

# Alkalen Reflü Gastritise Misoprostol'ün Etkisi

## THE EFFECTS OF MISOPROSTOL TO THE ALKALINE REFLUX GASTRITIS

Dr.Ayhan ÇEVİK, Dr.Taner PEHLİVAN, Dr.Tayfun YÜCEL,  
Dr.Sibel ŞENSU\*, Dr.Necmi KURT, Dr.Mustafa GÜLMEN

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Genel Cerrahi Kliniği, (\*)Patoloji Kliniği, İSTANBUL

### ÖZET

**Amaç:** Deneysel olarak gastroduodenostomi yapılarak Alkalen Reflü Gastrit (ARG) oluşturulan Wistar tipi 200 gr'lık sıçanlarda misoprostol'ün profilaktik ve terapötik etkinliği araştırıldı.

**Durum Değerlendirmesi:** Alkalen Reflü Gastrit mide cerrahisini takiben ciddi problemler oluşturabilir. Bu hastalığın profilaktik ve terapötik tedavisi yönünde çalışmalar sürmektedir.

**Yöntem:** Her birinde 20'şer sıçan bulunan 3 grup oluşturuldu. Tüm sıçanlara gastroduodenostomi uygulandı. Grup 1'e herhangi bir ilaç verilmedi. Grup 2'ye cerrahi girişimi takiben 1. günden başlanarak (profilaktik tedavi), Grup 3'e de 14 hafta sonra, ARG'in histopatolojik olarak saptanmasını takiben (terapötik tedavi) misoprostol oral yoldan verildi. Grup 1 ve 2, 14 hafta, Grup 3 ise 28 hafta sonunda sakrifiye edilerek mideleri, distal özofagus ve proksimal jejunum'u içerecek şekilde çıkarıldı. Mide piyesleri histopatolojik olarak ışık mikroskobunda incelendi.

**Çıkarımlar:** Histopatolojik incelemede Grup 1'de ARG gelişme oranı %94.1, intestinal metaplazi %58.8, displazi %35.2 olarak saptandı. Grup 2'de ARG gelişme oranı %22.2 idi, intestinal metaplazi ve displazi görülmedi. Grup 3'de ise 28 hafta sonunda ARG gelişme oranı %27.7, intestinal metaplazi %5.5 olarak saptandı, bu grupta displazi gelişimi yoktu. Grup 1 ile 2 ve Grup 1 ile 3, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında;  $X^2$  testinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi. Grup 1-2 arasındaki  $p < 0.001$ ,  $X^2 = 16.493$ , Grup 1-3 arasındaki  $p < 0.001$ ,  $X^2 = 15.070$  idi

**Sonuç:** Bu veriler, misoprostol'ün profilaktik kullanımının ARG ve komplikasyonlarının gelişimini azalttığını, terapötik kullanımında ise ARG'nin histolojik bulgularını geriletmediğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Alkalen reflü gastrit, misoprostol

### SUMMARY

In this experimental study, prophylactic and therapeutic effect of misoprostol has been shown histologically on 200gr. weighted Wistar type rats which became ARG (Alkaline Reflux Gastritis) by gastroduodenostomy. Rats were divided into three groups with 20 rats in each and gastroduodenostomy was done on all rats. In Group 1 no medication was given, in Group 2 prophylactic misoprostol was given and 14 weeks later in 20 rats (Group 3) with ARG which were assessed histopathologically, therapeutic treatment was started orally with misoprostol.

In Group 1 and 2 in 14 weeks, in Group 3, 28 weeks later all rats were sacrificed and stomach, distal esophagus and proximal jejunum were resected. Specimens were examined histopathologically with light microscope.

In Group 1; ARG, intestinal metaplasia and dysplasia ratio were 94.1%, 58.5%, 35.2% respectively. In Group 2, ARG incidence was 22.2% and no intestinal metaplasia or dysplasia developed. At the end of the 28th week in Group 3, ARG and intestinal metaplasia ratio were 27.7% and 5.5% respectively and no dysplasia was seen.  $X^2$  test was used in statistical studies between Group 1 and 2 ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 16.493$ ), Group 1 and 3 ( $p < 0.001$ ,  $X^2 = 15.070$ ).



