

بررسی تاثیر عرق نعناع داخل معدی بر میزان ترشح اسید معده موش صحرائی نر

دکتر مهدی نورالدینی^۱

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به افزایش ترشح اسید در بیماران مبتلا به اولسر پپتیک و عوارض شناخته شده زخم معده و عدم موفقیت کامل درمانهای قبلی و با توجه به مصرف عرق نعناع برای درمان اختلالات معدی در بین ایرانیان و عدم وجود اطلاعات در زمینه تداخل عرق نعناع و ترشح اسید معده در سطح لومنی سلولهای پاریتال بر آن شدیم تا ارتباط بین عرق نعناع و ترشح اسید معده را در موش بزرگ آزمایشگاهی نر بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش تجربی روی ۶۰ موش صحرائی نر از نژاد *Sprague Dawley*، در ۶ گروه ۱۰ تائی انجام شد. یک گروه نرمال سالین و ۵ گروه دیگر عرق نعناع با دوزهای ۲/۰، ۷/۹، ۲۷، ۹۰ و ۹۰ mg/Kg دریافت نمودند. به منظور وارد کردن محلولهای مختلف به داخل معده، یک لوله پلی اتیلن از مسیر مری وارد معده نموده و محتویات معده توسط کانول پلاستیکی از ناحیه پیلور خارج گردید. میزان اسیدیته معده با استفاده از روش تیتراسیون با سود سنجیده شد و نتایج به صورت $\mu Eq/5min$ گزارش گردید. به منظور بررسی نتایج، از ملاکهای آماری *paired t-test, t-test*، آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی استفاده شد.

یافته ها: از ۶۰ موش مورد آزمایش در گروه های شش گانه، میزان ترشح اسید معده در موش های دریافت کننده سالین بدون تغییر بود. در حالی که در موشهای دریافت کننده عرق نعناع کاهش معنی داری را نشان داد. عرق نعناع با دوز ۹ mg/kg درصد ترشح اسید معده را در لحظه شروع از ۱۰۰ به 61.1 ± 3.8 درصد (۰/۰۰۱) رساند. شدت این اثر با افزایش دوز داروی مصرفی افزایش می یافت و حداکثر اثر مهارى روی ترشح اسید معده در دوز ۲۷ mg/kg دیده شد. همچنین این اثر برگشت پذیر بوده و با شستشوی معده این اثر مهارى از بین رفت.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که مصرف خوراکی عرق نعناع موجب کاهش برگشت پذیر ترشح اسید معده موش صحرائی به صورت وابسته به دوز می گردد و به کارگیری آن در بیماران مبتلا به گاستریت در جهت محدود کردن مصرف داروهای آنتی اسید توصیه می شود.

واژگان کلیدی: ترشح اسید معده، عرق نعناع

مقدمه

افزایش ترشح اسید معده علت اساسی آسیب مخاط معده است. ارتباط بین میزان ترشحات اسیدی معده و بیماری اولسر پپتیک توسط بسیاری از محققین به تائید رسیده است (۱) و داروهای متعددی نظیر آنتاگونیستهای گیرنده هیستامینی H_2 ، مهارکننده های پمپ $H^+ - ATPase$ ، K^+ و همچنین آنتی اسید ها سالهاست که برای مقابله با این بیماری مورد استفاده قرار می گیرند. لذا کاهش ترشح اسید مهم ترین هدف در درمان این بیماری است (۲). ما نیز در این تحقیق با توجه به اثرات گوارشی عرق نعناع و عدم گزارشی در مورد اثرات آن روی ترشح اسید معده در پی یافتن اثرات آن بر ترشح اسید معده هستیم.

