

Epidermal büyüme faktörünün mide mukozası lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi*

The role of epidermal growth factor on lipid peroxidation of gastric mucosa

Dr. K. Gonca AKBULUT¹, Dr. Bilge GÖNÜL¹, Dr. Ali TÜRKYILMAZ², Dr. Nevin ÇELEBİ²

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı¹ ve Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı², Ankara

ÖZET: Epidermal büyüme faktörünün (Epidermal Growth Factor, EGF) çeşitli ülserojenlere karşı mide mukozasını koruduğu bilinmektedir. Mide mukoza hasarında serbest oksijen radikalleri mediatör olarak rol oynamaktadır. Bu çalışmada EGF'nin mide mukozasında malondialdehid (MDA) ve glutatyon (GSH) düzeyleri üzerindeki etkisi araştırıldı.

Çalışmada, soğuk-immobilizasyon ile stres ülseri oluşturulan 50 ve sağlam 10 erişkin rat kullanıldı. Sağlam gruba stres uygulanmazken; stres uygulanan ratların birinci grubuna intragastrik EGF (30 µg/kg, 7 gün süreyle), ikinci gruba intragastrik Serum Fizyolojik (SF), üçüncü gruba intraperitoneal EGF (30 µg/kg, 7 gün süreyle), dördüncü gruba intraperitoneal SF verildi ve beşinci gruba ise tedavi verilmedi.

EGF gerek hem intraperitoneal (i.p) hem de intragastrik (i.g.) yolla verildiğinde, SF ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında ülser alanlarını anlamlı olarak azaltmıştır. Stres uygulanan ratlarda mide MDA düzeyleri sağlam gruptakine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, mide GSH düzeyleri açısından bir farklılık bulunmamıştır. Parenteral EGF uygulanan ratlarda mide MDA düzeyleri hem SF uygulanan ve hem de intragastrik EGF/SF uygulanan gruplardakine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). Intragastrik EGF verilen ratların mide mukozası MDA düzeyleri SF grubundakine göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.152$). Mide mukozası GSH düzeyleri açısından tedavi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak EGF'nin, özellikle parenteral yolla verildiğinde, mide mukozasında serbest radikal düzeylerini azaltmada daha etkili olduğu stres ülselerini önlemede de yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Epidermal büyüme faktörü, soğuk hareketsizlik stresi, rat, mide, MDA, GSH

SUMMARY: Epidermal growth factor (EGF) is known to be a protective factor for gastric mucosa against various ulcerogenic agents. Lipid peroxidation products may have a role in the pathogenesis of mucosal damage. In this study, we investigated the effects of EGF on ulcer healing and on malondialdehyde (MDA), a major lipid peroxidation product, and glutathione (GSH) levels of gastric mucosa in a cold immobilization stress model. Fifty female adult Wistar rats, exposed to cold and immobilization stress, and 10 non stress exposed rats were included in the study. The rats exposed to stress were divided into five groups: intragastric EGF (30 µg/kg/d, i.g., 7 days), intragastric normal saline (SF), intraperitoneal EGF (30 µg/kg/d, i.p., 7 days), intraperitoneal SF and no treatment. Both the i.p. EGF and i.g. EGF groups significantly decreased the ulcer area of gastric mucosa when compared to the control and SF groups. Gastric MDA levels were significantly higher in stress groups compared to the control group. However, gastric GSH levels were similar in all groups. Gastric MDA levels were found to be significantly lower in the i.p. EGF group compared to the i.p. SF, intragastric EGF and SF groups ($p<0.05$). The gastric MDA levels of the i.g. EGF group were found to be slightly lower than that of the i.g. SF, but this difference was not statistically significant ($p=0.152$). There was no significant difference in the gastric GSH levels of treatment groups exposed to stress.

It is concluded that EGF, especially intraperitoneal, may prevent stress ulcers by means of decreasing the levels of lipid peroxidation products of gastric mucosa.

Key words: Epidermal growth factor, cold immobilization stress, rat, lipid peroxidation, stomach, MDA, GSH

Gastrointestinal sistem epiteli hücre proliferasyonu, diferensiyasyonu ve maturasyonu ile sürekli bir yenilenme halindedir. Hızlı turnover mekanizması tam anlaşılmamakla birlikte, hormonlar ve büyüme faktörlerinin düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir (1).

