. 1995 Feb;1(2):154-8.
- 21- Kitahora T, Guth PH. Effect of aspirin plus hydrochloric acid on the gastric mucosal microcirculation. *Gastroenterology*. 1987;93(4):810-7.
- 22- Wallace JL, Keenan CM, MacNaughton WK, McKnight GW. Comparison of the effects of endothelin-1 and endothelin-3 on the rat stomach. *Eur J Pharmacol*. 1989;167(1):41-7.
- 23- Lee M, Aldred K, Lee E, Feldman M. Aspirin-induced acute gastric mucosal injury is a neutrophil-dependent process in rats. *Am J Physiol*. 1992;263(6 Pt 1):G920-6.
- 24- Green DJ, O'Driscoll JG, Maiorana A, Scrimgeour NB, Weerasooriya R, Taylor RR. Effects of chelation with EDTA and vitamin B therapy on nitric oxide-related endothelial vasodilator function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999 Nov;26(11):853-6.