نعناع یکی از سبزی های مفید و معروف است. با استناد به کتب سنتی به نظر می رسد که این گیاه برای اولین بار در بین ایرانیان در درمان بعضی از بیماری ها به کار می رفته است. عرق نعناع دارای روغنهای فرار نظیر منتول و منتون است (۳). مفرح دل و مقوی آن و رقیق کننده خون غلیظ است. همچنین در حالت های افسردگی، خستگی جسمی و روحی، مقوی و محرک به حساب می آید. با آرام کردن انقباض عضلانی و حتی عروقی روی دستگاه عصبی اثر می گذارد. بنابراین در حالت های سرگیجه، دلشوره، میگرن، و ناراحتی های عصبی تجویز شده است و در رفع سرفه و دل بهم خوردگی های تشنجی نیز موثر است. این گیاه ضد تشنج بوده و برای کسانی که مبتلا به تشنجات عصبی هستند نیز مفید است. برای درمان بی خوابی اندکی زیرفون به نعناع افزوده میشود (۴). نعناع دارای اثر آنتی اسپاسمودیک، کاهش تون اسفنکتر تحتانی مری، اثر ضد نفخ و بادشکن است و به هضم غذا کمک

می کند؛ همچنین بعنوان گندزدا و خوشبوکننده دهان از آن نیز استفاده میشود (۵،۳). برای ناراحتی های معدی و اسهال و برای تحریک ترشح صفرا در یرقان و سایر بیماریهای کبدی به کار می رود. در ایالات متحده مقدار زیادی از آن برای تولید اسانسهای فرار مصنوعی در ساخت آدامس کشت می شود (۵). منتول فعالترین ترکیب روغن نعناع است و به صورت داخلی و خارجی برای درمان التهاب، گرفتگی عضله و درد به کار می رود. منتول بعد از کاربرد ناحیه ای و موضعی باعث احساس سرما می شود. خصوصیات ضد دردی آن به واسطه فعالیت رسپتورهای $kappa$ -opioid انجام می شود که جریان و انتقال سیگنال درد را مهار و بلوک می کند (۶).

در طب خانگی آمریکایی ضد تشنج و باد شکن و مقوی معده است و روغن آن برای عصبانیت، بیخوابی، کرامپ، سرفه، میگرن، سوءهضم، تهوع، درد شکم، سردرد و استفراغ عصبی مصرف می شود. دم کردن آن جانشین خوبی برای چای و قهوه و مقادیر زیاد آن افزایشده قوه بآ و برگ آن آرام بخش و مسکن ضعیف است و ضماد آن در خارش جلدی موثر است. دو تا سه قاشق قهوه خوری در یک لیوان آب، یک تا یک و نیم لیوان در روز تجویز می شود ولی باید بیش از ۲-۸ روز متوالی مصرف نشود، چون ممکن است باعث ناراحتی قلب یا ضعف بدن شود (۷).

در دستگاه گوارش، ترشحات معده و صفرا را تحریک کرده و خاصیت ضد التهابی دارد (۵). نعناع به عنوان ضد نفخ، ضد درد و تسهیل کننده هضم و برطرف کننده سردی مصرف سنتی دارد و همچنین عرق حاصل از تقطیر سر شاخه های گلدار آن به منظورهای فوق مصرف بسیاری دارد (۸). آیا

آزمایش، از غذا محروم می گردید. در روز آزمایش ابتدا حیوان توسط تزریق داخل صفاقی اورتان ($1/5 \text{ g/Kg}$) بیهوش می شد. سپس موهای سطح شکم تراشیده و پوست و پرده صفاقی این ناحیه شکافته و پس از دست یابی به معده، یک کانول پلی اتیلن از راه دهان (ورودی) و کانول دیگر (خروجی) از منفذ ایجاد شده در مکان اتصال دئودنوم به پیلور وارد معده نموده و اطراف کانول به طور محکم مسدود می شد. با شکاف کوچکی در نای، تنفس حیوان در طول آزمایش به راحتی صورت می گرفت. ۱۵ دقیقه بعد از شستشوی معده توسط محلول سالین فیزیولوژیک که به منظور پایدار شدن وضعیت حیوان در نظر گرفته شده بود، نمونه برداری از ترشحات معده حیوان، ۵ دقیقه یکبار شروع و تا اتمام آزمایش ادامه می یافت. بدین طریق که هر دفعه ۲ میلی لیتر سالین از طریق کانول ورودی به داخل معده تزریق و بعد از ۱۰ ثانیه ۲ میلی لیتر از طریق کانول خروجی از معده تخلیه می شد. موش ها به دو گروه کنترل و تست تقسیم شدند. گروه های کنترل یک دوز از سالین، و گروه های آزمایش یک دوز از عرق نعناع به حجم ۲ میلی لیتر به داخل معده آنها تزریق می گردید. میزان اسید توسط تیتراسیون با محلول 0.01 N نرمال سود اندازه گیری می شد. بدین طریق که به نمونه گرفته شده از معده، دو قطره معرف بوموکیمون بلو اضافه می شد، سپس آنقدر محلول $NaOH$ 0.01 N نرمال اضافه می شد تا PH آن معادل ۷ شود که در این شرایط محلول آبی رنگ می شود. سپس با استفاده از رابطه:

$$(N_1V_1=N_2V_2)$$

[نرمالیتت اسید \times حجم اسید(حجم نمونه ترشحات معده) = نرمالیتت باز \times حجم باز مصرفی]

عرق نعناع از طریق کاهش ترشح اسید معده درد آن را کاهش میدهد؟ برای پاسخ به این سوال اثر کاربرد دوزهای مختلف عرق نعناع داخل معدی بر میزان ترشح اسید معده موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

حیوانات مورد آزمایش

برای انجام آزمایشات از ۶۰ موش صحرایی نر نژاد *Sprague Dawley* با محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در ۶ گروه ۱۰ تایی در قفسهای مخصوص با ابعاد استاندارد و در اتاقی با چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد نگهداری می شدند. حیوانات به آب تصفیه شده شهری و غذای آماده (ساخت کارخانه خوراک دام پارس) دسترسی داشتند. زمان انجام آزمایشات ساعات بین ۱۰ صبح تا ۶ بعدازظهر بود. ۱۸ تا ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش حیوانات محروم از غذا می گردیدند، اما بطور آزادانه دسترسی به آب داشتند.

داروها

عرق نعناع: از عرق نعناع باریج حاوی ۵۰ درصد منتول، منتون و منتول استات استفاده شد. برای رقیق سازی عرق نعناع از سالین ۰/۹ درصد (به عنوان حامل) که اسمولاریته آن مشابه مایعات خارج سلولی است، استفاده شد تا اثرات اسمولاریته روی ترشح اسید معده حذف گردد.

روش

در این تحقیق موشهای صحرایی نر با وزن تقریبی ۳۰۰-۲۵۰ گرم مورد آزمایش قرار گرفتند. ابتدا حیوان بمدت ۱۸ تا ۲۴ ساعت قبل از انجام

اختلاف ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر سالیین ۰/۹٪ داخل معدی روی

ترشح اسید معده در این آزمایش از سالیین به عنوان حامل داروی مورد بررسی (نعناع) استفاده شد و برای اثبات این موضوع که آیا حامل بر روی ترشح اسید معده اثر می گذارد، این آزمایش طراحی شد. سپس میانگین درصد داده ها توسط آزمون آماری *Paired t test* نسبت به لحظه شروع آزمایش مورد بررسی قرار گرفت.

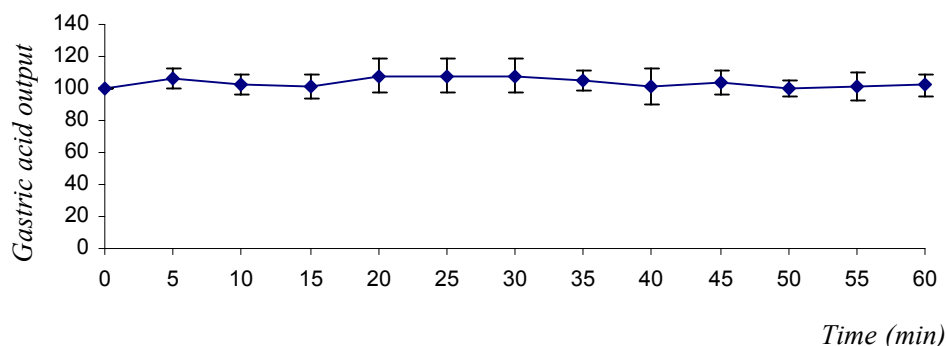
این آزمون نشان داد که میزان ترشح اسید معده در زمانهای مختلف نسبت به لحظه شروع آزمایش هیچ تفاوت معنی داری ندارد. همچنین مقایسه میانگین داده ها در زمانهای مختلف توسط آزمون آماری *ANOVA* یک طرفه هیچ گونه اختلاف معنی داری را نشان نداد. بنابراین آزمایشات نشان دادند که کاربرد سالیین هیچ اثر معنی داری روی سطح ترشح اسید معده ندارد. چنان که نمودار (۱) نشان می دهد، در طول آزمایش ۶۰ دقیقه ای میزان ترشح اسید معده نسبت به لحظه شروع و یا در لحظات مختلف آزمایش هیچ گونه تغییر معنی داری پیدا نمی کند.