Gastrointestinal mukozanın bütünlüğü, hasar

oluşturan asit ve pepsin ile kan akımı ve mukus-bikarbonat sekresyonu gibi koruyucu faktörler arasındaki dengeye bağlıdır (2).

Peptik ülser hastalığının etyopatogenezinde, başlıca artmış mide motilitesi, artmış vagal aktivite, mast hücre degranülasyonu, azalmış mide mukoza kan akımı, azalmış prostaglandin

Tablo 1. Deneyde oluşturulan çalışma grupları

Kod	Veriliş yolu, uygulama
i.p. EGF	İntraperitoneal EGF (serum fizyolojikte)
i.p. SF	İntraperitoneal serum fizyolojik
i.g. EGF	İntragastrik EGF (serum fizyolojikte)
i.g. SF	İntragastrik serum fizyolojik
CRS+ 7 gün tedavisiz	Cold restraint stress uygulandı ama tedavi verilmedi
Sağlam	Stres uygulanmadı ve tedavi verilmedi

seviyesi ve oksijen serbest radikalleri ve lipid peroksidasyon ürünleri rol oynar (2-3).

Lipid peroksidasyon ürünleri, iskemi-reperfüzyon, soğuk immobilizasyon, etanol ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara bağlı gelişen mide mukoza hasarında rol oynadıkları bilinmekle birlikte mide mukozasında hasar oluşturma mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (4-7).

Hareketsizlik ve soğukta (+4°C) tutma, suya daldırma (Water Immersion Restraint, WIR) midede stres oluşturmak amacıyla yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. WIR stresinde mukoza hasarında lipid peroksidasyonu önemli rol oynar. Stres öncesi süperoksit dismutaz (SOD) ya da katalaz (CAT) verilmesi strese bağlı mide mukoza hasarını önler. Süperoksid radikali (O_2) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), WIR stresinde mide mukozasındaki lipid peroksidasyon için potansiyel nedenlerdir (6). Glutasyon (GSH) mide bez hücrelerinde gastrointestinal sistemin diğer bölgelerine yada diğer organlara nazaran daha yüksek oranda bulunur. Yüksek konsantrasyondaki GSH'un mukoza direncinin sürdürülmesine yardım ettiği düşünülmektedir (8). Strese bağlı mide ülserlerinde hemen stres sonrasında doku GSH düzeyleri genellikle düşük bulunmuştur (9).

Stres lezyonlarında, genellikle asit ve pepsin sekresyonunda artış, mukozal kan akımı ve PG yapımında azalma izlenirken adrenerjik stimülasyona bağlı olarak epidermal büyüme faktörü (EGF) salınımında artma olduğu gösterilmiştir (2).

EGF, başlıca tükrük bezinde yapılır, mide asit sekresyonunu inhibe eder, mukoza hücrelerinin

proliferasyonunu stimule eder, çeşitli ülserojenlere karşı mukozayı korur fakat stres ülseri patogeneziindeki etki mekanizması ve midede lipid peroksidasyonu üzerindeki rolü bilinmemektedir (9).

Bu çalışmada, EGF'nin değişik yollardan uygulanmasının, soğuk-immobilizasyon stresi oluşturulan sıçanlarda mide mukozasında ülser iyileşmesinin yanı sıra bir lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehid (MDA) ve antioksidan olarak fonksiyon gören glutasyon (GSH) düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 180-220 gram arasında değişen erişkin Wistar albino dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar her birinde 10 adet bulunmak üzere 2 deney ve 4 kontrol grubuna ayrıldı. Soğuk-immobilizasyon stresi, bir gece açlığı takiben, fiziksel olarak hareketsizlik ile birlikte +4 °C'lık soğuk bir ortamda tutulma şeklinde uygulandı (10-12).

