

Prostaglandinler ve Gastrointestinal Sistem

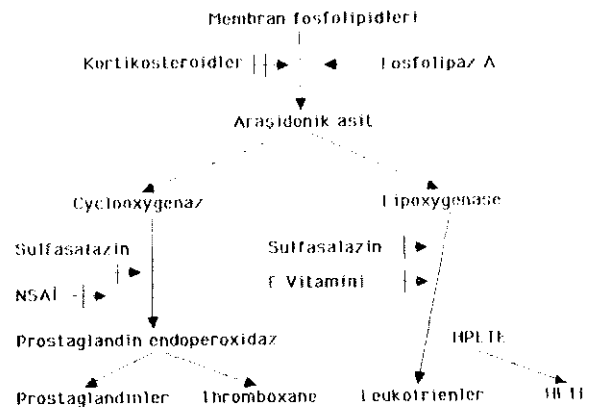
EnderPEHLİVANOĞLU U*

Organizmada çok sayıda düzenleyici fonksiyonları bulunan prostaglandinlerin (PG) gastrointestinal sistem üzerine etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. İshal ve mide mukozasında hasarın oluşumunda prostaglandinlerin rolü anlaşıldıktan sonra, prostaglandin analogları tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Son 15 yıl içinde hayvan deneylerine ek olarak insan üzerinde çalışmalar yapılmış ve konu oldukça güncel bir hale gelmiştir. Bu ilaçların özellikle klasik tedaviye dirençli mide kanaması ve ülser tedavisinde uygulanması giderek yaygınlaşmaktadır.

Prostaglandinlerin Yapısı ve Sentezi

Bu madde grubuna, prostat bezinden kaynaklandığı düşünülerek başlangıçta Prostaglandin adı verilmiş, ancak daha sonraları pek çok doku ve organ tarafından salgılandığı gösterilmiştir.

Prostanoidler, poliansatüre yağ asitlerinin, özellikle araşidonic asidin enzimatik oksijenasyonu ile sentez edilen doğal maddelerdir. Yapılarında 20 karbon atomlu bir iskelet bulunur, bileşimine girdikleri maddelerin başında thromboxanlar, leukotrienler, HETET (hydroperoxycycosatetraenoic acid) ve HETE (hydroxyeicosatetraenoic acid) ve lipoxin gelir. Prostaglandinlerin sentezi için en önemli stimulus, hücre zarının hasarı ile esterifiye araşidonic asidin salgılanmasıdır (Şekil 1). Gastrointestinal sistemde de bu uyarılar mekanik stimülasyon, homojenizasyon, hipertonic solüsyon-



Şekil-1: Prostaglandinlerin oluşum ve aktivasyonu. (Düz ok: Stimülasyon, Çizgili ok: inhibisyon).

lar, etanol, asid, alkaliler, mide kapsamının duodenuma boşalması, inflamasyon, irradyasyon, bakteriel endotoksinler, kimyasal laksüfler ve safra asitleridir (1,5,10,30). Yaklaşık olarak 20 kadar prostaglandin bulunup bunlar yapılarındaki siklopentan halkası ve yan zincire göre (A-1 ve alt rakamla) isimlendirilir. PGF ise 9.cu karbon atomuna göre alfa ve beta alt gruplarına ayrılır.

İnsan GİS'inin sentez edebildiği ana eicosonoidler PGE2, PGI2, PGF, tromboxane B2 ve 12 HETE dir. Lökositler, trombositler ve endotel hücreleri bu işleve katılırlar. Barsakta yapım yeri lamina propria, katabolik yıkım yeri ise yüzey epitelidir.

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hst.