نرمالیده اسید محاسبه و سپس میزان اکی والان در لیتر (*Eq/l*) اسید معده که معادل نرمالیده آن است به دست می آمد. گروه تست خود به ۵ گروه زیر تقسیم می شدند.

الف- در تمام گروه های تست، آزمایش ها برحسب دوز در ۵ مرحله تکرار می شد. بدین ترتیب که ابتدا آزمایش ها با حداکثر دوز ممکن (۹۰ *mg/Kg*) (گروه تست ۱) انجام می گرفت. سپس با توجه به نتایج حاصل، آزمایش ها در ۴ دوز پایین تر نیز تکرار می شد که گروههای تست ۲، ۳، ۴، ۵ به ترتیب دوزهای ۲۰، ۷/۹، ۹ و ۲۷ *mg/Kg* دریافت می کردند. بنابراین آزمایش ها در مجموع روی ۶ گروه شامل یک گروه کنترل و ۵ گروه تست انجام شد. هر گروه ۱۰ موش را شامل می شد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری از *one-way ANOVA* برای پی بردن به اختلاف کلی میانگین داده ها و از آزمون توکی برای روشن شدن محل اختلاف بین گروههای دوتائی و برای مقایسه داده ها در مقاطع زمانی مختلف پس از تزریق دارو از *test paired t* و برای مقایسه بین دو گروه از *student t test* استفاده گردید. در همه آزمونها سطح معنی دار

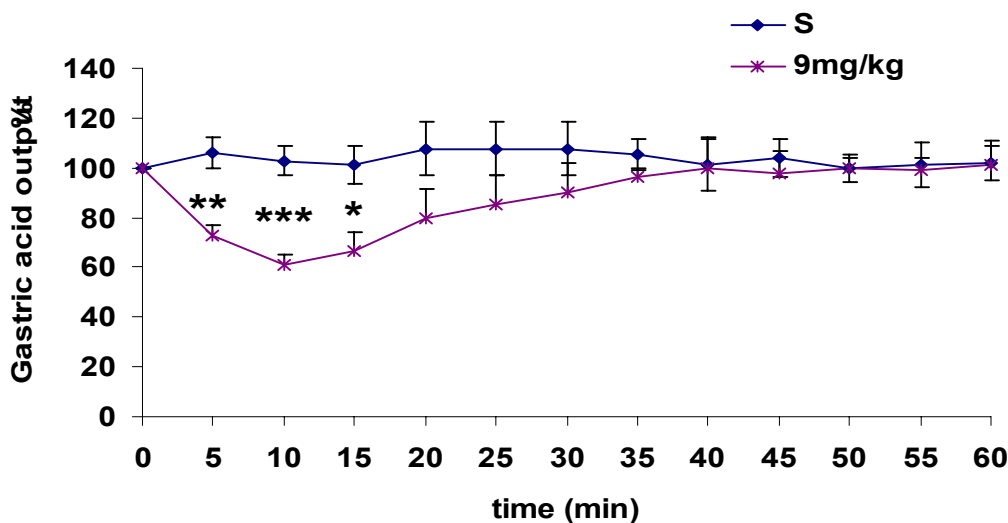


نمودار ۱- تغییرات ترشح اسید معده در زمانهای مختلف پس از شروع آزمایش در موش های صحرایی که نرمال

سالیین ۰/۹٪ دریافت کردند ($n = 10$). هر نقطه معرف میانگین \pm خطای معیار است.