Bir gece aç bırakılan hayvanlara yem verilmeyerek su serbest bırakıldı. Denekler, içinde hareket edemeyecekleri şekilde yapılmış özel kafeslere yerleştirilerek 3 (üç) saat süre ile +4 °C'de tutuldu. Sonra deney gruplarından birincisinde, EGF, (30 µg/kg) intraperitoneal yolla serum fizyolojikte (i.p. EGF) ve ikincisinde ise intragastrik yolla (i.g. EGF) (30 (µg/kg/gün) günde 1 kez 7 gün süre ile verildi (13). Kontrol gruplarını ise taşıyıcı çözeltileri (Serum Fizyolojik; SF) eşit miktarlarda i.p., i.g. yollarla ve aynı sürelerle uygulanan ratlar ile tedavi verilmeyen ratlar oluşturdu. Ayrıca stres oluşturulmayan ratlar da sağlam olarak alındı. Deney ve kontrol grupları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yedi günlük uygulamayı takiben anestezi altında (30 mg/kg nembital i.p.) denekler açılarak mideleri çıkarıldı, büyük kurvatürden boyunca mide açılarak 5 adet peteşi 1 mm² olacak şekilde ülser alanları hesaplandı ve daha sonra dokunun homojenizasyonunu takiben lipid peroksidasyon göstergesi olarak TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) ve fizyolojik bir antioksidan olan GSH düzeyleri ölçüldü. Lipid peroksidasyon derecesi, tiyobarbitürik asit reaktif maddesinin ölçümü ile yapıldı ve $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı kullanılarak malondialdehid (MDA) eşdeğeri olarak ifade edildi (14). GSH ölçümü için modifiye Ellman yöntemi kullanıldı (15).

Tablo 2. Sağlam rat grubu ve stres uygulanan ratlarda tedavi gruplarına göre mide malondialdehid (MDA) ve glutatyon (GSH) düzeyleri $\pm$ ortalama (standart hata)

	MDA (nmol/g.doku)	GSH	Ülser alanı (mm ²)
Sağlam (n: 10)	103.3 $\pm$ 16.3	4.3 $\pm$ 0.2	0
Stres			
Tedavisiz (n: 10)	192.7 $\pm$ 9.2 ^{a,b}	5.6 $\pm$ 0.5 ^{c,d}	11.0 $\pm$ 1.3 ^{e,f}
Intragastrik			
EGF (n: 10)	171.3 $\pm$ 12.1 ^a	5.5 $\pm$ 0.6 ^c	6.5 $\pm$ 1.4 ^e
SF (n: 10)	184.8 $\pm$ 19.4	4.6 $\pm$ 0.4	13.6 $\pm$ 1.3
p	0.752	0.282	0.004
Intraperitoneal			
EGF (n: 10)	122.0 $\pm$ 11.0 ^b	4.9 $\pm$ 0.5 ^d	4.5 $\pm$ 0.9 ^f
SF (n: 10)	152.6 $\pm$ 10.9	3.8 $\pm$ 0.5	9.7 $\pm$ 1.8
p	0.05	0.430	0.031

a: p=0.505, b: p=0.0006, c: p=0.710, d: p=0.417, e: p=0.028, f: p=0.002

Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak belirtildi ve istatistiksel değerlendirmeler "SPSS for Windows 6. 0" paket programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

BULGULAR

Tüm gruplardaki ülser alanları ve ölçülen mide MDA düzeyleri (nmol/g.doku) ve GSH düzeyleri (μ mol/g.doku) Tablo 2'de sunulmuştur.

Mide mukozasındaki iyileşme ülser alanlarına göre değerlendirildiğinde; 7 günlük tedavi sonunda, gruplarda izlenen ülser alanları i.p. SF: 9.7 $\pm$ 1.8mm², i.p. EGF: 4.5 $\pm$ 0.9mm², i.g. SF: 13.6 $\pm$ 1.3mm², i.g. EGF: 6.5 $\pm$ 1.4mm², CRS: 11.0 $\pm$ 1.3mm², ve sağlam grupta: 0 mm² olarak saptanmıştır. Ülser alanları i.p. EGF verilen grupta hem tedavisiz gruptakinden ve hem de i.p. SF verilen gruptakinden anlamlı olarak daha az olduğu bulundu (sırasıyla, p=0.002 ve P=0.031). Intragastrik EGF verilen grupta da ülser alanları hem tedavisiz gruba ve hem de i.g. SF verilen gruptakine göre anlamlı olarak daha düşük idi (sırasıyla, p=0.028 ve p=0.004). Tedavisiz grup ile i.p. veya i.g. SF verilen gruplara arasında ülser alanları yönünden anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=1.0, p=0.189). Farklı yollardan EGF verilen (i.p vs. i.g) gruplarda da ülser alanları açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.236).

