

Sıçanlarda Etanol ile Geliştirilmiş Gastrik Mukozal Lezyonların Proflaksisinde Omeprazol, Misoprostol ve Ginkgo Biloba Ekstresi'nin Tek ve Kombine Kullanılmalarının Karşılaştırılması

INDIVIDUAL AND COMBINED PROPHYLACTIC EFFECTS OF OMEPRAZOLE, MISOPROSTOL AND GINKGO BILOBA EXTRACT ON ETHANOL INDUCED GASTRIC MUCOSAL LESIONS

Aşkın KARACA*, M.Ali AKKUŞ*, Osman DOĞRU*, Yavuz İLKAN*,
Serdar YAZICI*, Reşat ÖZERCAN**, Mehmet ÇAY**

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD.

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

*** Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Bu deneysel çalışmada etanol ile oluşturulmuş gastrik mukozal lezyonlarda Omeprazol, prostaglandin E1 analogu Misoprostol ve serbest radikal gidericisi Ginkgo Biloba Ekstresi'nin tek tek ve kombine profilaktik etkileri araştırıldı. Deneyde kullanılan 70 sıçan; kontrol (etanol), Ginkgo Biloba Ekstresi, Misoprostol, Omeprazol, Omeprazol+Ginkgo Biloba Ekstresi, Misoprostol+Ginkgo Biloba Ekstresi ve Omeprazol+Misoprostol olmak üzere yedi gruba ayrıldı. Grupların profeksi sonuçları makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilerek karşılaştırıldı. Tüm profilaktik ajanların gastrik mukozal lezyonları önledikleri ancak bu koruyuculuğun sadece derin nekrozu engellediği ve yüzeysel epitel deskuamasyonunu önlemediği gösterildi. En düşük profilaktik sonuçlar Ginkgo Biloba Ekstresi grubunda görülürken Omeprazol, Misoprostol ve kombinasyon grupları arasında koruyuculuk açısından fark belirlenemedi. Omeprazol ve Misoprostolün birbirleri ve Ginkgo Biloba Ekstresi ile yaptıkları kombinasyonlar sonunda tek başına olan etkilerine üstünlük sağlanamadığı görülerek bu üç ajan arasında kombinasyon yapmanın anlamsız olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gastrik mukozal lezyon, Gastrik mukozal koruma, Omeprazol, Misoprostol, Ginkgo Biloba ekstresi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6:233-237

Akut hemorajik, gastrit, stress ülseri, eroziv gastrit gibi değişik isimler altında incelenebilen gastrik muko-

Geliş Tarihi: 05.06.1995

Yazışma Adresi: Osman DOĞRU
Fırat Üniv.Tıp Fak. Genel Cerrahi ABD
ELAZIĞ

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

This study was designed to determine the individual and combined prophylactic effects of Omeprazole, Misoprostol (a prostaglandin E1 analogue) and Ginkgo Biloba Extract (a free radical scavenger) on gastric mucosal lesions induced experimentally by ethanol. Seventy rats were divided into following seven groups: Control (ethanol), Ginkgo Biloba Extract, Misoprostol, Omeprazole, Omeprazole+Ginkgo Biloba Extract, Misoprostol+Ginkgo Biloba Extract and Misoprostol+Omeprazole. Results were evaluated through to prevent the development of gastric mucosal lesions. However, this protection was valid only for profound necrosis, but not for surface epithelial desquamation. Ginkgo Biloba Extract group had the lowest protective values while statistically important differences in prevention were not observed among Omeprazole, Misoprostol and combination groups. The combination of Omeprazole and Misoprostol and combining Ginkgo Biloba Extract with them did not provide better effects than the protection given individual. Therefore, it was concluded that making any combination among this three agents would not be beneficial.

Key Words: Gastric Mucosal Lesion, Cytoprotection, Omeprazole, Misoprostol, Ginkgo Biloba Extract

Turk J Gastroenterohepatol 1995, 6:233-237

zal lezyon (GML)'lar üst gastrointestinal sistem kanamalarının yaklaşık %25'ini teşkil eder (1). Tıbbi tedavisindeki zorluklar ve %40-60 gibi yüksek mortalitesle nedeniyle Genel Cerrahi'nin halen önemli problemlerinden birini oluşturmaktadır (2,3). Etiyolojisinde alkol alımı ve non steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı ilk sırayı alıp, bunu stres, travma ve antikoagulan kullanımı takip etmektedir. Vakaların %20 kadarında etyolojide suçlanacak bir neden bulunamamıştır (4,5).