As a result, ARG development and its complications were diminished by using prophylactic misoprostol orally and if it used therapeutically, histopathological findings of ARG will be decreased.

**Keywords:** Alkaline reflux gastritis, misoprostol

Pilorsfinkterine zarar veren, ortadan kaldıran ya da devre dışı bırakan ameliyatlardan sonra %5-15 oranında Alkalen Reflü Gastrit (ARG) gelişir (1). Epigastrik ağrı ve yanma, bulantı, kusma başlıca semptomlarıdır. ARG'in en önemli komplikasyonunun midede karsinom gelişimi olduğu bilinmektedir (2,3,4). ARG'li olgularda histopatolojik olarak saptanabilen intestinal metaplazi ve displazinin gastrik karsinogenezin öncüsü olabileceği öne sürülmüştür (5).

Gastroduodenal mukozalarda yoğun olarak bulunan endojen prostaglandinler, midede mukus ve bikarbonat salgısını arttırıp, asit sekresyonunu azaltarak, mukozanın koruyucu mekanizmalarına katkıda bulunurlar. Bu sitoprotektif etkinin mukoza kan akımını arttırmasına da bağlı olabileceği düşünülmektedir (6). Mide ile ilgili birçok fizyopatolojik süreçte (peptik ulkus, gastritis, ARG gibi) endojen prostaglandin seviyelerinde değişme olabileceği öne sürülmüştür (7,8). Code ve arkadaşları köpeklerin mide mukozasına kronik safra temasının zararlı etkilerini ortaya koymuşlardır (7). Robert bu olgularda sitoproteksiyonun endojen prostaglandin sekresyonunu ile sağlanabileceğini bildirmiştir (9).

Bugün için elimizde endojen prostaglandin seviyesini ölçebilecek bir yöntem olmadığı bilinmektedir. Ancak midedeki endojen prostaglandin seviyesini arttırmanın mide mukozasına koruyucu etki yapıp yapmayacağı araştırılmaktadır (10). Bu yollardan biri de ağızdan sentetik prostaglandin analogları vermek ve sonuçlarını değerlendirmektir.

Bu çalışmadaki amacımız, sıçanlarda deneysel olarak ARG oluşturup bunu histopatolojik olarak teyit ettikten sonra, deneklere oral yolla verilen misoprostol'un (sentetik prostaglandin analogu) profilaktik ve terapötik etkinliğini yine histopatolojik olarak ortaya koyabilmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 1996'da projemizin onayını takiben Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde (DETAM) başladık. Çalışmada toplam 60 adet, ortalama 200 gr. ağırlığında Wistar tipi dişi sıçan

kullanıldı. 20'şer sıçandan oluşan üç grup oluşturuldu:

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Profilaktik misoprostol uygulama grubu

Grup 3: Terapötik misoprostol uygulama grubu

Tüm sıçanlara eter anestezisi altında, steril koşullarda laparotomi yapılarak, duodenum 3-4.kıtası ile distal mide ön yüzü arasında latero-lateral olarak 5/0 atravmatik ipek ile tek kat üzerinden gastroduodenostomi gerçekleştirildi. Tüm sıçanlara ameliyat bitiminde batin kapatılmadan önce periton içine 5ml %0.9 NaCl solüsyonu verildi. Postoperatif 1.günde oral beslenmeye geçildi.

Grup 1'deki sıçanlara herhangi bir ilaç verilmedi. Grup 2'deki sıçanlara postop 1.gün, Grup 3'deki sıçanlara postoperatif 14.hafta 50µgr/kg dozunda misoprostol (prostaglandin E<sub>1</sub>) oral yoldan başlandı. 14 haftalık sürenin ARG gelişmesi için uygun bir süre olduğu literatür bilgisi ile ortaya konuldu ve Grup 1'deki sıçanlara histopatolojik olarak da doğrulandı (Resim 3).