Mide MDA düzeyleri stres uygulanan rat gruplarında stres uygulanmayan (sağlam) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0.05). Buna karşılık, mide GSH düzeyleri

açısından anlamlı bir fark izlenmedi (p>0.05). Parenteral EGF (i.p. EGF) uygulanan ratlarda mide mukozası MDA düzeyleri (122.0 $\pm$ 11.0 nmol/g.doku), hem kontrol i.p. SF (152.59 $\pm$ 10.95 nmol/g.doku) grubundakine göre (p=0.05) ve hem de intragastrik EGF grubundakine göre (171.3 $\pm$ 12.1 nmol/g.doku) daha düşük (p=0.012) bulundu. Yine i.p. EGF grubundaki mide MDA düzeyleri tedavi verilmeyen stres grubundakine göre (192.7 $\pm$ 9.2 nmol/g.doku) daha düşük bulundu (p=0.0006) (Tablo 2). Intragastrik EGF verilen ratların mide mukozası MDA düzeyleri kendi kontrol grubundakine göre (i.g. SF) daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.752). Parenteral EGF uygulanan ratlarda mide mukozasında GSH düzeyi (4.9 $\pm$ 0.5 μ mol/g.doku) kontrol i.p. SF grubu ile (3.8 $\pm$ 0.5 μ mol/g.doku) gerek i.g. EGF uygulanan grup (5.5 $\pm$ 0.6 μ mol/g.doku) gerekse sağlam grup (4.3 $\pm$ 0.2 μ mol/g.doku) ve CRS+7 gün tedavisiz grupla (5.6 $\pm$ 0.5 μ mol/g.doku) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farksızdı (sırasıyla p=0.430, p=0.470 ve p=0.370). Glutatyon düzeyleri intragastrik SF uygulanan grup (4.6 $\pm$ 0.4 μ mol/g.doku), i.p. SF grubu (3.8 $\pm$ 0.5 μ mol/g.doku) ve sağlam ratlarda (4.3 $\pm$ 0.2 μ mol/g.doku) ve CRS+7gün tedavisiz gruplarda (5.6 $\pm$ 0.5 μ mol/g.doku) istatistiksel olarak farksızdı (sırasıyla p=0.290, p=1.00, p=0.290).

TARTIŞMA

Strese bağlı mide mukoza hasarı klinikte sık karşılaşılan bir durumdur. Stres ülserlerinin

gelişim mekanizmaları birçok deneysel modelde çalışılmıştır. WIR stresi ile mide mukoza lezyonları oluşturulması en sık başvurulmuş modellerden biridir (2, 4, 9).

WIR stresinde, stresin başlangıcından itibaren midede mukoza kan akımı hızla azalır. Hipoksi sonucu ATP'nin indirgenerek ksantin ve hipoksantin oluşturmaları ve proteolitik aktivite ile SH grupları okside olması sonucu ksantin oksidaz meydana gelir ve iskemi-repüfüzyon hasarında izlenen serbest oksijen radikallerinin oluşmasında rol oynar. Oluşan serbest radikaller ve özellikle O mukoza geçirgenliğini ve stres sonucu oluşan mukoza hasarını artırır (6). Nishida ve ark. WIR stresi uyguladıkları ratlarda 1, 3, 6 saat sonrası zamana bağlı olarak lipid peroksidasyon düzeyinin arttığını ve nonprotein sülfidril düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (6). Bu çalışmada lezyon indeksi de lipid peroksidasyonuna paralel artış göstermiştir. Yine Alican ve ark. CRS uygulanan ratlarda mide dokusunda lipid peroksidasyon artışını göstermişlerdir (7). Klasik bilgilere göre 48. saatte akut stres ülserlerinde iyileşme beklenirken; özellikle 72. saatte izlenen lipid peroksidasyon artışı açıklanamamıştır. Çalışmamızda stres oluşturulan rat gruplarında mide mukozası MDA düzeylerini stresten 7 gün sonra bile, stres oluşturulmayan (sağlam) gruptakine göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda genellikle stresin erken dönemlerinde mide mukozasında serbest radikaller ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artışlar olduğu bildirilmiştir. Bu yanıtın mide mukozası iskemisine refleks olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda stresten 7 gün sonra bile mide mukozasında ülser alanları saptadık. Gruplarda izlenen MDA düzeyleri ülser alanları ile paralellik gösteriyordu.

