Çağdaş Cerrahi Dergisi 11: 67-71, 1997

Stres Ülser Profilaksisinde % 0.9 NaCl, Misoprostol, Sukralfat ve UWS'nin Yeri

Deneysel Çalışma

Mehmet MÜLAYİM, Metin KAPAN, Turgut İPEK, A. Vedat DURGUN, Aras GEÇİOĞLU

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Stres ülseri henüz patogenezi tam olarak aydınlatılamamış, multifaktöryel bir hastalıktır. Hastalığın morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan, riskli gruplarda hastalığın profilaksisi önem kazanmaktadır. Bu amaçla sıçanlarda oluşturduğumuz deneysel stres ülseri modelinde % 0.9 NaCl, misoprostol, sükralfat ve UWS'nin (University of Wisconsin Cold Storage Solution) etkinliğini araştırdık. Araştırmamızda mide içi pH değeri, ülser indeksi ve mukozal ATP düzeyi başlıca değerlendirme parametreleri olarak kullanıldı. Sonuç olarak stres ülser profilaksisinde % 0.9 NaCl'ün etkisiz, buna karşılık misoprostol, UWS ve sükralfatın oldukça etkili olduğunu saptadık. Ayrıca misoprostol, UWS ve sükralfatın profilaktik etkinlikleri bakımından birbirlerine üstünlükleri olmadığını ortaya koyduk.

Anahtar kelimeler: *Stres Ülseri, Profilaksi, NaCl, UWS, Misoprostol, Sukralfat*

SUMMARY

0.9 NaCl, Misoprostol, Sucralfate and UWS in Prophylaxis of Stress Ulcer

Stress ulcers are multifactorial diseases where their pathogenesis are not clarified yet. As the morbidity and mortality rates are high, prophylaxis of the disease at high risk groups gets importance. For this reason, we searched for the effectivity of 0.9 % NaCl, misoprostol, sucralfate and UWS (University of Wisconsin Cold Storage Solution) on the experimental model of stress ulcers on rats. Stomach luminal pH value, ulcer index and mucosal ATP level were the basic parameters of evaluation of the research.

Finally, it is determined that although misoprostol, UWS and sucralfate are very effective on stress ulcer prophlaxis, 0.9 % NaCl solution is not. At the same time it is also determined that, efficiency of misoprostol, UWS and sucralfate are the same.

Key words: *Stress ulcers, Prophylaxis, NaCl, UWS, Misoprostol, Sucralfate*

Gastroduodenal mukozanın majör fiziksel veya termal travma, şok, sepsis, respiratuar yetmezlik, kafa travması, kimyasal ajanların, aspirin, alkol v.s alınımı, sarılık, santral sinir sistemi hastalıkları, hipovolemi ve büyük cerrahi işlemler sonucu oluşan erozyonlarını tarif et-mek için geleneksel olarak "stres ülseri" terimi kullanılmaktadır [1,2,3,4].

Stres ülseri etyopatogenezinin henüz tam olarak aydınlatılmamış olması hastalığın tanısının ve erken tedavisinin güçlüğü hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin fazla olması, profilaksi için yapılan çalışmaların hız kazanmasına neden olmuştur [5,6].

Hastalık multifaktöryel olduğu için tek başına gastrik asit salgılanmasının azaltılması profilaksi açısından yeterli olmamaktadır [7,8]. Bu nedenle stres ülseri insidansını düşürebilmek ve profilaksi yöntemlerinin etkinliğini arttırabilmek amacıyla deneysel bir model oluşturarak, bu konuda etkili olabileceğini düşündüğümüz ilaçların etkilerini inceledik. Bu amaçla, ratlarda, % 0.9 NaCl, Misoprostol, Sukralfat ve UWS'nin (University of Wisconsin Cold Storage Solution) stres ülseri profilaksisindeki yerini araştırdık. Stres ülseri gelişimindeki profilaktik etkinliği ve ilaçların birbirine olan üstünlükleri ülser indeksi, mide pH'sı, mide mukoza ATP düzeyi kriter olarak alınarak değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 200-250 g ağırlığında Sprague-Dawley türü beyaz erkek laboratuar sıçanları kullanıldı. Çalışma herbiri 10 sıçandan oluşan 5 ana deney grubunda gerçekleştirildi.

