

تأثیر سولفات روی بر بیماری پپتیک اولسر

چکیده:

مقدمه و هدف: مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی، تأثیر مفید سولفات روی بر بهبود زخم‌ها را نشان داده‌اند، اما تحقیقات محدودی در مورد تأثیر روی بر زخم معده و اثنی عشر بر روی انسان انجام شده است و میزان تأثیر آن در انسان نامشخص است. این پژوهش با هدف تعیین تأثیر سولفات روی بر بیماری زخم معده و اثنی عشر انجام گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور بر روی افراد مراجعه کننده به درمانگاه آندوسکوپی بیمارستان بعثت سنندج در سال ۱۳۸۲-۱۳۸۳ در دو گروه مداخله (۴۶ نفر) و کنترل (۵۸ نفر) انجام شد. بیماران در صورت داشتن زخم در معده و اثنی عشر وارد مطالعه شدند. به همه بیماران، درمان چهار دارویی شامل: آموکسی‌سیلین، مترونیدازول، امپرازول و بیسموت داده شد. کپسول سولفات روی به میزان یک کپسول ۲۲۰ میلی‌گرمی به صورت یک روز در میان به رژیم دارویی گروه مداخله اضافه شد. از بیماران بعد از ۴ هفته پرسشنامه مجدد تکمیل شده و آندوسکوپی مجدد نیز انجام گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و شاخص‌های توصیفی و آزمون‌های آماری مجذور کای، فیشر و تی آنالیز گردید.

یافته‌ها: دو گروه مداخله و کنترل از نظر عواملی مانند: محل سکونت، مصرف سیگار و الکل و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و اندازه زخم قبل از درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین اندازه زخم در گروه مداخله قبل و بعد از درمان به ترتیب: $24/65 \pm 17/72$ و $3/8 \pm 7/3$ میلی‌متر و در گروه کنترل $22/22 \pm 51/22$ و $5/7 \pm 10/8$ میلی‌متر بود که بین گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: ترکیبات روی می‌تواند جزو داروهای مؤثر در بهبود پپتیک اولسر باشند و به ترمیم زخم‌ها کمک کنند، ولی انجام مطالعات بیشتر با دوزهای بالاتر جهت تعیین دوز مؤثر روی توصیه می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: سولفات روی، پپتیک اولسر، کارآزمایی بالینی

دکتر کامبیز یزدانپناه*

دکتر نسرین مقیمی*

دکتر ابراهیم قادری**

دکتر وحید یوسفی نژاد***

دکتر نازیلا درویشی****

* متخصص داخلی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، بیمارستان بعثت، گروه داخلی
** پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، معاونت بهداشتی، واحد بیماری‌ها
*** پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، معاونت پژوهشی، کارشناسان پژوهش
**** پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، مرکز بهداشت شهرستان سنندج، درمانگاه وحدت

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۱۲/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۲/۲۲

مؤلف مسئول: دکتر کامبیز یزدانپناه

پست الکترونیک: kyazdan4@yahoo.com

مقدمه

خاصیت سیتوپروتکتیو در درمان زخمهای معده و دوازدهه مهم است، زیرا از تداخل داروهای متعدد جلوگیری می‌کند(۶). اثر سیتوپروتکتیو روی در مطالعات حیوانی نشان داده شده است (۱۱-۱۳). همچنین تحقیقات نشان داده که روی باعث مهار تشکیل زخم یا کاهش وسعت آسیب مخاطی ناشی از ایندومتاسین، الکل، استات، پیروکسیکام و استرس شده است(۱۶-۱۲ و ۱۰،۶).

در مطالعه‌ای که روی بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید انجام شد، شیوع آسیب موكوس معده و دوازدهه در گروهی که یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی مصرف کرده بودند بعد از ۲۸ روز هر دو ۶ درصد گزارش شد، ولی در افرادی که یک کپسول روی نیز دریافت کرده بودند، آسیب موكوس معده و دوازدهه به ترتیب صفر و ۰/۹ درصد گزارش شد (۱۷). مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی تأثیر مفید سولفات روی بر بهبود زخم‌ها را نشان داده‌اند(۲۵-۱۸). اثرات مفیدی که برای روی ذکر شده است، شامل؛ بهبود محتوای موكوسی معده، افزایش چسبندگی موكوسی معده(۲۰)، اثر سیتوپروتکتیو(۱۹) و کاهش ترشح پایه اسید معده(۲۴) می‌باشد.