Tablo - 1

Sitoproteksiyonda Prostaglandinlerin Rolü

1. Mukozal bariyer potansiyel diferansiyel korunması
2. Mukus ve bikarbonat sekresyonun artırılması
3. Mukozal kan akını vazodilatasyon (PGE-1)
4. Asid sekresyonun inhibisyonu
5. Aktif iyon transportu (sodyum ve klor) stimülasyonu
6. Tanım mekanizmaları:
 - a. Mukus-HCO₃ sistemi, koagulumun yarayı kapaması
 - b. Hücre proliferasyonun stimülasyonu

İnsan GİS'inin sentez edebildiği ana eicosonoidler PGE₁, PGI₂, PGF₂, tromboxan B₂ ve 12 HETE'dir. Lökositler, trombositler ve endotel hücreleri bu işleve katılırlar. Barsakta yapım yeri lamina propria, katabolik yıkım yeri ise yüzey epitelidir.

Prostaglandinler hemen, her sistem üzerine hazan zıt olmak üzere etkilidir (7). PGA, E ve I vazodilatatör olduğu halde PGF₂ alfa vazokonstriktördür. PGE₁ ve PGF₂ intestinal mofliiyciyi stimule ederken, PGI₂ intestinal transiti inhibe eder (33). PGE₁ ve E₂, sodyum ve klor gibi iyon sekresyonunu şümule eder, fakat PGI₂ ters etkilidir (30). PGE₁ ve Ez gastrik karı akımı ve mukus yapımını da attırır.

Doğal prostaglandinler P.O verildiğinde inaktive olurlar, ancak metilize olanlar etkilidir, ilk geliştirilen 3 Prostaglandin analogundan 15(S)-15-nicthyl PGE₂ ve 16,16-dimcnyhi PGE₂, diarc, bulantı ve uterus stimülasyonu yaptığı için kullanım alanı bulamazken 15(R)-15-Methyl Prostaglandin E₂ (arbaprostil) daha iyi toiere edilmiştir. Geliştirilmekte olan diğer başlıca analoglar arasında; bir PGE₁ türeviden olan Misiprostol, Trimoprostil (11R, 16,16-trimethyl PGE₂), Enprostil (dihydro PGE₂) ve Rioprostil (methyl PGE₁) sayılabilir.

GASTRİK MUKOZANIN SİTOPROTEKSİYONU

Prostaglandinlerin midedeki en önemli etkilerinin sitoproteksiyon olduğu öne sürülmektedir (Tablo 1). Hayvanlarda Prostaglandin ön tedavisinin mutlak alkol veya kaynar su verilerek oluşması beklenen ağır gastrik nekrozu önleyebileceği gösterilmiştir, birçok çalışmada fizyolojik olduğu iddia edilen çok küçük dozlarda

endojen prostaglandinin sitoprotektif olduğu ve farelerde bunu stimule ederi gastrik uyarılar verilmesi sonrasında nekrotizan ajanların etkilerinin önlenildiği bilinmektedir (23). Bir başka deneyde ise ethanol verildikten sonra 2 tür hasar olduğu gözlenmiştir;

1. Submukozal hemoraji mikrosirkülaluar staz ve kırmızı litik lezyonlar,

2. Yüzey epitelinin hasarı.

Bu tür iritanlarla oluşturulmuş hasarda, PG tedavisi ile mukus sekresyonunda artma, mukozal proliferasyon ve yüzey epitelinin restorasyonu sağlanmaktadır (14,34).

İnsanda, endoskopik çalışmalar prostaglandin tedavisini takiben, topikal uygulanan ethanol ve aspirinin zararlı etkilerinin azaldığını göstermiştir (12,38). İridornethasin tedavisi sonrası, daha önce irritatif olmayan hafif ajanların gastrik hasar oluşturabildiği ve bu durumda solid godaların dahi lokal direkt etki ile hasar yapabildiği bildirilmektedir (37). Bu etki, indomethasinin prostaglandin sentezini azaltması, dolayist ile de sitoproteksiyonun bozulmasına bağlanmıştır.

Araştırmalar, sitoproteksiyonu bozan bir başka etkenin vagatomi olduğunu ve vagal uyarının prostaglandin sentezi ve adaptif sitoproteksiyonu arttırdığını kanıtlamıştır (39). Ancak, tüm bu veriler PG'lerin skoproteksiyondaki rolünü tam olarak açıklayamamaktadır (3,25,41).