Yazışma adresi: Metin Kapan, Ataşehir, Karaman Çiftliği Cad. Ada 33, A2 Blok, Yakut 10, D. 7, Küçükbakkalköy, 81120-İstanbul

Grup I: Kontrol grubu olarak belirlendi ve bu grup sıçanlar oral çeşme suyu ve % 15 proteinli yapay yemle 72 saat beslendikten sonra strese tabii tutuldular.

Grup II: Bu grup sıçanlar oral % 0.9 NaCl ve % 15 proteinli yapay yemle 72 saat beslendikten sonra strese tabii tutuldular.

Grup III: Oral çeşme suyu ve % 15 proteinli yapay yem içine 100 mg/kg homojen olacak şekilde misoprostol konarak 72 saat beslendikten sonra strese tabii tutuldular.

Grup IV: Oral çeşme suyu ve % 15 proteinli yapay yem içine 160 mg/kg homojen olacak şekilde sükralfat konarak 72 saat beslendikten sonra strese tabii tutuldular.

Grup V: Oral % 50 çeşme suyu + % 50 UWS ve % 15 proteinli yapay yemle 72 saat beslendikten sonra strese tabii tutuldular.

Stres için Brodie tarafından tarif edilen hareketsizlik modelinin Brodie ve Valitsky tarafından modifiye edilen metodu kullanıldı [9,10]. Intraperitoneal 0.1 mg/kg ketamin ile uyutulan sıçanların ön ve arka ayakları önceden hazırlanan röntgen filmlerinden geçirildi, ön ve arka ayaklar kendi aralarında flasterle tespit edildi, röntgen filmi sıçanın solunumunu engellemeyecek şekilde sıçanın etrafına sarıldı. Bundan sonra özel tel kafesler içine yerleştirilen sıçanlar 4°C'de 4 saat süreyle tutuldu. 4 saatin sonunda sıçanlar genel eter anestezisi altında cervical dislokasyon ile sakrifiye edildi. Laparatomi yapılarak mide çıkartıldı.

Çıkartılan mideler, buzlu zemin üzerinde büyük kurvaturları boyunca açıldı, bundan sonra;

I: Mide içi pH değeri indikatör kağıtların (pH fix 0-14 Art. Nr 92110 Macherey Nagel) yardımı ile ölçüldü.

II: Mide içeriği serum fizyolojik ile yıkandı, mide buzlu zemin üzerinde gerildi ve saydam milimetrik cetvel yardımıyla lezyonlar ölçüldü. J.B. Dekanski ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde mide mukozal lezyonları 0 dan 6'ya kadar değişen numaralar ile değerlendirildi. Değerlendirme kriterleri şu şekilde yapıldı:

0 hiç hasar yok
1 lümende kan
2 nokta erozyonlar
3 2 mm'den küçük 1-5 erozyon
4 2 mm'den küçük 5'ten fazla erozyon
5 2 mm'den büyük 1-3 erozyon
6 2 mm'den büyük 3'ten fazla erozyon

Herbir sıçandan elde edilen değerlerin gruplar arasındaki ortalamaları alınarak o grup için "ülser indeksi" saptandı.

III: Mide mukozası bistüri yardımıyla kazındı ve elde edilen örneklerde ATP düzeyi tayin edildi. ATP düzeyi tayini için, Bucher'in Adams [11] tarafından modifiye edilen yöntemine dayanan sigma diagnostics kitine uygun olarak çalışıldı.