با توجه به شیوع کمبود روی در کشور ما (۲۸ - ۲۶) و تأثیرات فراوان این عنصر در بدن شامل؛ شرکت در فعال کردن حدود ۳۰۰ آنزیم، ترمیم بافتی،

زخم معده و اثنی عشر از هم‌گسیختگی تمامیت مخاطی معده و یا اثنی عشر است که موجب نقص موضعی همراه با التهاب فعال می‌گردد. شیوع بیماری‌های زخم معده و اثنی عشر در طول زندگی در ایالات متحده برای مردان تقریباً ۱۲ درصد و زنان ۱۰ درصد می‌باشد و سالانه ۱۵۰۰۰ مورد فوت به واسطه پیامدهای این بیماری روی می‌دهد. اثرات اقتصادی این بیماری شایع، بسیار قابل توجه بوده و در ایالات متحده سالانه بیش از ۱۰ میلیارد دلار است(۱).

یکی از مشکلات زخم معده و اثنی عشر ترمیم زخم است که می‌تواند از عوارض آن بکاهد(۲).

روی یک عنصر مهم برای متابولیسم بدن، رشد و ترمیم بافت‌ها است، اما مکانیسم اثر آن بر ترمیم بافتی هنوز کاملاً مشخص نیست(۵-۳). تعدادی مطالعه بالینی و آزمایشگاهی اثر ترکیبات روی در درمان و پیشگیری از زخم معده را نشان داده‌اند (۸-۶). در مطالعه‌ای سطح سرمی افراد دارای زخم معده و اثنی عشر پایین‌تر از افراد نرمال و میزان روی در مخاط معده بالاتر بود که احتمالاً ناشی از تجمع روی در مخاط آسیب دیده است(۹). کمبود روی در سرم و بافت معده و دوازدهه می‌تواند درجه پاتولوژیک زخم را نشان دهد، ولی این مسئله هنوز مورد بحث است(۱۰).

استفاده از یک دارو با خواص ضد التهابی و

کاهش ترشح اسید معده و غیره (۲۹)، این پژوهش با هدف تعیین تأثیر سولفات روی بر بیماری زخم معده و اثنی عشر انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور انجام شد. جامعه آماری شامل؛ کلیه بیماران مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی درمانگاه تخصصی بیمارستان بعثت سنندج در سال ۱۳۸۳ - ۱۳۸۲ بود. حجم نمونه با حدود اطمینان ۹۵ درصد و قدرت ۸۰ درصد و تخمین بهبود حدود ۸۰ درصد در درمان استاندارد و ۹۰ درصد با اضافه کردن درمان مورد نظر برای هر گروه ۵۰ نفر محاسبه گردید و جهت جلوگیری از ریزش احتمالی نمونه‌ها در هر گروه ۶۰ نفر وارد مطالعه شد که تا پایان مطالعه در گروه مداخله (۴۶ نفر) و کنترل (۵۸ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند.

معیار ورود به مطالعه شامل؛ داشتن پپتیک اولسر در حین آندوسکوپی و عدم انجام درمان دارویی جهت اولسر در چهار هفته گذشته بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل؛ وجود علائم مشخص دال بر بدخیمی در مشاهده و یا نتیجه پاتولوژی و عدم تمایل مجدد بیمار به انجام آندوسکوپی بود.

در آغاز مطالعه نحوه کار جهت بیماران توضیح داده شد و فرم کتبی رضایت‌نامه شرکت در مطالعه

به صورت آگاهانه و کتبی اخذ شد. همچنین این تحقیق به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان نیز رسید.