Akut hemorajik gastritte; izlenecek yol, tedaviden çok olayın ortaya çıkmasını engelleyecek proflaktik önlemlerin alınmasıdır. Bu amaçla klinikte Prostaglandinler, Sukralfat, H₂ Reseptör blokörleri, Omeprazol, Utyum ve koiloidal Bizmut bileşikler kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olan serbest radikal gidericileride klinik kullanımda proflaksi amacıyla önerilmektedir (6-20). GML'ların fizyopatolojisinde birçok mekanizma suçlanmasına rağmen sayılan koruyucu ajanların kombine kullanımları üzerine az sayıda yayın mevcuttur (21 -22).

Bu çalışmanın amacı, GML'ların profilaksisinde önerilen Prostaglandinlerden PGE₁ analogu Misoprostol, serbest radikal gidericisi Ginkgo Biloba Ekstresi (GBE) ve omeprazol'un tek tek kullanımlarını belirleyip, ikili kombinasyonlarının proflaksiye ek bir katkı sağlamadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bölümü Deney Laboratuvarı'nda yapıldı. Deneyde her gruptan 10'ar olmak üzere 200-250g ağırlığında Wistar Albino tipi 10 rat kullanıldı. Ratlar deneyin başlamasından 24 saat önce aç bırakıldı. Oniki saat önceden de su içmeleri engellendi. Anestezi 40 mg/kg ketamin HCL ve 6 mg/kg Xylasın HCL karışımı şeklinde intramüsküler verilerek uygulandı.

Proflakside; Omeprazol (Losec, Eczacıbaşı), Ginkgo Biloba Ekstresi (Tebokan, Abdi İbrahim) ve Misoprostol (Cytotec, SEARLE) kullanıldı. Deneklere orogastrik olarak (og) 6 no'lu beslenme sondası takılıp, gruplara ayrıldı ve aşağıdaki tabloda gösterilen sıraya göre, belirlenen ajanlar verildi (Tablo 1).

Bir saat sonra kontrol grubundaki deneklere devam eden anestezi altında laparotomi yapılarak mide gastroözofageal bileşke ve pilor hizasından çıkarıldı. Diğer deneklere ise 1 saat sonunda og yoldan 1 ml %96 etanol verildi ve bir saat beklenerek kontrol grubundaki gibi mideleri çıkarıldı. Bütün mideler büyük kurvatürü boyunca açılarak deneyden habersiz bir gözlemci tartından lezyonlar herbir mide için şeffaf milimetrik kağıt kullanılarak ölçüldü ve lezyonların genişliği, mm² cinsinden skor olarak ifade edildi. Ayrıca örnekler histopatolojik tetkik için %10 formol ile tespit edilerek Hematoksilen - Eozin ile boyandı ve Tablo 2'de belirlenen histopatolojik derecelendirmeye göre numaralanarak "kör" histolojik incelemeye alındı. Makroskopik sonuçlar "Student-t" testi, mikroskopik sonuçlar ise Yates düzeltmesi yapıldıktan sonra "Ki kare" testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Makroskopik inceleme: Kontrol grubunda, yaygın lineer hemorajik alanlar tespit edilerek ortalama lezyon skoru 49,0 mm² olarak bulundu. Proflaksi uygulanan grupların hepsinde lezyon skorlaması kontrol grubuna göre daha düşüktü ve aradaki fark anlamlıydı (p<0,01) (Tablo 3,4).

Proflaktik ajanların tek tek kullanım sonuçları incelendiğinde en iyi sonucun 6,6 mm² lik lezyon skoru ile

Tablo 1. Proflaktik maddelerin verilmiş sırası ve dozu

Grup	Doz
1-Etanol	1ml
2-GBE	100mg/kg
3- Misoprostol	75mg/kg
4- Omeprazol	0,66mg/kg
5- Misoprostol+GBE	75mg/kg+100mg/kg
6-Omeprazol+GBE	0,66mg/kg+100mg/kg
7- Omeprazol+Misoprostol	0,66mg/kg+75mg/kg

Tablo 2. Histopatolojik incelemede kullanılan derecelendirme

Grade 0:	Normal mukoza
Grade 1:	Yüzeyel epitel yakınında ödem
Grade 2:	Yüzeyel epitelde erozyon, orta derecede konjesyon ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu
Grade 3:	Bezlerin üst yarısında hasarlanma, ileri derecede konjesyon ve hücre infiltrasyonu
Grade 4:	Bezlerin muskularis tabakasına kadar kaybı.