Yedi günlük EGF tedavisi uygulaması gelecekte insanlarda da uygulanabilir olması ve tam iyileşme olması amacıyla seçilmiştir.

Ekzojen EGF'nin değişik yollardan verilmesinin mide mukoza lezyonlarını önleme veya azaltmada farklı etkilere sahip olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Itoh ve ark. oral verilen EGF'nin mide mukozasında koruyucu iken, intragastrik bolus tarzda verilmesinin daha az etkili olduğunu göstermişlerdir. Çünkü EGF bu şekilde hızla mide lümeninden eksekresyona uğramaktadır (16). İntravenöz verilen EGF barsakta trofik etkili olduğu fakat intragastrik yolla uygulanan

EGF'nin böyle bir etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir (17). Ancak önceki çalışmalarda EGF'nin serbest radikaller veya lipid peroksidasyon ürünleri üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Bu çalışmada, öncekilerden farklı olarak, EGF'nin stres ülserlerinin iyileşme döneminde mide mukozasındaki MDA ve GSH düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırdık. Gerek i.p. gerek i.g. yolla EGF verilen ratlarda ülser indeksi tedavisiz gruptakilere ve SF verilen gruptakilere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Oral yoldan verilen EGF'nin genellikle stres ülserini iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda i.g. yolla verilen EGF'de ülser alanlarında azalma olmakla birlikte i.p. yolla EGF verilenlerden bir miktar daha yüksek idi. Bu grupta ayrıca mide MDA düzeylerinin tedavisiz gruplardan farklı olmaması intragastrik uygulamanın yarattığı stresle açıklanabilir. İntragastrik yolla EGF verilen grupta mide MDA ve GSH düzeylerinde SF verilenlere göre farklılık göstermezken intraperitoneal EGF verilen ratlarda hem i.p. SF ve hem de intragastrik EGF/SF uygulananlardakine göre mide MDA düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Yine bu grupta izlenen mide MDA düzeyleri stres uygulanmayan sağlam gruptakinden farksız olduğu görüldü.

Son çalışmalar sülfidril bileşiklerinin mide mukoza bütünlüğün sürdürülmesinde önemli olduğunu göstermiştir. Glutasyon konsantrasyonu glandular mide dokusunda gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine ve diğer organlara göre daha yüksektir. Çünkü mide mukozası devamlı ülserojenik asit ve pepsine maruz kalır. Yüksek konsantrasyondaki GSH mide mukozasında mukoza direncinin sürdürülmesine katkıda bulunur. İn vivo olarak, etanole bağlı mukoza hasarında GSH'un mukoza direncinde rolü oynadığı gözlenmiştir. Proteinlerin en önemli sülfidril kaynağı olan GSH düzeyinin strese bağlı mide ülserlerinde anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (5). Fakat, çalışmamızda mide GSH düzeyleri açısından stres uygulanan rat grupları ile sağlam grup arasında anlamlı bir fark bulamadık. Ayrıca, EGF uygulamalarının da mide GSH düzeylerinde anlamlı değişime neden olmadığı bulundu. Önceki stres ülseri çalışmalarında GSH düzeylerinin azalmış olması GSH'nun akut dönemde (genellikle 1. gün) ölçülmüş olması ile açıklanabilir (8). Bu çalışmada stres uygulamasından 7 gün sonra ölçülmüş olması nedeniyle muhtemelen akut dönemde GSH

düzeylerinde azalma izlenmemiştir. Ayrıca bazı araştırmacılar ülserde GSH düzeyleri konusunda farklı sonuçlar bildirmiştir (18, 19). Ancak, bu konuda kesin bir karara varabilmek için stres sonrası mide GSH düzeylerinin restorasyonu ile ilgili olarak değişik zamanlarda GSH ölçümüne

dayanan modeller oluşturulması gerekmektedir.