Misoprostol sıçanların sularına katılarak verildi. 200 gr'lık bir sıçanın günlük su gereksinimi 20 ml olarak hesaplandı. 50 µgr/kg'dan her bir sıçanın günlük misoprostol dozu 10µgr olarak belirlendi. İçme suları 20 ml'de 10 µgr misoprostol içecek şekilde konsantre edildi. Yani her 1000 ml suya 500µgr toz haline getirilmiş misoprostol ilave edilerek çözünmesi sağlandı. Spektrofotometrik olarak misoprostol'un içme sularında çözündüğü DETAM farmakoloji laboratuvarlarında ortaya konuldu (prot:96-23). Hayvanlar tek tek özel kafeslerine konularak günlük ortalama 20 ml su verildi ve tümünü içtikleri gözlemlendi.

Grup 2 ve 3'deki hayvanlar 14'er hafta misoprostol kullandılar. Grup 1 ve 2, 14.hafta sonunda, Grup 3 ise 28.hafta sonunda sakrifiye edildi. Tüm sıçanların mideleri, distal özofagus ve anastomoz hattının distalindeki jejunum segmentini de içecek şekilde çıkartıldı. Materyallerden midenin tümü, anastomoz hattı ve özofagusu içeren çok sayıda kesitler alınarak ışık mikroskopunda incelendi ve sonuçlar histopatolojik olarak aynı kişi tarafından değerlendirildi. Gruplar



**TABLO 1: GRUPLARDA GASTRİTİS İLE İLGİLİ HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLERİN TOPLUCA DEĞERLENDİRİLMESİ**

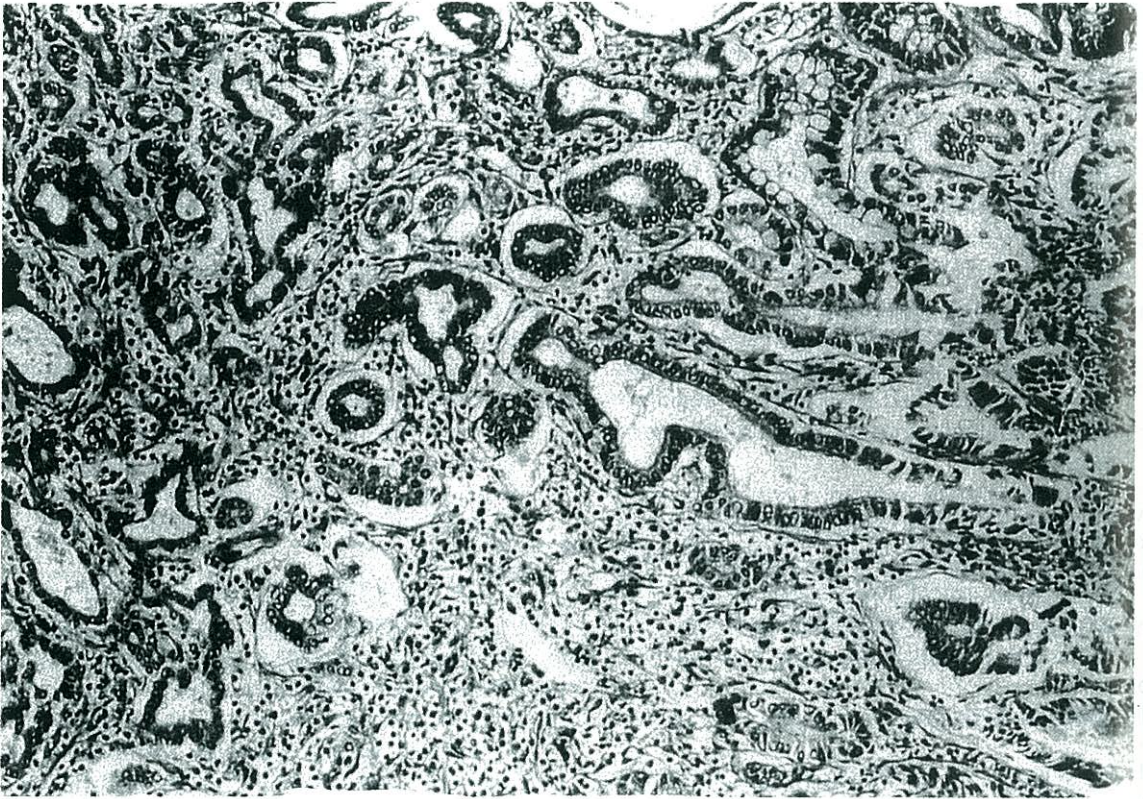
	Kas hipertrofisi, fibrozis, atrofi, yabancı cisim reaksiyonu	Submukoza lenfosit infiltrasyonu, glandlarda dilatasyon-distorsiyon, atrofi ve fibrozis	İntestinal metaplazi	Displazi
GRUP 1	17(%100)	16(%94.1)	10(%58.8)	6(%35.2)
GRUP 2	16(%88.8)	4(%22.2)	-	-
GRUP 3	17(%94.4)	5(%27.7)	1(%5.5)	-