بیماران با روش بلوک‌های تصادفی شده به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. از هر دو گروه پرسشنامه‌ای قبل از انجام آندوسکوپی تکمیل شد و آندوسکوپی به وسیله یک نفر پزشک متخصص داخلی و با استفاده از یک دستگاه آندوسکوپ مدل Olympus Q20 ساخت ژاپن انجام و اندازه‌گیری زخم با روش تخمین چشمی و مقایسه با نوک آندوسکوپ (نوک آندوسکوپ ۱۰ میلی‌متر) انجام گرفت.

برای کلیه بیماران، رژیم دارویی درمان چهار دارویی شامل؛ آموکسی‌سیلین، مترونیدازول، امپرازول و بیسموت تجویز شد و به افرادی که در گروه مداخله قرار گرفتند علاوه بر این رژیم دارویی، نیز به وسیله پرستار آندوسکوپی با توجه به بلوک‌هایی که در اختیار ایشان قرار گرفته بود، یک دوره کپسول سولفات روی با دوز یک کپسول ۲۲۰ میلی‌گرمی به صورت یک روز در میان داده شد. از بیماران مجدداً بعد از ۴ هفته پرسشنامه مجدد تکمیل شد و آندوسکوپی مجدد انجام گردید. متخصص مسئول آندوسکوپی از نحوه قرارگیری بیماران در گروه مداخله و کنترل بی اطلاع بود.

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

متغیر	گروه	
	مداخله	کنترل
سن (سال)	۴۴/۲۴ ± ۱۶/۰۶	۴۸/۱۲ ± ۱۶/۷۳
جنس (نفر)		
مذکر	۲۳	۲۶
مؤنث	۲۳	۲۲
علایم قبل از درمان		
درد (هفته)	۸/۰۲ ± ۹/۶۵	۱۳/۰۷ ± ۲۵/۹۹
نفخ (هفته)	۱۷/۱۴ ± ۳۱/۷۳	۱۱/۶۱ ± ۱۹/۱۵
تهوع (هفته)	۱۰/۷۷ ± ۱۸/۵۵	۸/۰۶ ± ۸/۹۳
ترش کردن (هفته)	۱۸/۱۰ ± ۴۴/۰۱	۱۲/۱۳ ± ۲۰/۶۵
سوزش سر دل (هفته)	۱۸/۷۳ ± ۴۳/۴۱	۱۷/۶۱ ± ۲۳/۵۸
اندازه اولیه زخم (میلی متر)	۲۴/۶۵ ± ۱۷/۷۲	۲۲/۵۱ ± ۲۱/۲۲
مصرف سیگار (نفر)	۱۳	۱۳
مصرف الکل (نفر)	۴	۳
مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (نفر)	۵	۴

جدول ۲: میانگین اندازه زخم قبل و بعد از درمان در دو گروه مداخله و کنترل بر حسب میلی متر

اندازه زخم	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	سطح معنی داری
قبل از درمان	مداخله	۴۶	۲۴/۶۵	۱۷/۷۲	NS*
درمان	کنترل	۵۸	۲۲/۵۱	۲۱/۲۲	
بعد از درمان	مداخله	۴۴	۳/۸۸	۷/۳۲	NS*
درمان	کنترل	۵۰	۵/۷۹	۱۰/۸۳	

*NS: Not Significant

- 1-Statistical Package for Social Sciences
 2-Chi-square Test
 3-Fisher exacte Test
 4-T Test

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS^(۱) و شاخص‌های توصیفی و آزمون‌های آماری مجذور کای^(۲)، فیشر^(۳) و تی^(۴) آنالیز گردید.

یافته‌ها

۴۶ نفر (۴۴/۲ درصد) در گروه مداخله و ۵۸ نفر (۵۵/۸ درصد) در گروه کنترل تا پایان مطالعه همکاری داشتند. مشخصات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ ارائه شده است.