PROSTAGLANDINLER VE PEPTİK ÜLSER

Sepsis, travma, yanık, hipotansiyon, solunum ve böbrek yetmezliği gibi stres durumlarında ülser oluşma insidansının arttığı bilinmektedir. Stres ülserinin meydana gelmesinde etkili başlıca faktörler; gastrik asit ve pepsin sekresyonu, mukozal kan akım değişiklikleri ve iskemi, trombosit aggregasyon artımı ve enerji eksikliği, gastrik mukozal engelin bozulması, Ff iyonlarının geri diffüzyonu, gastrik mukozanın oto-digesyonu, azalmış alkali ve mukus sekresyonu ve asit-baz dengesizliğidir (17,22). Stres ülserli hastaların %10 unda ilk 6-10 gün içinde kanama saplanmıştır. Yapılan çalışmalar PGE₂ gibi methyl analogların antisekretuar etkiden bağımsız olan sitoprotektif bir mekanizma ile ülser iyileşmesini'

hızlandırdığını göstermiştir (2,13,21,27). Veriler, peptik ülser hastalığında primer bozukluğun prostaglandin sentezi veya salınımında olabileceğini düşündürmektedir (1,4).

Prostaglandinlerin ülser iyileştirici etkilerinin anti-sekretuar mı, yoksa sitoprotektif özelliklerinden mi kaynaklandığı sorusu halen güncelliğini korumakta ve mevcut çalışmaların çoğunda prostaglandin tedavisinin, plasebonun 2 katı, daha iyi sonuç verdiği görülmektedir (15,16).

Gastrik Erozyonlardan Kanama

Hayvan deneyleri stres ülserlerinde mukozal prostaglandin yapımının azaldığını göstermektedir. H2 bloker ve antiasidlere dirençli birçok stres erozyonuna bağlı kanama, sekresyonu önleyecek dozda arboprostil'den yararlanmaktadır. Tüm dünyada 80'li yılların başından itibaren çok sayıda hemorajik gastritli hastaya 15(R)-15 Methyl Prostaglandin E2 tedavisi uygulanmış ve iyi kanıt alınmıştır (28,40,43).

Prostaglandin sentezinde yetmezlik olduğu düşünülen hastalarda prostaglandin analoglarının kullanılması pratikte uygulama bulmamış ve bu ilaçlardan teorik olarak beklenen umutlar tam olarak gerçekleşmemiştir. Araştırmaların özellikle yoğunlaştırıldığı arboprostil ve trimoprostilin ülser iyileştirmede (%67 ve 58 başarı ile) H2 blokerlerine üstünlüğü gösterilememiştir (15). Buna karşılık diare ve abdominal ağrı gibi yan etkiler anlamlı boyutlara ulaşabilmektedir. Misoprostol tüm dünyada birkaç bin hastada uygulanmış olup, özellikle gastrik ülserin 8 haftalık tedavi süresinde plaseboya üstünlüğü, ve duodenal ülserde **Cimetidine** kadar değerli olduğu gösterilmiştir (32). Enprostil ise yarılma ömrünün diğerlerine göre uzun olması avantajıyla günde 2 kez verilerek ranitidine ile luyaslanmıştır. Ağrının kaldırılmasında başarılı olmasına karşılık ülser iyileştirilmesinde etkisi H2 blokerlerine denk olabilmektedir. Fare deneylerinde prostaglandin ön tedavisinin epitel bütünlüğünü koruduğu, gastrik epitelial hasarın derinliğini azalttığı ve mikrosirkülatur stazı önlediği bildirilmiştir (16). Ancak ülser iyileşmesi üzerine prostaglandinin etkisi şüpheli bulunmuştur. Ethanol alımını takiben makroskopik değişiklikleri düzeltmede misoprostolün (200 mg) cimetidinden daha etkili olduğu

rapor edilmiştir (15). bu bulgu sitoprotektif etkinin varlığını desteklemektedir. Az sayıda hastayı kapsayan bir çalışmada romatoid artritli olgularda prostaglandin kullanımı, gastrik lezyonların oluşumunu önleyememiştir (38).