arasındaki istatistiksel anlamlılık  $X^2$  testi ile mikrostata paket programında incelendi.

### SONUÇLAR

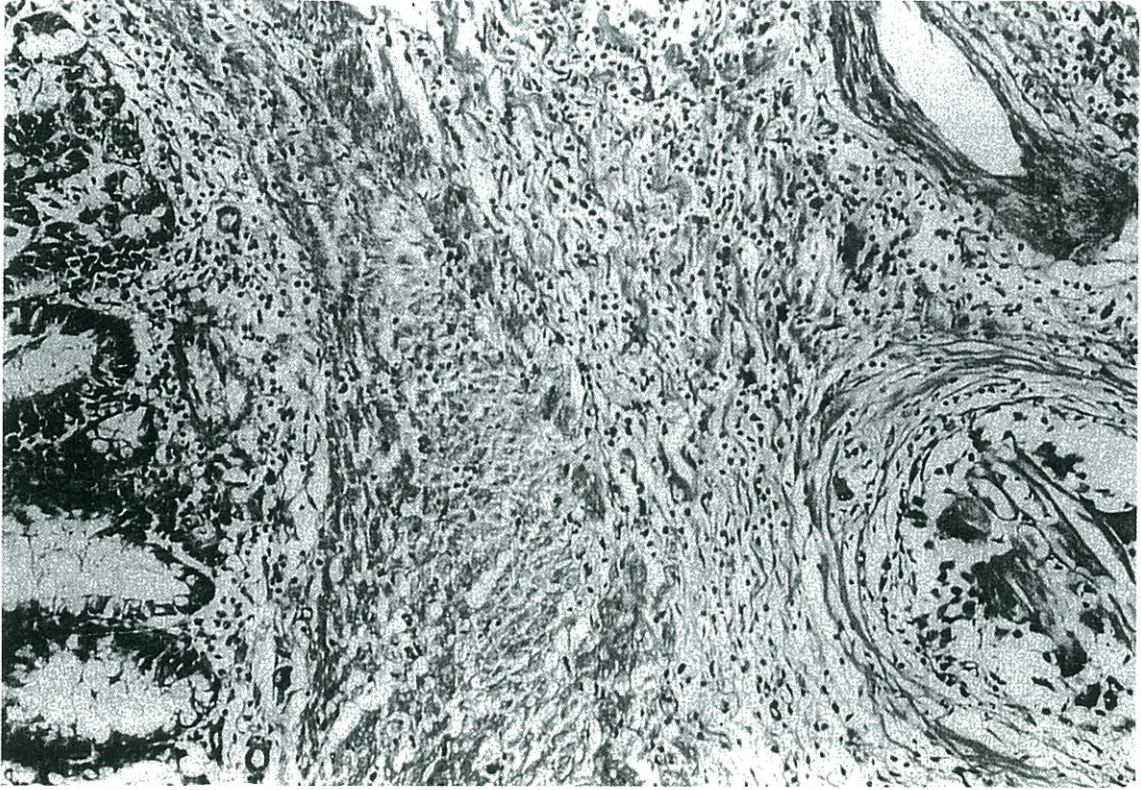
Grup 1'de 3, Grup 2'de 2 ve Grup 3'de 2 olmak üzere toplam 7 denek erken dönemde öldüler. Bunların otopsilerinde üçünde yaygın peritonit bulguları, ikisinde batında kanama saptandı. Grup 1 ve Grup 2'den birer sıçanın otopsisinde ise patolojik bulgu gözlenmedi. Ölen deneklerin tümü çalışma dışı bırakıldı.