بین آنها وجود دارد ($P < 0/001$). ۳۵ دقیقه بعد از شروع، دوباره اثر آن کاهش یافته و ترشح اسید معده به محدوده زمان شروع برمی گردد. به طوری که درصد ترشح اسید معده از $61/1 \pm 3/8$ به $61/9 \pm 4/3$ می رسد که با توجه به آزمون آماری *Paired t test* اختلاف معنی داری بین درصد ترشح اسید معده در دقیقه ۳۵ و لحظه شروع آزمایش وجود ندارد. از طرف دیگر آزمون آماری *t-test* نشان می دهد در گروهی که عرق نعناع دریافت نموده اند درصد ترشح اسید معده در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ در مقایسه با گروهی که سالین دریافت کرده اند (کنترل) به طور معنی داری کمتر می باشد (به ترتیب $P < 0/01$ ، $P < 0/001$ و $P < 0/05$).

اثر نعناع (9 mg/Kg) روی ترشح اسید معده مقایسه میانگین درصد ترشح اسید معده در زمانهای مختلف نسبت به زمان شروع آزمایش توسط آزمون آماری *Paired t test* به ما نشان داد که کاربرد عرق نعناع با دوز 9 mg/kg به طور معنی داری ترشح اسید معده را تحت تاثیر قرار می دهد. چنانچه در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است، بلافاصله بعد از کاربرد داخل معدی عرق نعناع اثر مهاری آن روی ترشح اسید معده شروع می شود و بعد از ۱۰ دقیقه شدت اثر آن به حداکثر می رسد، به طوری که درصد ترشح اسید معده در لحظه شروع از 100 به $61/1 \pm 3/8$ می رسد که با توجه به آزمون آماری *Paired t test* اختلاف معنی داری



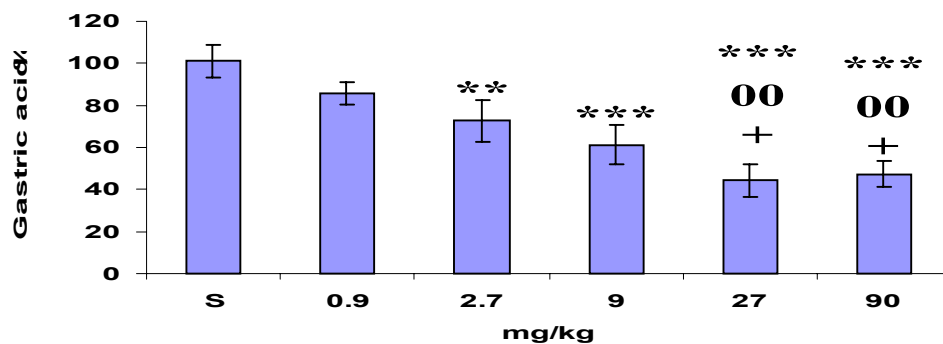
نمودار ۲- تغییرات ترشح اسید معده در زمانهای مختلف پس از شروع آزمایش در موش های صحرایی که نرمال سالین ۰/۹٪ و عرق نعناع با دوز 9 mg/Kg دریافت کردند (هر گروه $n = 10$). هر نقطه معرف میانگین \pm خطای معیار میانگین است. *، **، *** به ترتیب $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ و $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل و لحظه صفر است.

در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است، بررسی میانگین حداقل ترشح اسید معده بعد از تجویز عرق نعناع در دوزهای مختلف $9/9$ ، $2/0$ ، $7/9$ ، 9 ، 27 ، 90 mg/Kg نسبت به گروه کنترل با آزمون آنالیز