Tablo 3. Makroskopik lezyon skorlaması

Gruplar	Doz	Lezyon skoru mm ² ±SE
1 - Kontrol (etanol)	1ml	49+6,03
2-GBE	100mg/kg	14,4±0,748
3- Misoprostol	75mg/kg	11,8+0,91
4- Omeprazol	0,66mg/kg	11,8+0,91
5-GBE+	100mg/kg+75mg/kg	7,4+2,29
Misoprostol		
6- Omeprazol+GBE	0,66mg/kg+100mg/kg	5,8±1,3
7- Omeprazol +	0,66 mg/kg+75mg/kg	7,2+2,15
Misoprostol		

Omeprazol ile sağlandığı görüldü. Omeprazol'un lezyon skorları Ne kombinasyonların lezyon skorları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Kombinasyonlar arasında ise en iyi sonuç Omeprazol + GBE grubu ile elde edilerek, bu gruptaki lezyon skoru 5,8mm² idi.

Misoprostol grubu ile GBE grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Ancak Misoprostol + GBE, Omeprazol ve Omeprazol + GBE gruplarının lezyon skorlarının Misoprostole göre anlamlı oranlarda düşük olduğu görüldü (sırayla p<0,05, p<0,05 ve p<0,01).

GBE grubunun lezyon skorunun ise, Omeprazol, Omeprazol + Misoprostol, Misoprostol + GBE ve Omeprazol + GBE gruplarına göre anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (sırayla p<0,05, p<0,05, p<0,01 ve p<0,01).

Mikroskopik inceleme: Yapılan histopatolojik derecelendirmeye göre proflaksi uygulanan gruplar ile uygulanmayan kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi (p<0.001), (Tablo 5).

Tablo 4. Makroskopik lezyon skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Gruplar	Etanol (49.0±6.03)*	GBE (14.4±0.748)*	Misoprostol (11.08±0.91)*	Omeprazol (6.6±1.69)*	GBE+ Omeprazol (5.8±1.3)*	GBE Misoprostol (7.4±2.29)*	Omeprazol* Misoprostol (7.2±2.15)*
Etanol (49.0±6.03)*	–	t=5.522 p<0.05	t=6.339 p<0.01	t=6.873 p<0.01	t=6.346 p<0.01	t=6.13 p<0.01	t=5.463 p<0.01
GBE (14.4±0.748)*	t=-5.522 p<0.05	–	t=2.152 p>0.05	t=7.305 p<0.05	t=6.886 p<0.01	t=4.427 p<0.01	t=3.059 p<0.05
Misoprostol (11.0±0.91)*	t=-6.339 p<0.01	t=2.152 p>0.05	–	t=3.2 p<0.05	t=3.956 p<0.01	t=1.83 p>0.05	t=1.744 p>0.05
Omeprazol (6.6±1.69)*	t=-6.873 p<0.01	t=7.305 p<0.05	t=3.2 p<0.05	–	t=4.51 p>0.05	t=-1 p>0.05	t=-0.188 p>0.05
GBE+ Omeprazol (5.8±1.3)*	t=-6.346 p<0.01	t=6.886 p<0.01	t=3.956 p<0.01	t=0.451 p>0.05	–	t=0.711 p>0.05	t=-0.893 p>0.05
GBE+ Misoprostol (7.2±2.29)*	t=-6.13 p<0.01	t=4.427 p<0.01	t=1.83 p>0.05	t=-1 p>0.05	t=0.711 p>0.05	–	t=0.056 p>0.05
Omeprazol+ Misoprostol (7.2±2.15)	t=-5.463 p<0.01	t=3.059 p<0.05	t=1.744 p>0.05	t=-0.188 p<0.05	t=-0.893 p>0.05	t=0.056 p>0.05	–

* ile işaretli rakamlar makroskopik lezyon skorlarının ortalamasını göstermektedir (mm²±SE)

Tablo 5. Grupların histopatolojik derecelendirmeleri ve ortalama dereceleri.