Sakrifiye edilen sıçanların midelerinden yapılan kesitlerin histolojik incelemesi Tablo 1'de topluca gösterilmiştir. Grup 1'de 14. hafta sakrifiye edilen 17 sıçanın 16'sında (%94.1) midede yaygın kronik enflamasyon bulguları mevcuttu (pangastritis). Submukozada yaygın lenfosit infiltrasyonu, glandlarda dilatasyon-distorsiyon, yer yer testere dişi ve tırbüşon görünümünde glandlar, atrofi, fibrozis ve hücre rejenerasyonuna bağlı hiperkromazi gözlemlendi (Resim 1). Bunların 10'unda (%58.5) intestinal metaplazi ve 6'sında (%35.2) orta derecede displazi bulguları mevcut-



**Resim 1:** ARC'de submukozada lenfosit infiltrasyonu, glandlarda dilatasyon-distorsiyon, atrofi, fibrozis ve intestinal metaplazi bulguları (HE x 20)





**Resim 2:** Anastomoz hattında kas hipertrofisi, mukoza atrofisi, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu (HE x 20)

tu. Grup 1'deki bir sıçanın mide mukozası normale oldukça yakın görünümdeydi. Submukoza da minimal lenfosit infiltrasyonu dışında patoloji yoktu. Onyedici sıçanın tümünde anastomoz hattında kas hipertrofisi, mukoza atrofisi, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu bulguları mevcuttu (Resiml 2).

Grup 2'deki 14.hafta sakrifiye edilen 18 sıçandan 14'ünde (%77.7) midenin histopatolojik kesitleri normale yakın görünümdeydi (Resim 3). Bu deneklerin 12'sinde anastomoz hattında kas hipertrofisi, mukoza atrofisi, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu bulguları mevcuttu. İki denekte anastomoz hattı normal görünümündeydi. Bu grupta sadece 4 sıçanda (%22.2) mukozal ve submukozal gastritis bulguları saptandı. Grup 2'deki sıçanlarda intestinal metaplazi ve displazi gözlenmedi. Onaltı denekte (%88.8) anastomoz hattında patolojik değişimler mevcuttu. Diğer 2(%11.1) sıçanda ise anastomoz hattına yakın distal mide kısmında submukozada lenfosit infiltrasyonu ile seyreden minimal kronik enflamasyon bulguları vardı.

Grup 3'de 28.hafta sakrifiye edilen 18 sıçandan 13'ünün (%72.2) mide mukozası normale

oldukça yakın görünümdeydi (Resim 3). Bunların 12'sinde anastomoz hattında kas hipertrofisi, fibrozis, mukoza atrofisi ve yabancı cisim reaksiyon bulguları mevcuttu. Bir sıçanın anastomoz hattı ise normaldi. Beş (%27.7) sıçanda ise distal mideyi tutan mukozal ve submukozal enflamasyon bulguları gözlemlendi. Birinde bu enflamasyon tüm mideyi tutmuştu ve mukozada intestinal metaplazi de mevcuttu (Şekil 4).

Gruplar arasındaki istatistik anlamlılık değerlendirildiğinde; Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Grup 1 (16/17) ve Grup 2 (4/16) için  $X^2$  değeri 16.493 ( $p < 0.001$ ), Grup 1 (16/17) ve Grup 3 (5/17) için  $X^2$  değeri 15.070 ( $p < 0.001$ ) olarak bulundu.