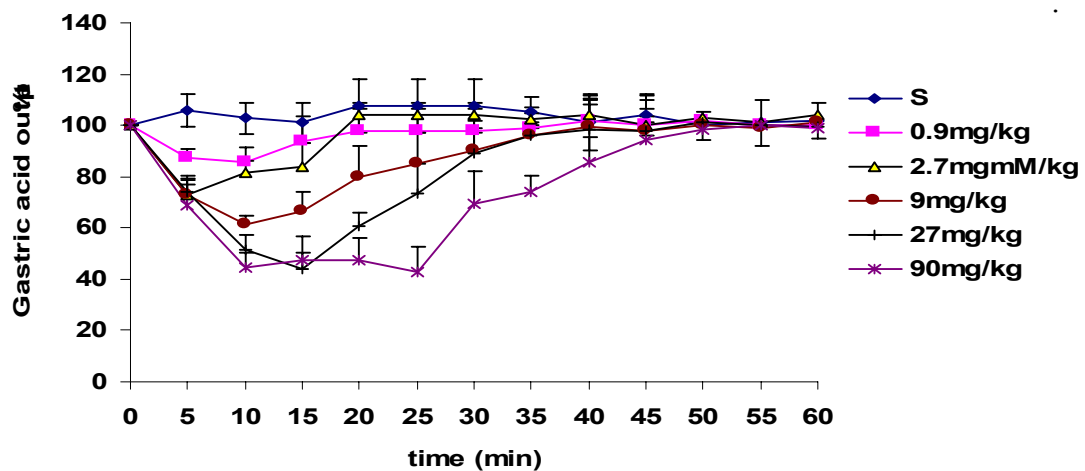
اثر وابسته به دوز نعناع روی ترشح اسید معده در این آزمایش برای بررسی اثر وابسته به دوز نعناع بر روی ترشح اسید معده با دوزهای 9 ، 27 ، 90 و 90 mg/Kg استفاده شد. چنانچه

با گروه کنترل که فقط سالین (حامل نعناع) را در یافت می دارد بلافاصله بعد از کاربرد داخل معدی نعناع شروع می شود. مدت زمان اثر عرق نعناع در دوزهای ۲/۷، ۹، ۲۷ و ۹۰ mg/Kg به ترتیب ۱۵، ۳۰، ۴۰ دقیقه می باشد. به عبارتی هرچه دوز داروی مصرفی افزایش می یابد، مدت زمان اثر مهاری افزایش می یابد، به طوری که مدت زمان اثر عرق نعناع با دوز ۲/۷ mg/kg که حدود ۱۵ دقیقه می باشد به حدود ۴۰ دقیقه در دوز ۹۰ mg/kg می رسد.

واریانس یکطرفه و پست تست توکی، نشان میدهد که عرق نعناع با دوز ۰/۹ mg/Kg اثری روی ترشح اسید معده ندارد ولی دوزهای ۲/۷، ۹، ۲۷، ۹۰ mg/Kg بطور معنی داری ترشح اسید معده را کاهش می دهند و شدت این اثر با افزایش دوز داروی مصرفی ما افزایش می یابد. حداکثر اثر مهاری روی ترشح اسید معده در دوز ۲۷ mg/kg دیده شد. به طوری که حداکثر اثر مهاری با افزایش دوز مصرفی تا سطح ۹۰ mg/Kg تفاوت معنی داری نسبت به دوز ۲۷ mg/kg ایجاد نکرد. از طرف دیگر چنانکه نمودار شماره ۴ نشان می دهد، این اثر در مقایسه



نمودار ۳- تغییرات ترشح اسید معده در موش های صحرائی که نرمال سالین ۰/۹٪ و عرق نعناع با دوزهای ۰/۹، ۲/۷، ۹، ۲۷ و ۹۰ mg/Kg دریافت کردند، در زمانی که ترشح اسید معده به حداقل خود رسیده است (هر گروه n=10). هر نقطه معرف میانگین \pm خطای معیار میانگین است. **،***، p<0.01 و p<0.001 در مقایسه با گروه کنترل و p<0.01 در مقایسه با گروههای ۰/۹، ۲/۷ و ۹ mg/Kg و P<0.05 در مقایسه با گروه ۹ mg/Kg است.



نمودار ۴- توزیع مدت زمان پاسخ به کاربرد داخل معدی سالین ۰/۹٪ و نعناع در دوزهای ۰/۹، ۲/۷، ۹، ۲۷، ۹۰ mg/Kg در موش های صحرائی (هر گروه n=10). هر نقطه معرف میانگین \pm خطای معیار میانگین است.

بحث

پروتئین های هدف فسفریله شده و در نهایت ترشح اسید افزایش می یابد (۱۱،۱۳).

استیل کولین پس از اتصال به گیرنده های $M3$ که در ارتباط با G پروتئین ها می باشند، روند تجزیه فسفاتیدیل اینوزیتول بی فسفات، تشکیل اینوزیتول تری فسفات ($IP3$) و سطح کلسیم داخل سلولی را افزایش می دهد (۱،۲). به دنبال آن پروتئین کینازهای مربوطه فعال و پروتئین های هدف فسفریله شده و در نهایت ترشح اسید افزایش می یابد. افزایش سطح کلسیم داخل سلولی در مورد استیل کولین نسبت به گاسترین از شدت بیشتری برخوردار است (۹).