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi, SPSS paket programı ile Tukey HSD testi ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Mide asiditesi değerlendirmesinde grupların ortalama pH değerleri, Grup I için 1.100±0.586, Grup II için 1.000±0.577, Grup III için 4.625±518, Grup IV için 1.286±0.756 ve Grup V için 3.200±0.789 olarak saptandı. Grupların karşılaştırılmasında, grup III ve V'in kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde farklı olduğu saptandı. Ayrıca Grup II ile grup III ve V arasında, Grup III ile grup IV ve V arasında, ayrıca grup IV ile V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Mide içi pH değerleri ile ilgili çalışmadan elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ülser indeksi değerlendirildiğinde gruplar için ortalama ülser indeksleri; Grup I için 5.70±0.48, grup II için 5.50±0.53, grup III için 0.70±0.67, grup IV için 0.40±0.70 ve grup V için 0.60±0.70 olarak tespit edildi. Tukey HSD testi ile yapılan değerlendirme sonunda kontrol grubu ile grup III, IV ve V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Grupların birbiri ile karşılaştırılmasında da yalnızca

Tablo 1. Mide asiditesi ile ilgili çalışmadan elde edilen sonuçlar ve grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar (● anlamlı sonuçları bildirmekte).

Ortalama	II	I	IV	V	III
1.000 Grup II					
1.100 Grup I					
1.286 Grup IV					
3.200 Grup V	●	●	●		
4.625 Grup III	●	●	●	●	

Tablo 2. Ülser indeksi ile ilgili çalışmadan elde edilen sonuçlar ve grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar (● anlamlı sonuçları bildirmekte).

Ortalama	II	I	IV	V	III
0.40 Grup IV					
0.60 Grup V					
0.70 Grup III					
5.50 Grup II	●	●	●		
5.70 Grup I	●	●	●		

Tablo 3. Mide mukozası ATP düzeyi ile ilgili çalışmadan elde edilen sonuçlar ve grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar (● anlamlı sonuçları bildirmekte).

Ortalama	II	I	IV	V	III
0.8440 Grup I					
0.9194 Grup II					
1.2418 Grup III	●	●			
1.5123 Grup IV	●	●			
1.5412 Grup V	●	●			

grup II ile Grup III, IV ve V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve diğer gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Elde ettiğimiz sonuçlar toplu olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Oral çeşme suyu ve % 15 proteinli yapay yemle beslenen ve stres uygulanmayan normal sıçanın, mide mukozası ATP düzeyi 1.792 µmol/qwt olarak belirlendi. Gruplar için ortalama mide mukoza ATP düzeyi de, Grup I için 0.8440±0.799, grup II için 0.9194±0.107, grup III için 1.2418±0.259, grup IV için 1.5123±0.169 ve grup V için 1.5412±0.245 olarak belirlendi. Tukey HSD testi ile yapılan değerlendirme sonunda kontrol grubu ile grup III, IV ve V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Grupların birbiri ile karşılaştırılmasında da yalnızca grup II ile Grup III, IV ve V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve diğer gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Elde ettiğimiz sonuçlar toplu olarak tablo 3'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Stres ülseri henüz etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamayan multifaktöryel bir klinik tablodur. Cushing ülseri patogenezi dışında, asit hipersekresyonunun olası nedenlerden olmadığını, stres ülserinde asit sekresyonunun normal hatta düşük olduğunu öne süren araştırmacılar vardır [1,12,13,14]. Buna karşılık stres ülserinde gastrik asitin primer faktör ya da kolaylaştırıcı faktör olarak rol oynadığını savunan araştırıcılar da vardır [9,15,16].

Hastalığın tanı ve erken tedavisi güç, hastalığın morbidite ve mortalitesi yüksektir. Hastalığın profilaksisi için yeni yöntemler sürekli araştırılmaktadır. Bu amaçla profilakside rol oynayacağını düşündüğümüz % 0.9 NaCl, Misoprostol, Sukralfat ve UWS'nin profilaktik etkileri sıçanlarda oluşturduğumuz deneysel bir model ile araştırıldı.