در گروه مداخله ۳۲ زخم (۶۹/۶ درصد) با اندازه کمتر از ۳۰ میلی‌متر و ۱۴ زخم (۳۰/۴ درصد) بیشتر از ۳۰ میلی‌متر و در گروه کنترل ۴۳ زخم (۷۴/۱ درصد) با اندازه کمتر از ۳۰ میلی‌متر و ۱۵ زخم (۲۵/۹ درصد) بیشتر از ۳۰ میلی‌متر وجود داشت که بین هیچ کدام از این موارد در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. به طور کلی ۲۹ مورد (۲۷/۹ درصد) زخم‌ها در معده و ۷۵ مورد (۷۲/۱ درصد) در دئودنوم قرار داشتند. زخم بادی معده ۴ مورد (۳/۸ درصد)، آنتر ۱۷ مورد (۱۶/۳ درصد)، فوندوس ۴ مورد (۳/۸ درصد)، کاردیا ۴ مورد (۳/۸ درصد)، زخم قسمت اول دئودنوم ۷۰ مورد (۶۷/۳ درصد) و زخم قسمت دوم دئودنوم ۵ مورد (۴/۸ درصد) بود. مقایسه میانگین اندازه زخم در گروه مداخله قبل و بعد از درمان با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

علی‌رغم بررسی اثر روی بر بهبود زخم‌ها در مطالعات حیوانی، تحقیقات انجام شده در انسان محدود می‌باشد، از سوی دیگر بیماری زخم معده و اثنی عشر یک بیماری شایع و دارای اثرات اقتصادی قابل توجه می‌باشد. لذا بررسی داروهایی که میزان بهبود بیشتری را ایجاد نمایند می‌تواند در کاهش بار هزینه‌ها و عوارض این بیماری بسیار کمک کننده باشد.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر علی‌رغم این که کاهش بیشتری در میانگین اندازه زخم در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل دیده شد، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود که این موضوع می‌تواند به علت میزان دوز داروی مورد استفاده (۲۲۰ میلی‌گرم در روز) و همچنین استفاده یک روز در میان آن باشد. نتایج مطالعه انجام شده در هنگ کنگ که به صورت آزمایشگاهی انجام شد، نشان داد که بهبود زخم در رت‌ها در یک رابطه وابسته به دوز به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. در آن مطالعه دوز مورد استفاده ۸۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود (۲۰) که نسبت به مطالعه حاضر از دوز بالاتری برخوردار بوده است. همچنین در مطالعه دیگری، روی با دوز ۲۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز داده شد که بهبود زخم در گروه مداخله ۳ برابر گروه کنترل بود (۲۱)، همچنین در مطالعه‌ای که بر روی مدل حیوانی انجام شده است، روی با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، اثر پیشگیری کننده در بهبود زخم داشت (۲۳). در مطالعه انجام شده در اسپانیا نیز دارو با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز اثر بیشتری در ترمیم زخم دوازدهه نسبت به ۴۰

میلی‌گرم بر کیلوگرم فاموتیدین داشته است (۳۰). در کل با توجه به دوز مورد استفاده در مطالعات ذکر شده مشخص می‌گردد که دوز مورد استفاده در این مطالعه از دوز پایینی برخوردار بوده است که دلیل استفاده از این دوز بیشتر ناشی از عدم اجازه کمیته اخلاق دانشگاه جهت استفاده از دوز بالاتر بود که با توجه به این که به جز علامت تهوع که در گروه مداخله کاهش کمتری نسبت به گروه کنترل داشت، می‌توان در مطالعات آتی از دوز بالاتری از روی استفاده کرد. نکته دیگری که در این مطالعه مورد توجه قرار نگرفت، بررسی وضعیت روی سرم در افراد قبل از مطالعه بود، چرا که با توجه به مطالعه انجام شده در هند سطح سرمی افراد دارای پپتیک اولسر پایین‌تر از افراد نرمال بود (۹) که با این اوصاف عدم بررسی سطح روی در این مطالعه علی‌رغم این که بیماران در بلوک‌های تصادفی وارد مطالعه شدند، می‌تواند به عنوان عاملی در مخدوش نمودن اثر داروی تجویزی با توجه به این که دوز دارو نیز کم بوده مؤثر باشد، اما در کل می‌توان گفت این مطالعه نیز اثر وابسته به دوز روی در بهبود زخم را تا حدودی تأیید می‌نماید.