گزارشهای مربوط به اثرات سلولی نعناع بیان می کند که نعناع با اثر بر کانالهای کاتیونی موجود در غشا سلول منجر به کاهش جریان رو به داخل سلولی در حالت استراحت شده و استانه تحریک سلول ها را افزایش می دهد (۱۴). همچنین گزارش شده که نعناع روی کانالهای کلسیمی موجود در غشاء سلول اثر گذاشته و میزان جریان کلسیمی رو به داخل را کاهش می دهد (۱۵) و این اثر به صورت وابسته به دوز میباشد و جالب آنکه این اثر نعناع ۱۵ تا ۲۰ دقیقه بعد از شستشو از بین می رود (۱۶). همچنین گزارش شده متول دارای گیرنده اختصاصی در غشاء سلول است (۱۷) و اثرات خود را روی کانالهای کلسیمی از طریق رسپتورهای موجود در غشاء سلول اعمال می کند (۱۸)

این تحقیق نشان داد که هرچه دوز داروی مصرفی افزایش می یابد، طول مدت اثر دارو نیز افزایش پیدا می کند. گزارشات دیگران نیز این موضوع را تأیید می کند. چون افزایش دوز مصرفی دارو منجر به افزایش غلظت بافتی دارو می شود، طول مدت زمان پاکسازی آن از بافت نیز افزایش

تحقیقات ما نشان داد که مصرف خوراکی عرق نعناع دارای اثر مهارى روی ترشح اسید معده به صورت وابسته به دوز است و این اثر برگشت پذیر بوده، به طوری که با شستشوی معده توسط سالین از بین می رود. تاکنون تحقیقی در این زمینه انجام نشده است که با نتایج ما مقایسه شود. حال برای بررسی مسیر احتمالی اثر نعناع نگاهی مختصر به مکانیسم عوامل موثر در ترشح اسید معده و اثرات سلولی نعناع می پردازیم.

سلولهای پاریتال دارای گیرنده های متعددی برای عوامل تحریکی و مهارى ترشح اسید معده می باشند. اتصال عوامل موثر در ترشح اسید معده به گیرنده های خود، منجر به تغییر فرایندهای داخل سلولی می شود که هدف تمامی آنها تغییر در میزان ساخت و ترشح اسید معده است. در اینجا به طور مختصر به رسپتورها و مسیرهای داخل سلولی هیستامین، گاسترین و استیل کولین اشاره می شود.

هیستامین پس از اتصال به گیرنده هیستامینی ۲ ($H2$) موجود در سطح سلولهای پاریتال، از طریق افزایش سطح $cAMP$ داخل سلولی (۹) منجر به فعال شدن دسته ای از پروتئین کینازها می شود که پروتئین های واسطه ای را فسفریله می کنند (۱۰) و در نهایت میزان ترشح اسید معده را افزایش می دهد (۱).

گاسترین پس از اتصال به گیرنده های خود ($CCK2$) منجر به فعال شدن فسفولیپاز C و تجزیه فسفاتیدیل اینوزیتول بی فسفات و تشکیل دی اسیل گلیسرول (DAG) و اینوزیتول تری فسفات ($IP3$) شده و به دنبال آن کلسیم داخل سلولی افزایش می یابد (۱۱،۱۲)، پروتئین کینازهای متعدد فعال و