Bu ilaçların yarı ömürlerinin kısalığı (enprostil hariç) ve diare yapmaları nedeniyle yaygın ticari kullanım alanı henüz bulunamamıştır. Halen diğer ülser iyileştirici ajanlara üstünlükleri **yoktur**. Ancak bu ilaçlarla prostaglandinler arasında etkileşim mevcuttur. Carbenoxolone prostaglandin katabolizmasını inhibe ederek sinerjizm gösterir. Antiasidler ve sucralfate zayıf irritan olarak **etki eder** ve prostaglandin sentez ve şahmını arttırırlar. Cimetidine asid inhibisyonunun yanısıra **prostaglandinin** sitoprotektif etkisine güç katar. Kandilci ve arkadaşlarının **yaptığı** bir çalışmada **duodenal** ülserli hastalarda **Cimetidine** tedavisi **sonrası** midedeki prostaglandin düzeyinde yükselme olduğu bulunmuştur (19).

Asid İnhibisyonu

Prostaglandin analoglarının asid sekresyonunu baskılayıcı özelliği mevcuttur. Sağlıklı kişilerde misoprostolün 200 meg lık dozunun bazal sekresyonu %91 e kadar inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Prostaglandinlerin, pentagastrin ile stimule edilen asid sekresyonuna etkisi doza bağlı olup %27-51 arasında değiştiği bildirilmiştir (15). Mevcut prostaglandin analoglarının semptomatik iyileşmede H2 reseptör antagonistlerine üstünlüğü olmadığı halde yan etkilerinin daha çok olduğu dikate alındığında rutin kullanıma girmesi zor görülmekte ve buna ek olarak ülser iyileştirici etki bakımından avantajları bulunmamaktadır. Tüm bunlara rağmen nonsteroid anüenflamatuvar ilaç alan hastalarda kullanılmaları düşünülebilir. Ayrıca prostaglandin tedavisi ile ülserin tekrarlama ihtimalinin azalacağı ümit edilmektedir.

BARSAKLAR VE PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinlerin aracı olduğu diareli hastalıklar arasında tiroidin meduller karsinomu, fonksiyonel ve inflamatuvar barsak hastalıkları, laktatifler, pankreatik kolera ve nöral tüp tümörleri, süt çocuğu diarezi, çöliak supruve ve gastroenteritlerle sayılabilir.

Prostaglandinlerin ince barsak üzerine en önemli etkileri sekresyon artımı ve motilite değişiklikleri şeklindedir. Bu maddelerin araşidonik asitten lamina propriadaki lökosit ve enterositlerde bulunan cyclo-oxygenase enzimi aracılığı ile sentez edildiği bilinmektedir, intrajejunal uygulanan PGE₁ in, glikoz, su ve elektrolit absorpsiyonunu azaltırken net sekresyonu stimule ettiği saptanmıştır (24). Fakat aynı çalışmada jejunal transit süresinin azalmadığı gözlenmiştir. Bir başka grup ise oral PGE₂ verilmesinin takiben farelerde intestinal sıvı volümünün çoğaldığını, insanlarda ise ishal oluştuğunu bildirmektedir (20).

Prostaglandin ve İshal

İshal 2 mekanizma ile oluşur, 1. Prostaglandinler düz kaslara etkilidir, PGE ve F kontraksiyona neden olur. 2. Sekretuar etki: Bu özelliğiyle prostaglandinler kolera toksini ve vazoaaktif intestinal peptidlere benzer. Prostaglandin, adenylate cyclase stimülasyonuna ve cyclic adenosine monofosfat birikimine yol açarak sonuçta net sıvı absorpsiyonunda azalma ve net elektrolit ve su sekresyonunda artıma neden olur (30). Prostaglandin, kalsiyumun hücre içine girişini kolaylaştırarak intestinal sekresyonun artmasına neden olur. Diare oluşumunda siklik adenosine monofosfata bağımlı olmayan bu yolun da rolü mevcuttur (6,29). PGE₂ nin sodyum ve potasyum adenosine trifosfat aktivitesini inhibe ederek üçüncü bir mekanizmayla intestinal transportu etkileyebileceği bildirilmiştir (35). Prostaglandine bağlı diare esas olarak sekretuar bir hastalık olup motilite bozukluğunun ikinci derecede önemli olduğu kabul edilmektedir.