در مطالعه‌ای سطح سرمی روی در بیماران دارای ازوفازیت به طور معنی‌داری پایین‌تر از بیماران نرمال بود (۳). لذا دوز کم روی مورد استفاده در این تحقیق و عدم بررسی سطح سرمی روی در بیماران قبل از مداخله می‌تواند به عنوان دلایل توجیه کننده معنی‌دار نشدن اثر روی مطرح باشند.

مکانیسم اثر روی به درستی شناخته نشده است، ولی فرضیاتی در این مورد مطرح است. در

مطالعه‌ای در آمریکا تأثیر سولفات روی و استیل سیستئین بر روی زخم معده در محیط آزمایشگاهی مشخص شد که تأثیر این دو ماده احتمالاً به وسیله ترکیبات سولفیدریل القا می‌شود (۱۸). در مطالعه دیگری داروهایی چون سولفات روی، مسیادانول، پروپرانولول و دیپیریدامول به عنوان داروهایی که در مطالعات حیوانی دارای اثر سیتوپروتکتیو می‌باشند، مطرح شده‌اند (۱۹). در مطالعه دیگری تأثیر سولفات روی بر روی زخم‌های ناشی از الکل و ایندومتاسین و تغییر در سطوح پروستاگلندین E2 و هیستامین در موکوس غده‌ای معده رت ارزیابی شد. الکل سبب کاهش سطوح هیستامین می‌شود، در حالی که ایندومتاسین سبب کاهش محتوی پروستاگلندین E2 در موکوس غده‌ای معده می‌شود. الکل همچنین سبب افزایش محتوای هیستامین در ترشحات معده می‌شود. سولفات روی سبب معکوس شدن تغییرات ناشی از مصرف الکل بر روی سطوح موکوسی و ترشحي هیستامین می‌گردد، اما تأثیری در متعادل کردن کاهش پروستاگلندین E2 ناشی از ایندومتاسین ندارد. سولفات روی همچنین نشت پروتئین ناشی از مصرف الکل را خنثی می‌کند (۲۵).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم امکان استفاده از دوز بیشتر روی به دلیل عدم اجازه کمیته اخلاق دانشگاه و محدودیت بودجه جهت بررسی سطح سرمی روی در بیماران اشاره کرد.

در کل با توجه به نتایج مطالعه حاضر و مقایسه با مطالعات قبلی می‌توان نتیجه گرفت که جدا از مکانیسم‌های مطرح شده برای اثر روی، دو نکته در استفاده از این دارو باید مد نظر قرار گیرد؛ نکته اول

اثر وابسته به دوز دارو است که از یک میزان کمتر این اثر کاهش می‌یابد و ضرورت انجام تحقیقات بعدی جهت تعیین دوز مؤثره روی مطرح می‌گردد و نکته بعدی توجه به وضعیت سرمی روی در بیماران قبل از استفاده از این دارو می‌باشد، چرا که وجود کمبود روی در بیمار می‌تواند از اثر گذاری دارو در بهبود زخم جلوگیری نماید و در این بیماران دوز بالاتری از روی مورد نیاز است. نکته دیگری که در تجویز روی باید مد نظر باشد کنترل تهوع به عنوان اثر جانبی احتمالی داروست.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از زحمات دکتر نیلوفر مقبل، سیروس شهبواری و پرسنل محترم پرستاری بخش آندوسکوپی بیمارستان بعثت شهر سنندج که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

Effect of Zinc Sulfate on Peptic Ulcer Disease

Yazdanpanah K^{*},
Moghimi N^{**},
Ghaderi E^{***},
Yousefinejad V^{****},
Darvishi N^{*****}

^{*}Assistant Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Besat Hospital, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

^{**}General Practitioner, Centre of Disease Control, Health Deputy, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

^{***}General Practitioner, Research Master of Research Deputy, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

^{****}General Practitioner, Vahdat Health Care Center, Sanandaj District Health Center, Sanandaj, Iran

KEYWORDS:
Zinc sulfate,
Peptic ulcer,
RCT

Received:16/12/1385
Accepted:23/2/1386

Corresponding Author:Yazdanpanah K
Email: kyazdan4@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: in vitro studies shown the effect of zinc sulfate on healing of ulcers but limited in vivo studies have been done to demonstrate this effect in human. This study was conducted to investigate the effect of zinc sulfate on peptic ulcer disease.