پیشنهادات

- می یابد، در نتیجه مدت زمانی که بافت در معرض دارو قرار می گیرد طولانی تر می شود (۱۹)، یعنی با افزایش دوز مصرفی مدت زمان اثر دارو نیز افزایش می یابد.
- با توجه به نتایج ما و گزارشات فوق می توان این گونه نتیجه گیری کرد که نعناع از طریق اثر روی کانال های کلسیمی موجود در غشاء سلولهای پاریتال و کاهش نفوذپذیری آنها به کلسیم منجر به کاهش سطح کلسیم داخل سلولی شده، در نتیجه ترشح اسید معده را کاهش می دهد. همچنین با شستشوی معده توسط سالین، اثر مهاری آن روی کانال های کلسیمی حذف شده و ترشح اسید معده دوباره به سطح قبلی خود برمی گردد.
- ۱) با توجه به اثر نعناع روی ترشح اسید معده در موش صحرانی و اهمیت داروهای کاهش دهنده ترشح اسید معده، این موضوع روی انسان با روش های جدید بررسی شود.
- ۲) این آزمایش روی داروهای گیاهی دیگر نیز مورد بررسی قرار گرفته و اثر آنها روی ترشح اسید معده با یکدیگر مقایسه شود تا موثرترین آنها مشخص شود.
- ۳) اثر خوراکی طولانی مدت عرق نعناع روی ترشح اسید معده مورد بررسی قرار گیرد.
- ۴) عوارض جانبی عرق نعناع مورد بررسی قرار گیرد.

References:

- 1- Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiology Rev.* 1995;75:155-189.
- 2- Shamborek RD, Schubert ML. Pharmacology of gastric acid inhibition. *Bailers clinical Gastroenterology.* 1993;4:23-54.
- ۳- شیر محمدی حمید رضا. داروهای ژنریک و گیاهی ایران. تهران: انتشارات ارجمند؛ چاپ دوم، ۱۳۸۰.
- ۴- جوبانکار شهناز. میوه ها و گیاهان آرام بخش. ۱۳۷۷.
- ۵- توکلی صابری م. صداقت م. گیاهان دارویی. تهران: انتشارات روزبهان؛ چاپ چهارم، ۱۳۷۱.
- 6- No author. Herbal Medicated Plaster. Available at: <http://www.itmonline.org/jintu/plaster.htm>
- ۷- نفیسی ابوتراب. خواص خوردنیها و آشامیدنیها طی قرون و اعصار در بین ملل مختلف جهان. اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۱۳۶۹.
- ۸- امین غلامرضا. گیاهان دارویی سنتی ایران. موسسه پژوهشهای گیاهان دارویی ایران. دانشگاه علوم پزشکی تهران. دانشکده داروسازی. تهران: چاپ فرهنگ؛ ۱۳۷۰.
- 9- Paul, A, Machen T. Intracellular Ca^{++} regulation during secretagogues stimulation of parietal cell. *AM J Physiol.* 1988;254:130-140
- 10- Hanzel D, Reggio H, Bretscher A. The secretion-stimulated 80K phosphoprotein of parietal cells is ezrin, and has properties of a membrane cytoskeletal linker in the induced apical microvilli. *EMBO J.* 1991 Dec;10(12):3978-3981.
- 11- Delvalle J, Tsunoda Y, Williams JA, Yamade T. Regulation of $[Ca^{++}]$ by secretagogue stimulation of canine gastric parietal cells. *Am J Physiol.* 1992;262:G420-G426.
- 12- Roche S, Bali JP, Magous R. Receptor – operated Ca^{++} channels in gastric parietal cells: Gastrin and carbachol induced Ca^{++} influx depleting intracellular Ca^{++} stores. *Biohem J.* 1993;289:117-124.

- 13- Cabero JL, et al. Effect of gastrin on cytosolic free Ca^{++} in individual acid secreting rat parietal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;183:1097-1102.
- 14- Reid G, Flonta ML. Ion Channels activated by cold and menthol in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience lett.* 2002;324(2):164-168.
- 15- Reid G, Babes A, Pluteanu F. A cold – and menthol – activated current in rat dorsal root ganglion neurons: properties and role in cold transduction. *J Physiol.* 2002;545(Pt2):595-614.
- 16- Swandulla D, Cardone E, Schafer K, Lux HD. Effect of menthol on two types of Ca currents in cultured sensory neurons of vertebrates. *Pflugers Arch.* 1987;409(1-2):52-59.
- 17- Wright CE, Bowen W, Grattan TJ, Morice AH. Identification of the L-menthol binding site in guinea –pig lung membranes. *Re J Pharmacol.* 1998;123(3):481-486.
- 18- Okazawa M, Terauchi T, Shiraki T. L-Menthol- induced $[Ca^{2+}]$ increase and impulses in cultured sensory neurons. *Neuroreport.* 2000;11(10):2151-2155..
- 19-Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology.* Philadelphia: McGraw-Hill:2001.