Gruplar	Derecelendirme								Ortalama X±SE
	1°		2°		3°		4°		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kontrol (etanol)			1	10	2	20	7	70	3.6±0.45
GBE			5	50	4	40	1	10	3.0±0.516
Misoprostol	2	20	6	60	2	20			2.0±0.73
Omeprazol	2	20	7	70	1	10			1.9±0.875
Misoprostol+GBE	1	10	7	70	2	20			2.1 ±0.862
Omeprazol+GBE	2	20	7	70	1	10			1.9±0.875
Omeprazol*									
Misoprostol	2	20	6	60	2	20			2.0±0.73

Proflaktik ajanlardan yalnız GBE'nin histopatolojik derecelendirilmesi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek iken (p<0,05), bunun dışında diğer grupların kendi aralarındaki fark önemsizdir (p>0,05).

Proflaksi uygulanan grupların çoğu (ortalama %65'i) grade 2'ye girerken (Şekil 1), proflaksi uygulanmayan grubun %70'i grade 4'e girmekteydi. Grupların hiçbirinde grade 0 tespit edilmedi.

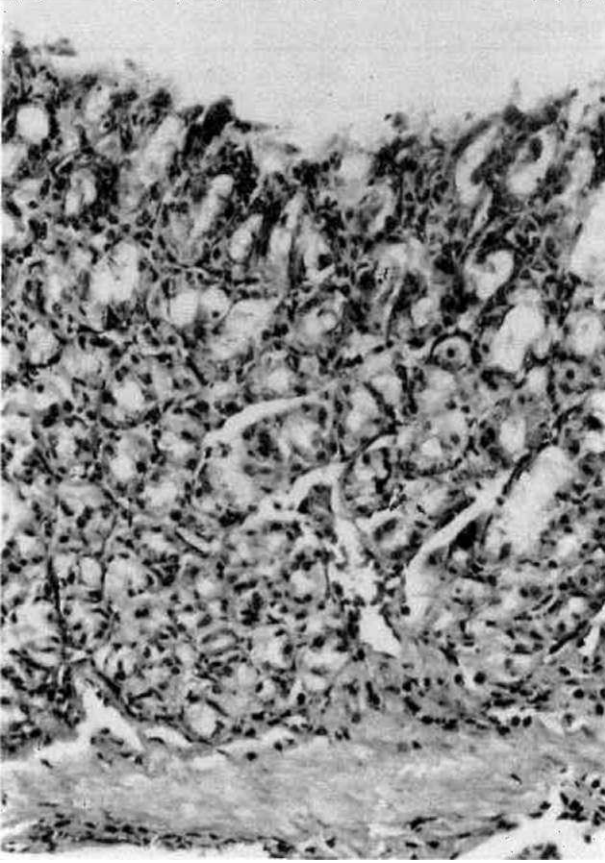
TARTIŞMA

Etanolle oluşan GML'dan; mikrovaskülerizasyonda hasar; kan akımında staz ve konjesyon, yüzeysel mukozada hemoraj ve artmış vasküler permeabilite sorumlu tutulmaktadır (1,23,24). Birçok gastroskopik çalışmada etanol ile akut gastrit geliştiği ve bırakılması ile de gerilediği gösterilmiştir (25,26). Mukozal hasar direkt olarak alkolün konsantrasyonuna ve etki süresine bağlıdır. Olayın asitten bağımsız geliştiği, ancak asidin olayı ağırlaştırdığı belirtilmiştir (27). Gelişen olaylar sırasında ortaya çıkan serbest

oksijen radikalleri ise lümenal asidifikasyon ve gastrik kan akımı değişikliklerinden bağımsız olarak hasar oluşturabilmektedir. Bu nedenle GML gelişimindeki rollerin önemli olduğu iddia edilmiştir (29,29).