Materials & Methods: This is a double blind randomized clinical trial study. We studied people who referred to endoscopy clinic in Sanandaj Besat hospital during 2002-2003. The patients were divided into two groups, case group (n=45) and control group (n=58). Only patients who had duodenal and stomach ulcer were included. All patients received standard treatment for ulcer consisting of amoxicillin, metronidazole, omeprazole and bismuth. Interventional group received one zinc sulfate capsule (220 mg) every other day. After four weeks endoscopy was performed for each patient. Data analysis was done by SPSS software using descriptive statistics, χ^2 , Fisher exact and T test.

Results: There was no difference between the case and control group in factors such as place of residency, smoking, alcohol and NSAID drug consumption and ulcer size. The mean size of ulcers in case group before and after treatment were 24.65 ± 17.72 mm and 3.8 ± 7.3 mm while in control group were 22.51 ± 21.22 mm and 5.7 ± 10.8 mm, respectively. The differences were not statistically significant.

Conclusion: Zinc compound could be effective in healing peptic ulcer; however, more studies with higher doses of zinc are required to determine its effective dose.

REFERENCES:

1. Del Valle J. Peptic ulcer and related factors IN: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al (editors). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. Vol 2. New York: McGraw-Hill; 2005;1746-62.
2. Del Valle J, Chey WD, Scheiman JM. Acid peptic disorders IN: Yamada T, David H, Kaplowitz N, Laine L, Owyang CH, Powell DW et al (editors). Text Book of Gastroenterology. 4th ed. Vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003;1321-77.
3. Kadakia SC, Wong RK, Maydonovitch CL, Nelson NR, Henkin RI. Serum and tissue zinc concentrations in patients with endoscopic esophagitis. Dig Dis Sci 1992; 37(4):513-6.
4. Watanabe T, Arakawa T, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K. Zinc deficiency delays gastric ulcer healing in rats. Dig Dis Sci 1995; 40(6):1340-4.
5. Mann NS, Mann SK, Brawn PN, Weaver B. Effect of zinc sulfate and acetylcysteine on experimental gastric ulcer: in vitro study. Digestion 1992; 53(1-2): 108-13.
6. Santos LH, Feres CAO, Melo FH, Coelho MM, Nothenberg MS, Oga S, et al. Anti-inflammatory, antinociceptive and ulcerogenic activity of a zinc-diclofenac complex in rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2004; 37:1205-13.
7. Cho CH, Ogle CW, Wong SH, Koo MW. Effect of zinc sulphate on ethanol- and indomethacin-induced ulceration and changes in prostaglandin E2 histamine levels in the rat gastric glandular mucosa. Digestion 1985; 32: 288-95.
8. Bendyopadhyay B, Bendyopadhyay SK. Protective effect of zinc gluconate on chemically induced gastric ulcer. Indian Journal of Medical Research 1997; 106:27-32.
9. Bandyopadhyay B, Banerjee P, Bhattacharya B, Bandyopadhyay SK. Serum zinc level: a possible index in the pathogenesis of peptic ulcer syndrome. Biochem Mol Biol Int 1995; 36(5): 965-72.
10. Erzinkian KL, Lukasheva MV, Gobedzhavshili SD, Trapkov VA, Galaeva EV. Zinc metabolism in duodenal ulcer. Ross Med Zh 1992;(5-12):14-5.
11. Troskot B, Simicevic VN, Dodig M, Rotkvic I, Ivankovic D, Duvnjak M. The protective effect of zinc sulphate pretreatment against duodenal ulcers in the rat. BioMetals 1997; 10(4): 325-9.
12. Gu GG, Yong DG, Geng BQ. Anti-gastric ulcer activity of zinc sulfadiazine in rats. Zhongguo Yao Li Xue Bao 1990;11(5):460-2.
13. Trapkov VA, Gobedzhavshili OD, Erzinkian KL. The anti-ulcer action of zinc sulfate in models of acute and chronic ulcerogenesis in the rat duodenum. Eksp Klin Farmakol 1996; 59(6): 26-8.
14. Rodriguez de la Serna A, Diaz-Rubio M. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. Journal of Rheumatology 1994; 21:927-33.
15. Tagliti CA, Kimura E, Nothenberg MS, Santos SRJC, Oga S. Pharmacokinetic profile and adverse gastric effect of zinc piroxicam in rats. General Pharmacology 1999; 33: 67-71.
16. Nascimento JW, Santos LH, Lima L, Coelho MM, Nothenberg MS, Oga S, et al. Antiinflammatory effect and gastric lesions induced by zinc-tenoxicam in rats. Bollettino Chimico Farmaceutico, 1999; 138: 271.
17. Rodriguez de la Serna A, Diaz-Rubio M. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. Spanish Study Group on NSAID Induced Gastroenteropathy Prevention. J Rheumatol 1994;21(5):927-33.
18. Mann NS, Mann SK, Brawn PN, Weaver B. Effect of zinc sulfate and acetylcysteine on experimental gastric ulcer: in vitro study. Digestion 1992; 53(1-2): 108-13.
19. Dsouza RS, Dhume VG. Gastric cytoprotection. Indian J Physiol Pharmacol 1991; 35(2): 88-98.
20. Li KM. Effect of zinc sulphate on acetic acid-induced gastric ulceration in rats. J Pharm Pharmacol 1990; 42(9): 657-9.
21. Frommer DJ. The healing of gastric ulcers by zinc sulphate. Med J Aust 1975; 22(21):793-6.
22. Cho CH, Chen BW, Poon YK, Ng MM, Hui WM, Lam SK, et al. Dual effects of zinc sulphate on ethanol-induced gastric injury in rats: possibly mediated by an action on mucosal blood flow. J Pharm Pharmacol 1989; 41(10): 685-9.
23. Rodrigues LE, Galle P, Siry P, Vinhaes A. The protective effect of zinc on gastric ulceration caused by ethanol treatment. Braz J Med Biol Res 1989; 22(1):41-50.
24. Puscas I, Sturzu L, Buzas G. Effect of ZnSO4 upon gastric acid secretion and carbonic anhydrase. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1985; 23(11): 609-12.