Hemen tüm ishalleri hastalıklarda PG sentezinin arttığı gözlenmiştir. Prostaglandinler, diare oluşturan bakteri endotoksinlerine benzer etkilidir. Kolera toksinin kendisi pür bir sekretuar olarak çalışır, bu nedenle prostaglandin inhibitörlerinden az yararlanır. İndomethacin, salmonellaya bağlı gastroenteritlerde koleraya bağlı hipersekresyonda olduğundan daha etkilidir, Lakstatifler ve safra tuzları da mukoza için iritan olup prostaglandin sentezi uyarılmasınayol açarlar.

Büyümekte olan küçük çocukları etkileyen sık ve sulu gaita çıkımına neden olan kronik non-spesifik diarede de, benign bir durum olmasına rağmen PGE₂ ve PGF plazma düzeyleri yüksek

bulunmuştur (11). Bu hastaların aspirin tedavisinden yarar gördüğü bildirilmiştir. İrritabl barsak sendromlu bir grup hastada da jejunal sıvıda PGE₂ miktarının arttığı bildirilmiştir (8).

Zollinger-Ellison, meduller karsinom ve karsinoid tümör gibi endokrin tümörlere bağlı diarede, tek etken olmamakla birlikte, prostaglandinlerin rolü tartışılmaktadır (18). Besin allerjisi ve gluten enteropatisinde ishal ile prostaglandinler arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılammıştır (9,30).

İnflamatuvar barsak hastalığında prostaglandinlerin rolü giderek daha çok sayıda araştırmacı tarafından incelenmektedir. Aktif ülseratif kolitli hastaların rektal mukozasında 6-ketoprostoglandin F_{1a}, thromboxane B₂ ve PGE₁ düzeylerinin yüksek miktarda bulunduğu rapor edildikten sonra, hem Crohn hemde aktif ülseratif kolitte leukotriene yapımının arttığı ve bunun sulfasalazin ile bloke edildiği gösterilmiştir (36). Son yıllarda yapılan bir çalışmada bazı prostanooidlerin lipoxigenase aktivasyonu yolu ile kolon üzerine sekretuar etkili olduğu gösterilmiştir. Crohn hastalığında da benzer bulgular saptanmış olup lipoxigenase yolunun inhibisyonunun inflamatuvar barsak hastalığının tedavisinde önemli olabileceği fikrini doğurmuştur (26).

Intestinal Sitoproteksiyon

Midedekinejbenzer sitoproteksiyonun barsaklarda da var olduğu ve prostaglandin E'nin mukus sekresyonunu ve mukozal kan akımını arttırdığı gösterilmiştir. Süt çocuğunda, indomethacinin intestinal ve kolonik perforasyona, ve nekrotizan enterokolite neden olabileceği bildirilmiştir (42). Farelerde yüksek doz prednisolone verilmesini takiben, özellikle terminal ileumu tutan multipl nekrotik ülserasyonlar oluşmakta ve bunlar PGE₂ tedavisi ile önlenmektedir (42). H₂ blokerleri, antasidlerin, ve antikolinerjiklerin sözü edilen lezyonları önlemekte etkili olmadığı bildirilmiştir (31). Barsakta PH m alkali olduğu düşünülürse prostaglandinlerin henüz tam olarak anlaşılammayan bir mekanizma ile etkili olduğu ortaya çıkmaktadır.