Deneyde kullanılan proflaktik ajanların herbiri ile etanol veya başka iritan maddelerin neden olduğu GML'lara karşı koruma sağlamak amacıyla yapılmış çalışmalar vardır (6-13,18-20,30). Ancak, gelişen GML'ların fizyopatolojisinde birçok faktör rol oynamasına rağmen, bu faktörlere yönelik kombine ilaç tedavilerini içeren çalışmalar ise az sayıdadır (21,22). Bu nedenle çalışmada proflaktik ajanların ikili kombinasyonları yapılarak, fizyopatolojik olaylar zincirinden daha fazla faktörün ortadan kaldırılması hedeflendi. Kombinasyonlardan elde edilen sonuçlar, aynı ajanların tek tek kullanım sonuçları ile karşılaştırıldı.

Proflaktik ajanlar ile elde edilen makroskopik ve mikroskopik sonuçlar farklı olduğundan ayrı başlıklar altında tartışmayı uygun bulduk.



Şekil 1. Grade 2'nin histolojik görünümü.

Makroskopik değerlendirme: Klinik çalışmalar ile Omeprazol'un GML'lar üzerine olan koruyucu etkisi ortaya konulmuş olup, H₂ reseptör blokör'lerine ve sukralfat'a üstünlüğü gösterilmiştir (11,31).

Literatürde GML'ların proflaksisinde Omeprazol ve Misoprostol'ün karşılaştırıldığı çalışmaya rastlamadık. Ancak, Konturek ve arkadaşları (13), Asetilsalisikasid ve Etanol ile oluşturdukları GML'ların proflaksisinde Omeprazol ve PG iz'nin birbirlerine karşı anlamlı fark göstermediğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise Omeprazol grubunun lezyon skoru Misoprostol göre daha düşüktü. Gerek Konturek (13), gerekse Mattson (10) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda Omeprazol'ün GML'lardaki proflaktik etkisinin asid inhibisyonuna veya PG stimülasyonuna bağlı olmadığını ve esas etki mekanizmasının araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada da Omeprazol'e Misoprostol veya GBE ilave edilmesi ek bir yarar sağlamadı. Ancak Omeprazol'ün her iki ajana göre üstün sonuçları vardı. Omeprazol'ün henüz bilinmeyen bir mekanizma ile GML gelişimindeki olaylar zincirinin başlangıcında etki gösterdiği düşünüldü.

GBE'nin etanolla oluşturulmuş GML'daki proflaktik kullanımına sadece Utkan ve arkadaşları (20)'nin yaptıkları çalışmada rastladık. Yaptıkları çalışmada GBE'nin Allopurinol ve Vit E'ye göre daha düşük koruyuculuk

sağladığını göstermişler ve bunu GBE'nin daha çok, serebral iskemiyi ortadan kaldırmaya yönelik bir ajan olmasına bağlamışlardı. Bu çalışmada GBE'nin dozu Utkan ve arkadaşlarına göre daha yüksek alınmasına rağmen lezyon skorları Omeprazol ve Misoprostol[^] göre anlamlı olarak yüksek bulundu. GBE'nin girdiği kombinasyonlarda eşleştiği ajanın gücünü arttırmadığı gözlemlendi. Böylece Szelenyi ve arkadaşlarının (23) sıçanlarda etanolla oluşturdukları GML'ların proflaksisinde bazı doğal antioksidanlar ve inorganik elementlerin yetersiz kaldığını gösterdikleri gibi GBE'nin de yetersiz olduğu kanaatine varıldı.

Misoprostol ile ilgili olarak Hawkey ve arkadaşları (32), sıçanlarda %100 etanol ile, Arvidsson ve arkadaşları (22), İse kedilerde septik şok ile geliştirdikleri GML'lar üzerinde Misoprostol'ün etkili proflaksi sağladığını gösterdiler. Arvidsson ve arkadaşları aynı çalışmada Misoprostol[^] SOD ve katalaz eklenmesiyle Misoprostol'ün koruyucu etkisine ek bir katkı sağlanmadığını kaydetmişlerdir. Bu çalışmada Misoprostol[^] GBE eklenmesiyle Misoprostol'ün lezyon skorlarında anlamlı bir azalma gözlemlenemedi. Omeprazol ile yapılan kombinasyonda da anlamlı bir fark yoktu.