Sonuç olarak EGF'nin, "solüsyon formunun" oral yoldan verilmesinden ziyade parenteral yolla verildiğinde, mide mukozasında serbest radikal düzeylerini azaltarak stres ülserlerini önlemede etkili olabileceği kanaatine varılmıştır.

Teşekkür,

Çalışmaya ve makalenin hazırlanmasına olan katkılarından dolayı Dr. Hakan Akbulut ve Dr. Birsan Kaplan'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Drovak B, Holubec H, Bouton AVL et al. Epidermal growth factor and transforming growth factor- α mRNA in rat small intestine: in situ hybridization study. *FEBS Letters* 1994; 352: 291-5.
2. Brzozowski T, Konturek SJ, Majka J et al. Epidermal growth factor, polyamines, and prostaglandins in healing of stress-induced gastric lesions in rats. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 276-83.
3. Mutoh H, Ota S, Hiraishi H, et al. Reduced glutathione protects cultured gastric mucosal cells from suckling rats against acid. *Am J Physiol* 1991; 261: G65-G70.
4. Moghadasian MH, Godin DV. Ethanol-induced gastrointestinal damage influence of endogenous antioxidant components and gender. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 791-7.
5. Coşkun T, Alican İ, Yeğen BÇ et al. Cyclosporin A reduces the severity of cold-restraint-induced gastric lesions: role of leukocytes. *Digestion* 1995; 56: 214-9.
6. Nishida K, Ohta Y, Kobayashi T, Ishiguro I. Involvement of the Xanthine-Xanthine oxidase system and neutrophils in the development of acute gastric mucosal lesions in rats with water immersion restraint stress. *Digestion* 1997; 58: 340-51.
7. Alican İ, Toker F, Arbak S et al. Gastric lipid peroxidation, glutathione and calcium channel blockers in the stress-induced ulcer model in rats. *Pharmacol Res*, 1994; 30: 2123-35.
8. Szabo S, Trier JS, Frenkel PW. Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. *Science* 1981; 214: 200-2.
9. Konturek P, Brzozowski T, Konturek SJ, Dembinski A. Role of epidermal growth factor, prostaglandin, and sulfhydryls in stress-induced gastric lesions. *Gastroenterology* 1990; 99: 1607-15.
10. Bassó N, Materia A, Forlini A, Jaffe BM. Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stress ulcer. *Surgery* 1983;94:104-8.
11. Arıcıoğlu A, Öz E, Erbaş D, Gökçora N. Effects of EGF and allopurinol on prostaglandin and lipid peroxidation levels in mucosa of stomach in restraint cold stress. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 54: 285-8.
12. Alican İ, Toker F, Arbak S et al. Gastric lipid peroxidation, glutathione and calcium channel blockers in the stress-induced ulcer model in rats. *Pharmacol Res* 1994; 30 : 123-35.
13. Konturek SJ, Dembinski A, Warzecha Z et al. Role of epidermal growth factor in healing of chronic gastroduodenal ulcers in rats. *Gastroenterology* 1988; 94: 1300-7.
14. Casini A, Ferrali M, Pompella A et al. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene intoxicated mice. *Am J Pathol* 1986; 123: 520-31.
15. Aykaç G, Uysal M, Yalçın AS et al. The effects of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology* 1985; 36: 71-6.
16. Itoh M, Imai S, Joh T et al. *J Clin Gastroenterol*, 1992; 14 Suppl 1; S 127-30.
17. Hui WM, Chen BW, Kung AWC et al. Effect of epidermal growth factor on gastric blood flow in rats: Possible role in mucosal protection. *Gastroenterology* 1993;104: 1605-10.
18. Lu Sc, Kuhlenkamp J, Robert A, Kaplowitz N. Role of glutathione status in protection against ethanol-induced gastric lesions. *Pharmacology* 1989; 38: 57-60.
19. Ghanayem BI, Ahmet AE, Boor PJ. Acetyl salicylic acid-induced gastric mucosal lesions: No role of gastric glutathione. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1984; 45: 153-6.