Tüm bilinenlere rağmen prostaglandinlerin diareli hastalıklarda rolünü anlamak oldukça güç olmaktadır. Sıvı yada doku örneklerinin alınması sırasında dahi gerek hücre, gerekse trombositlerden prostaglandin salınması tetkikleri zorlaştırmaktadır. Buna rağmen patogenezi bilinen hastalıklarda diarenin tedavisi amacı ile aspirin tedavisi

gündeme gelmiş, fakat, yan etkileri nedeniyle kullanımını sınırlı kalmıştır. Çok yakın bir gelecekte ilaç piyasasında oldukça önemli bir yer

tutması beklenen **prostaglandinler** hala araştırılması gereken bir konu olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ahlquist DA, Dzau VJ, Fagan JA, McQuinn J: Duodenal prostaglandin synthesis and acid load in health and duodenal disease. *Gastroenterology* 85:522-9, 1983
2. Aizawa S, Ishi K, Hayashi H: Gastric mucosal damage in sepsis: effects of prostaglandin with a synthetic prostaglandin H₂ analogue. *GUT* 20:1025-1031, 1985.
3. Galan HM, Ross JN, Turnberg LA: Demonstration of a pH gradient across the mucus layer of the surface of human gastric mucosa *in vitro*. *Gut* 22:514-6, 1982.
4. Eassa N, Matera A, Forlin A: Prostaglandin generation in the gastric mucus of rats with stress ulcer. *Surgery* 94:166-168, 1982.
5. Bennett A, Stamford W, Spinkley III: Isolation and characterization of prostaglandins in the human gastrointestinal tract. *J Pharmacol* 6m1:579-96, 1977
6. Bolton J, Field M: Ca ionophore-stimulated ion secretion in rabbit ileal mucosa. Relation to actions of cyclic AMP and carbamylcholine. *J Membr Biol* 1977; 48:159-174.
7. Branski D, Sharon P, Abramov A.: Prostaglandins in Disorder of the intestinal tract: A review. *JPJN* 5:753-800, 1980.
8. Buekhave K, Rask-Madsen J: Prostaglandin H₂ in jejunal fluids and its potential diagnostic value for selected patients with indomethacin-sensitive diarrhea. *Am J Clin Invest* 11:191-7, 1981.
9. Boissier PD, Henzelman M, Youton J Jr, Lestel ML: Prostaglandin synthesis inhibitors in prophylaxis of food intolerance. *Lancet* 1:806-8, 1978.
10. Darnon A, Assouline G: Amniotic activity of hypertonic solutions in the rat: Possible role of prostaglandins. *Eur J Pharmacol* 58:425-31, 1979.
11. Dodge JA, Hamdi JA, Burns GM, Yamashita Y: Toddler diarrhea and prostaglandins. *Arch Dis Child* 56:705-7, 1981.
12. Gilbert DA, Surawicz CM, Silverstein FE, et al: Prevention of acute aspirin-induced gastric mucosal injury by 15-R,15 methyl prostaglandin E₂ an endoscopic study. *Gastroenterology* 86:339-45, 1984
13. Groeger JS, Dazza SI, Carlton G C, et al: Prostaglandin therapy in a case of refractory stress ulcer bleeding. *Crit Care Med* 7:186-81, 1982.
14. Guth PH, Paulson G, Nagata H: Histologic and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat: Effect of prostaglandin cytoprotection. *Gastroenterology* 87:1083-90, 1984.
15. Hawkey CJ, Wall RP: Prostaglandins for peptic ulcer: A promise unfulfilled. *The Lancet* 8:884, 1985.
16. Hawkey CJ, Rampton DS: Prostaglandins and the Gastrointestinal Mucosa. Are They Important in its Function, Disturb, or Treatment? *Gastroenterology* 89:1102-68, 1985.
17. İçgör A.: Süzgeçli Ülser Patogenez. *Türkiye Klinikleri* 4:313-318, 1987.
18. Jaffe BM, Condon S: Prostaglandins E₁ and E₂ in endocrine diarrheagenic syndromes. *Ann Surg* 184:516-24, 1976.
19. Kandilci O, Tuncer C, Urcan S: VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi Özet Kitabı, 189, Ekim 1985.
20. Karim SMM, Adakao PG: The effect of loperamide on prostaglandin induced diarrhea in rat and man. *Prostaglandins* 13:321-30, 1977.
21. Karim S, Jung WP: Effects of some naturally occurring prostaglandins and synthetic analogues on gastric secretion and ulcer healing in man. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 2:579-89, 1976
22. Kivilaakso H, Sien W: Pathogenesis of experimental gastro-mucosal injury. *N Engl J Med* 301:364, 1979.
23. Kontrek SI, Plazucki J, Prochowsky T et al. Role of locally generated prostaglandins in adaptive gastric cytoprotection. *Dig Dis Sci* 27:967-71, 1982.
24. Mataronovsky C, Bernier H: Effect of prostaglandin E₂ on glucose, water and electrolyte absorption in the human jejunum. *Gastroenterology* 64:1111-8, 1973.
25. Miller T: Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: Current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 245:G601-23, 1983.
26. Musch MW, Miller IG, Field M, Segal ME: Stimulation of colonic secretion by lipoxygenase metabolites of arachidonic acid. *Science* 217:1255, 1982.
27. Palabıykoğlu E: Peptik ulkus tedavisinde yenilikler. V. Türk Gastroenteroloji Kongresi Özet Kitabı, 8:3, Ekim 1983.
28. Pehlivanoglu E: Tedaviye dirençli gastrik kanamada prostaglandin. F2. XXXI. Millî Pediatri Kongresi Özet Kitabı 8:87, 1988.
29. Rask-Madsen J, Buekhave K. Prostaglandins and intestinal secretion. In: Turnberg LA, ed, Intestinal secretion. Welwyn Garden City, England:Smith Kline and French Publications, 1980:76-84
30. Rask-Madsen J, Buekhave K: The role of prostaglandins in diarrhea. *Clin Res Rev* 1(Suppl 1):33-4, 1981.
31. Robert A: Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 77:761-767, 1979.