Mikroskopik değerlendirme: Lacy ve Itoh (33), Szabo ve arkadaşları (34), Itoh ve arkadaşları (35), tartından yapılan çalışmalarda mevcut mukoza koruyucu ajanların GML'larda yüzey epitel deskuamasyonunu engelleyemediği halde derin nekrozu önlediği gösterilmiştir. Ayrıca makroskopik ve mikroskopik değerlendirmenin farklı olabileceğini belirterek makroskopik gözlem sonuçları ile sonuca gidilemeyeceği sadece fikir oluşturabileceğini savunmuşlardır. Esas değerlendirmenin ise histolojik inceleme ile yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Bu çalışmada da histopatolojik inceleme sonucunda yüzey epitelin hiç bir grupta tam olarak korunmadığı belirlendi. Bunun yanında proflaksi uygulanan grupların hepsinde kontrol grubuna göre daha iyi dereceler elde edildi. En yüksek derece ortalaması ise GBE grubunda gözlemlendi. Bu sonuçlar makroskopik bulgular ile paralellik gösteriyordu. GBE dışındaki grupların kendi aralarında histolojik derecelendirme açısından anlamlı histolojik fark gözlemlenmedi. Ancak makroskopide Misoprostol'ün GBE ile olan eşit koruyuculuğu mikroskopik incelemede Misoprostol lehine değişti. Yine makroskopide Omeprazol + GBE grubunun Misoprostol'e olan üstünlüğü mikroskopik incelemede teyid edilemedi (Tablo 4,5). Bu da makroskopik gözlem sonuçlarının GML'ları değerlendirmede yetersiz olduğunu bir kez daha kanıtladı.

Sonuç olarak GML'ların proflaksisinde yapılan ikili kombinasyonların GBE'nin proflaktik gücünü artırırken, Omeprazol ve Misoprostol'ün tek başına olan etkilerine bir katkı sağlayamadığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Stremple JF, Elliot D. Hemorrhage due to erosive gastritis. Arch Surg. 1975;110:605-10.