25. Cho CH, Ogle CW, Wong SH, Koo MW. 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(4): 288-95.

۲۶. رکوعی الامیا، کیمیاگر سید مسعود، ولایی ناصر، غفاریور معصومه. وضعیت تغذیه سالمندان ساکن شهر تهران در سال ۱۳۷۶. فصلنامه پژوهنده ۱۳۷۹؛ دوره ۵، شماره ۱۷: ۵۷-۶۳.

۲۷. جزایری ابوالقاسم، پورمقیم مژگان، امیدوار نسرین، درستی مطلق احمدرضا. ارزیابی و مقایسه امنیت غذایی و دریافت مواد مغذی در دختران دبیرستانی در دو منطقه در شمال و جنوب شهر تهران. مجله بهداشت ۱۳۷۸؛ دوره ۲۸، شماره ۴: ۱-۱۰.

۲۸. محمودیان سید احمد، قدیری فیروزه، حیدرزاده آبتین. سطح سرمی عنصر روی در زنان شیرده شهرستان اصفهان - سال ۱۳۸۰. پژوهش در علوم پزشکی ۱۳۸۱؛ دوره ۷، شماره ۱: ۳۶-۳۳.

۲۹. حسنی صباح. بررسی تأثیر زینک سولفات بر اسهال حاد شیرخواران ۲۴-۶ ماهه بستری شده در بیمارستان بعثت سنندج. پایان نامه دکترای حرفه‌ای پزشکی. سنندج: دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، ۱۳۸۱.

30. Garcia-Plaza A, Arenas JI, Belda O, Diago A, Dominguez A, Fernandez C, et al. A multicenter clinical trial. Zinc acexamate versus famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. Study Group of Zinc acexamate (new UP doses). *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88(11):757-62.