32. Rachmilewitz D, Chapman JW, Nicholson PA: A multi-center international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in treatment of gastric ulcer in outpatients. *Dig Dis Sci.* 31:75S-80S, 1985.
33. Ruwart MJ, Rush BD: Prostacyclin inhibits gastric emptying and small-intestinal transit in rats and dogs. *Gastroenterology.* 87:392-5,1984.
34. Seidler U, Knafla K, Kownatzki R, Sewing ICEffects of endogenous and exogenous prostaglandins on glycoprotein synthesis and secretion in isolated rabbit gastric mucosa. *Gastroenterology.* 89:945-51,1988.
35. Sharon P, Karmeli F, Rachmilewitz D. Effects of prostaglandins on human intestinal Na-KT-ATPase activity. *Isr J Med Sci* 1984;20:677-80.
36. Sheron H, Ligumsky M, Rachmilewitz D, Zor Li: Role of prostaglandins in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 75:63840,1978.
37. Satoh II, Guth PII, Grossman MF Role of food in gastrointestinal ulceration produced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology.* 83:210-5,1982.
38. Si; •, •msTC, Weinstein W M, Shaptni M, Grossman M1 therapeutic trial of 15(R)-15-methyl prostaglandin E2 in rheumatoid arthritis patients with gastroduodenal lesions. *Prostaglandins.* 21(Suppl):165-9,1981.
39. Singh ^Prostaglandin release from rat stomach foliowii vagal stimulation or administration of acetylcholine. *Eur J Pharmacol.* 65:39-48.1980.
40. Tarnawski A, Stachura J Ivey J et al: Ethanol-Induced duodenal lesions in man. Protective effect of prostalg.. *Prostaglandins.* 21:147-53,1981.
41. Wallace .1:Increased resistance of the rat gastric mucosa to hemorrhagic damage after exposure to an irritant. *Gastroenterology,* 94:22-32, 1988.
42. Wax J, dinger WA, Variier P, et al: Relationships of the enterohepatic cycle to ulcerogenesis in the rat small bowel flufenamic acid. *Gastroenterology.* 58:772-80, 1970.
43. Weiss JB, Peskin WG, Isenberg JI: Treaimcm of hemorrhagic gastritis with 15(R)-15 Methyl Prostaglandin E2: Report of a case. *Gastroenterology.* 82:558-«), 1982.