2. Peterson WL, Cora CB, Smith HJ et al. Routine early endoscopy in upper gastrointestinal tract bleeding. A randomized controlled trial. *N Engl J Med.* 1981;304:925-9.
3. Hubert PJR, Kiermann PD Welch JS et al. The surgical management of bleeding stress ulcers. *Ann Surg.* 1980;191(6):672-77.
4. Chamberlian CE. Acute hemorrhagic gastritis. *Gastroenterology Clinics of North America.* 1993;22(4):843-73.
5. Robert A, Kaufmann GL. Stress ulcers, erosions and gastric mucosal injury, in: Sleisenger MH, Forrand JS, eds. *Gastrointestinal Disease.* Philadelphia Pa. WB Saunders Co, 1981;772-91.
6. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCL, NaOH, hypertonic NaCL and thermal injury. *Gastroenterology.* 1979;77:433-43.
7. Tarnawski A, Hollander D, Stachura J, et al. Prostaglandin protection of the human gastric mucosa against alcohol induced injury-endoscopic histologic and functional assessment. *Scand J. Gastroenterol Suppl.* 1986;125:165-69.
8. Oban T, Ohtsuki H, Okabe S. Effects of 16, 16 dimethyl prostaglandin E2 on ethanol induced and aspirin induced gastric damage in the rat: Scanning electromicroscopic study. *Gastroenterology* 1986; 90:362-7.
9. Tarnawski A, Hollander D. Stachure J, et al. Prostaglandin protection of the gastric mucosa against alcohol injury: A dynamic time related process. *Gastroenterology* 1985; 88:334-52.
10. Mattson H, Andersson K. Larsson H. Omeprazol provide protection against experimentally induced gastric mucosal lesion. *Eur J Pharmacol.* 1983;91:111-14.
11. Kollberg B, Isenberg JL, Johansson C. Oral Omeprazole protects gastric mucosa against ethanol. *Gastroenterology.* 1983;84:1212.
12. Mattson H, Larsson H. Effect of Omeprazole on gastric mucosa blood flow in the rat. *Scand J.Gastroenterol.* 1986;21:72-4.
13. Konturek SJ, Brzozowski T, Radecki T. Protective action of Omeprazole, a benzimidazole derivative on gastric mucosal damage by aspirin and ethanol in rats. *Digestion.* 1983;27:159-64.
14. Konturek SC, Mach T, Konturek JW, et al. Comparison of sucralfate and ranitidine in gastroprotection against alcohol in humans. *Am J Med.* 1989;86:55-9.
15. Tarnawski A, Glick ME, Stachura J, et al. Comparison of sucralfate vs cimetidine in protection in the human gastric mucosa against alcohol injury. An endoscopic, histologic and ultrastructural assessment (abstract). *Gastroenterology* 1985;88:1609.
16. Tarnawski A, Glick ME, Stachura J, et al. Efficacy of sucralfate and cimetidine in protection of the human gastric mucosa against alcohol injury. *Am J Med.* 1987;83:31-7.
17. Wong RKJ, Boedeker B, Hickey TM. et al. Lithium chlorid , Protective and antisecretory properties in rats. *Gastroenterology.* 1984;87:362-71.
18. Itoh M, Guth P. Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology.* 1985;88:1162-67.
19. Perry MA, Wadhwa S, Parks DA et al. Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions in the cat stomach. *Gastroenterology.* 1986;90:362-67.
18. Itoh M, Guth H. Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology.* 1985;88:1162-67.
19. Perry MA, Wadhwa S, Parks DA, et al. Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions the cat stomach. *Gastroenterology.* 1986;90:362-67.
20. Utkan HZ, Cantürk NZ ve ark. Siçanlarda absolu etanol ile oluşturulan gastrik mukozal tahribata karşı serbest oksijen radikallerinin ve radikal temizleyicilerinin rolü. *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 1994;6:336-40.
21. Guslandi M. Combined therapies for upper gastrointestinal disorders, any advantages? *Lancet.* 1994;2:1383-85.
22. Ardivissov S, Fält K and Haglund U. Feline E. Coli bacteremia-effects of Misoprostol/Scavengers or Methylprednisolone on hemodynamic reactions and gastrointestinal mucosal injury. *Acta Chirg Scand.* 1994;156:215-21.
23. Szelenyi I, Brune K. Possible role of oxygen free radicals in ethanol induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci.* 1988;33:865-71.
24. Guth PH, Paulson G, Nagatha H. Histologic and microcirculatory changes in ethanol induced gastric lesions in the rat. effect of prostaglandin cytoprotection *Gastroenterology.* 1988;97:1083-90.
25. Gottfried EB, Korsten MA, Lieber CS. Alcohol induced gastric and duodenal lesions in man. *Am J Gastroenterol.* 1978;70:587-92.
26. Lanza FL, Nelson RS, Rack MF. A controlled endoscopic study comparing the toxic effects of sulindac, naproxen, aspirin, and placebo on the gastric mucosa of healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1978;24: 89-95.
27. Eastwood GL, Erdmann KR. Effect of ethanol on canine gastric epithelial ultrastructure and transmucosal potential difference. *Dig Dis Sci.* 1988;23:429-35.
28. Pihan G, Regilla C, Szabo S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol of aspirin induced gastric mucosal injury. *Dig Dis. Sci.* 1987;32:1395-1401.
29. Stein HJ, Esplugues J, et al. Direct cytotoxic effect of oxygen radicals on the gastric mucosa. *Surgery.* 1989;106:318-24.
30. Lanza FL, Aspinall RL, Swabb EA, Davis RE, et al. Double-blind, placebo controlled endoscopic comparison of Misoprostol versus cimetidine on tolmetin-induced mucosal injury to the stomach and duodenum. *Gastroenterology.* 1988;95:289-94.
31. Collier DSJ, Crampton J, Everett WG. Acute hemorrhagic gastritis controlled by Omeprazole. *Lancet* 1:1989:776.
32. Hawkey CJ, Rampton DS. Prostaglandins and the Gastrointestinal Mucosa. Are they Important in its Function, Disease, or Treatment? *Gastroenterology.* 1988;89:1162-88.
33. Lacy ER, Itoh S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with prostaglandin. *Gastroenterology.* 1988;83:619-25.
34. Szabo S, Szelenyi I: "Cytoprotection" in gastrointestinal pharmacology. *Trends Pharm Sci.* 1989;8:149-54.
35. Itoh M, Paulsen G, Guth PH. Hemorrhagic shock and acid gastric injury In the rat. Comparison of gross and histologic findings. *Gastroenterology.* 1989;90:1103-10.