Laly ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmalarda oral yolla verilen % 0.9 NaCl eriyiğinin stres ülserine karşı koruyucu etkisinin olmadığı bildirilmiştir [14]. Yıldırır ve arkadaşları ise benzeri bir çalışmada mide lümen içi asiditesinde ve ortalama ülser indeksinde bir azalma olduğunu savunmuşlardır [3]. Çalışmamızda NaCl verilen grubun ortalama mide lümen içi pH'sını 1.00±0.577, ülser indeksini 5.50±0.53 ve mukozal ATP düzeyini 0.9194 µmol/qwt olarak bulduk. Bu sonuçların tümü kontrol grubu sonuçlarına yakındır ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark yoktur. Menguy'un [17] tavşanlarda yaptığı çalışmada mideyi buzlu izotonik ile yıkamanın, mide mukozasında ciddi enerji açığı meydana gelmesine neden olduğu ve gastrik mukozayı stres ülseri gelişimine yatkın hale getirdiğini savunmaktadır. Sonuç olarak % 0.9 NaCl'ün mide içi pH değerini arttırma ve mukozal lezyonların gelişimini önleme bakımından etkisiz olduğu sonucuna vardık.

Misoprostol uyguladığımız grupta ortalama mide içi pH değerini 4.625±0.518, ortalama ülser indeksini 0.70±0.67 ve mukozal ATP düzeyinide 1.2418 µmol/qwt olarak bulduk. Her üç değer de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde farklıdır. Misoprostol lümen içi asiditeyi azaltmakta, mukozal enerji düzeyini arttırmakta, ayrıca mukozal lezyon gelişimini önlemede yeterince etkindir. Literatürde de çalışmamızın sonuçlarını destekleyecek veriler saptadık. Zinner ve arkadaşlarının misoprostol ve antasit ile yaptıkları klinik çalışmada, misoprostolün pH'yı 4 civarında tuttuğu ve kanamaları önlemede etkili olduğu vurgulanmıştır [18]. Benzer şekilde Kawarada ve arkadaşları [19] ayrıca Laudanno [2] nun yaptıkları deneysel çalışmalarda da, misoprostolün gastrik asiditeyi azalttığı ve mukozal lezyonların oluşumunu önlediği ortaya konmuştur.

Prostoglandinlerin bu etkilerinin mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamışsa da doğal defans mekanizmalarının stimulasyonu, epitel hücrelerinde mukus ve HCO3 sekresyonunda artma, mukus jel kalınlığında artma, mukozal kan akımında artma, mukozal permeabilitede azalma ve lizozomal membranların stabilizasyonu gibi mekanizmalar ile etki göster-

diği düşünülmektedir [14,21,22].

Sukralfat uyguladığımız grupta ortalama mide içi pH değerini 1.286±0.756, ortalama ülser indeksini 0.40±0.70, ve mukozal ATP düzeyini ise 1.5123 µmol/qwt olarak saptadık. Mide içi pH değeri istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı değildir. Ancak diğer iki parametre kontrol grubundan anlamlı biçimde farklıdır ($p<0.05$). Sukralfat mide içi pH değerini çok fazla değiştirmezken, strese bağlı olarak gelişen mukozal lezyonları önlemede ve mukozal enerji düzeyini korumada yeterince etkindir. Literatürde de benzeri sonuçların elde edildiğini görüyoruz, Tarnawski ve arkadaşları [23] ve Borrero ve arkadaşları [24] da sukralfat ile yaptıkları klinik çalışmalarda sükralfatın mide asit sekresyonunu inhibe etmediğini, buna karşın gastrik mukozal lezyonları belirgin biçimde azalttığını ortaya koymuşlardır. Tryba ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da stres ülserine karşı sukralfatın etkili profilaksi sağladığı, ayrıca ilacın yan etkisinin olmadığı vurgulanmıştır [25,26].

Sukralfatın da koruyuculuktaki bu etkisinde birkaç mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Mukus salınımını sitümüle etmesi, mukusun viskozitesini ve mukus jel kalınlığını arttırması, HCO3, sekresyonunu artırması, prostoglandinlerin lümen içi sentez ve salınımını artırması ve mukozal hücre yenilenmesini stimüle etmesi belli başlı etki mekanizmaları olarak kabul edilmektedir [23,27,28].

University of Wisconsin Cold Storage Solution (UWS)'un stres ülser profilaksisinde kullanımı ile ilgili oldukça az sayıda literatüre rastladık. Fenton ve arkadaşları [5] sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda, oral uygulanan UWS'nin intragastrik pH değerini yükseltmediğini, ancak topikal olarak uygulamanın akut stres gastriti oluşumunu belirgin biçimde önlediğini savunmuşlardır. Çalışmamızda ise ortalama mide içi pH değerini 3.200±0.789 olarak saptadık, bu değer kontrol grubuna göre anlamlı biçimde ($p<0.05$) yüksektir ve Fenton ve arkadaşlarından farklı olarak UWS'nin mide içi pH değerini kontrol grubuna oranla anlamlı biçimde yükselttiğini ortaya koyduk. Bu grupta ortalama ülser indeksini 0.60±0.70 olarak ve mukozal ATP düzeyini de 1.5412 µmol/qwt olarak saptadık bu iki değer de kontrol grubuna oranla belirgin ölçüde farklıdır ($p<0.05$). UWS oral uygulamakla mide içi pH değerini hafifçe yükseltmekte ve strese karşı mukozal lezyonları etkin biçimde önlemektedir. Ayrıca UWS gastrik mukozada ATP seviyesini de anlamlı biçimde yükseltmiştir. Her ne kadar koruyucu mekanizma şu an için tam açıklanamasa da, UWS'nin gastrik mukozal koruyuculuğunda, sağladığı bu enerji seviyesinin önemli bir rol oynadığı açıktır. Stres ülser profilaksisinde parenteral beslenmenin rolünün olmadığı, buna karşılık oral yolla verilecek enerjinin faydalı olabileceği bildirilmektedir. Oral enerjinin gastrik kan akımını arttırdığı, lokal prostaglandin salınımını düzenlediği ve duodenal gastrik inhibitör polipeptid (GIP) salgılanmasını sağladığı ileri sürülmektedir [3].

Sonuç olarak stres ülseri profilaksisindeki etkinliğini araştırdığımız % 0.9 NaCl'ün mide içi pH değerini düşürmek, mukozal lezyonları önlemek ve mukozal enerji düzeyini korumak açısından etkin olmadığını saptadık. Buna karşın sulralfatın mide içi pH değerini fazla etkilemekle birlikte mukozal lezyonların önlenmesi ve mukozal enerji düzeyinin korunmasında etkili olduğu ortaya kondu. Çalışmamızda yer alan diğer iki farmakolojik olan UWS ve misoprostolün ise mide içi pH değerini yükselttiği, mukozal lezyonları önlediği ve mukozal enerji düzeyini koruduğu ortaya konmuştur. NaCl stres ülser profilaksisinde etkisiz kalırken, diğer üç farmakolojik ajanın bu konuda yeterince etkin olduğunu, ancak istatistiksel olarak birbirlerine üstünlükleri olmadığını ortaya koyduk. Bu nedenle stres ülser profilaksisinde sukralfat, misoprostol veya UWS seçeneklerinden herhangibirinin tercih edilebileceği ve başarıyla uygulanabileceği kanısına vardık. Literatürde misoprostol, UWS ve sukralfatın mukozal enerji düzeyine olan etkileri hakkında fazla bilgi bulamadık, bu konunun daha ileriki çalışmalar ile desteklenebileceği ve mukozal ATP düzeyi üzerine olan etkilrinin, kendi profilaktik etkinlikleri bakımından ne derece önemli olduğu ileride yapılacak çalışmalar ile ortaya konulacaktır kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Moody FG, Cheung LY: Stres ulcers; Their pathogenezis, diagnosis and treatment. Surg Clin North Am 56:1469-1478, 1976.
2. Koksoy F, Kose H, Soybir G, Aker Y, Bulut T, Yalçın O, Başak T: Stres ülser profilaksisinde oral hipertonik glukoz ygulamasının yeri. Çağdaş Cerr Derg 8:15-17, 1994.
3. Yıldırır C, Oğuz M, Dulger M, Yalçın R, Küpelioğlu A:

Stres ülserin önlenmesinde intragastrik enerji yüklenmesi. Çağdaş Cerr Derg 2:145-149, 1987.
4. Emre Ş: Deneysel akut eroziv gastritte profilaksi. Ulusal Cerr Derg 4:25-28, 1988.
5. Fenton AH, Clark TW, Meyer MS, Woorman DW: Prevention of stres gastritis with tissue preservation solution. Am Surgeon 58:250-254, 1992.
6. Soybir G, Köksoy F, Yalçın O, Aker Y: Stres ülseri ve tedavi metodları. Sendrom 5:7-11, 1993.
7. Mackenzie SJ: Stres ulcer prophylaxis: Routine or targeted. Br J Int Care 8:1-4, 1993.
8. durham RM, Weigelt JD: Monitoring astric pH levels. Surg Gynecol obstet 169:14-16, 1989.
9. Straus RJ, Stein TA, Mandell C, Wise L: Cimetidine, carbenoxolon sodium, and antacids for the prevention of experimental stress ulcers. Arch Surg 113:858-862, 1978.
10. Brodie DA, Hanson HM: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. Gastroenterology 38:353-360, 1960.
11. Adams H: Adenosine 5'-Triphosphate determination with phosphoqlycerate kinase. In Methods of Enzymatic analysis. HU Bergmeyer (Ed) Academic Press, New York pp:539-543, 1963.
12. Cheung LY: Pathogenesis, prophylaxis, and treatment of stress gastritis. Am J Srg 156:437-440, 1988.
13. Tryba M: Sucralfate in the prevention of stress ulcers. Therapy Exp 33:1-8, 1991.
14. Çavuşoğlu Z, Dağoğlu T, Çevikbaş U, Bozfakioğlu Y, Akpınar E: Hipertonik (% 30) glukozun stres ülserasyonu profilaksisindeki yeri. Tıp Fak Mecm 53:33-40, 1990.
15. Kivilaakso E, Silen W: Pathogenesis of experimental gastric-mucosal injury. N Engl J Med 301:364-369, 1979.
16. Kitagawa H, Fujiwara M, Osumi Y: Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. Gastroenterology 72:298-302, 1979.
17. Menguy R, Masters YF: Influence of cold on stress ulceration and on gastric mukozal blood flow and energy metabolism. Ann Surg 194:2-34, 1981.
18. Zinner MJ, Rypins EB, Martin LR, Jonasson O, Hoover EL, Swabb EA, Fakouhi TD: Misoprostol: Another agent to prevent bleeding from stress gastritis? Gastroenterology 99:566-568, 1990.
19. Kawarda Y, Lambek J, Matsumoto T: Pathopysiology of stress ulcer and its prevention. Am J Surg 129:217-222, 1975.
20. Laudanno OM: Cytoprotective effect of S-Adenosylmethionine compared with that of misoprostol against ethanol, aspirin, and stress-induced gastric damage. Am J Med 83:43-47, 1987.
21. Tarnawski A: Prevention and treatment of gastrintestinal mucosal injury with cytoprotective agents. Med J Austr 142:513-516, 1985.
22. Bommeaer G, Guth PH: Protection by histamine receptor antagonists and prostaglandin against gastric mucosal barrier disruption in the rat. Gastroenterology 77:303-308, 1979.
23. Tarnawski A, Glick ME, Stachura J, Hollander D, Gergely H: Efficacy of sucralfate and cimetidine in protection of the human gastric mucosa against alcohol injury. Am J Med 83:31-37, 1987.
24. Borrero E, Morgalis IB, Bank S, Shulman N, Chardavoyne R: Antacid versus sucralfate in preventing acute gastrointestinal bleeding. Am J Surg 148:809-812, 1984.
25. Tryba M, Zenounou F, Torok M, Zenz M: Prevention of acute stress bleeding with sucralfate, antacids, or cimetidine. Am J Med 79:55-61, 1985.
26. Tryba M: Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated intensive care unit patients: Sucralfate versus antacids. Am J Med 83:117-124, 1987.
27. Konturek SJ, Kwiecien N, Obtulowicz W, Oleksy J: Gastroprotection by sucralfate against acetylsalicylic acid in humans. Role of endogenous prostoglandins. Scand J Gastroenterol 22:19-22, 1987.
28. Tarnawski A, Holander D, Gergely H: The mechanism of protective, therapeutic and prophylactic actions of sucralfate. Scand J Gastroenterol 22:7-13, 1987.