## TARTIŞMA

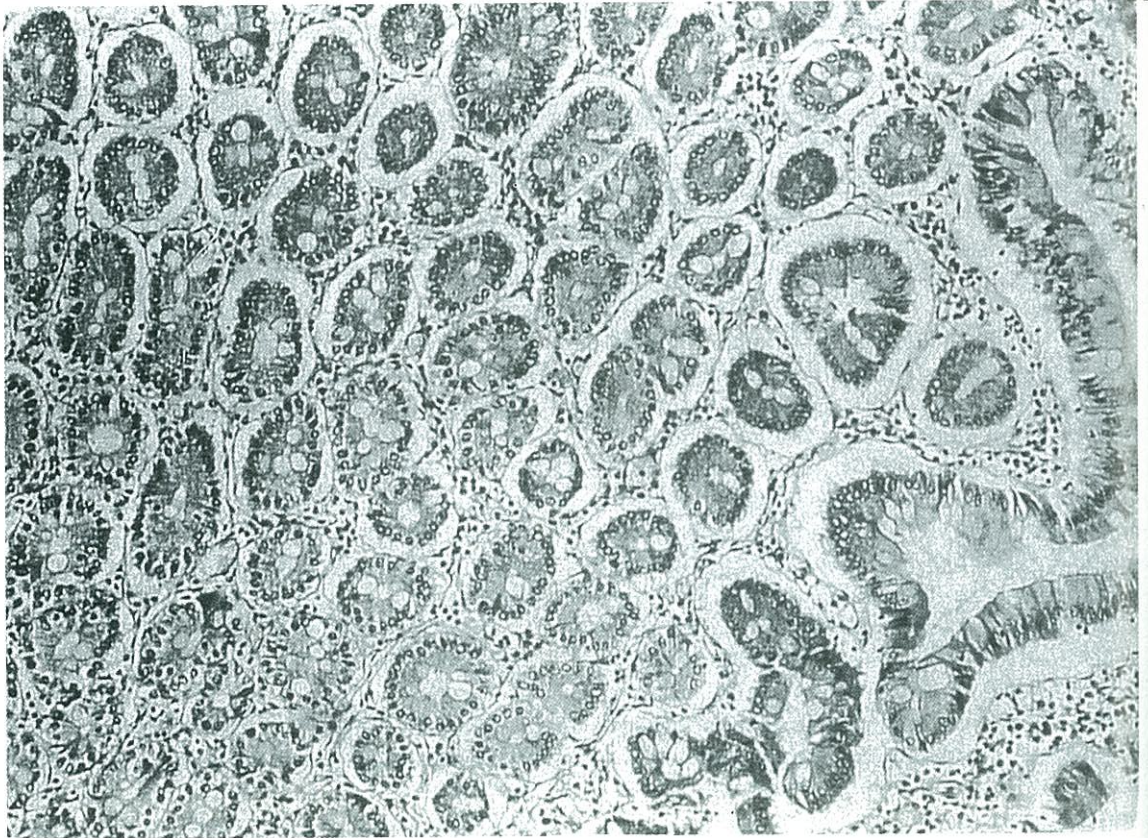
ARG'nin özellikle mideye yönelik cerrahi sonrasında ortaya çıkan bir komplikasyon olduğu bilinmektedir (1,4). Tıbbi tedavisinde karşılaşılan zorluklar, bazen ikincil cerrahi müdahale gerektirmesi ve uzun dönemde midede malign dejenerasyona yol açabilmesi önemini daha da



arttırmaktadır. ARG'in fizyopatogenezinin anlaşılması, profilaktik veya terapötik tedavisi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu konudaki deneysel çalışmalarda çeşitli ARG modelleri geliştirilmiştir. Bu amaçla pilorun mekanik dilatasyonu, piloromiyotomi, gastroduodenostomi, mide rezeksiyonu ve gastroenterostomi, safıralı sıvıların tüp ile mideye verilmesi gibi yöntemler kullanılmıştır (2,3,11,12,13). Biz çalışmamızda bu amaçla gastroduodenostomi uyguladık. ARG gelişmesi için geçen süre farklı ARG modellerinde 9-24 hafta olarak belirtilmiştir (13,14). ARG gelişme oranları ise %58-83 arasındadır (15,16). Bizim kontrol grubumuzda 14 haftalık süre sonunda ARG gelişme oranı %94.1'dir. Bu gruptaki olgularda ARG'nin gelişimi histopatolojik olarak da ortaya konuldu. Bu oranın yüksekliğini geniş bir gastroduodenostomi yapmamıza bağladık.

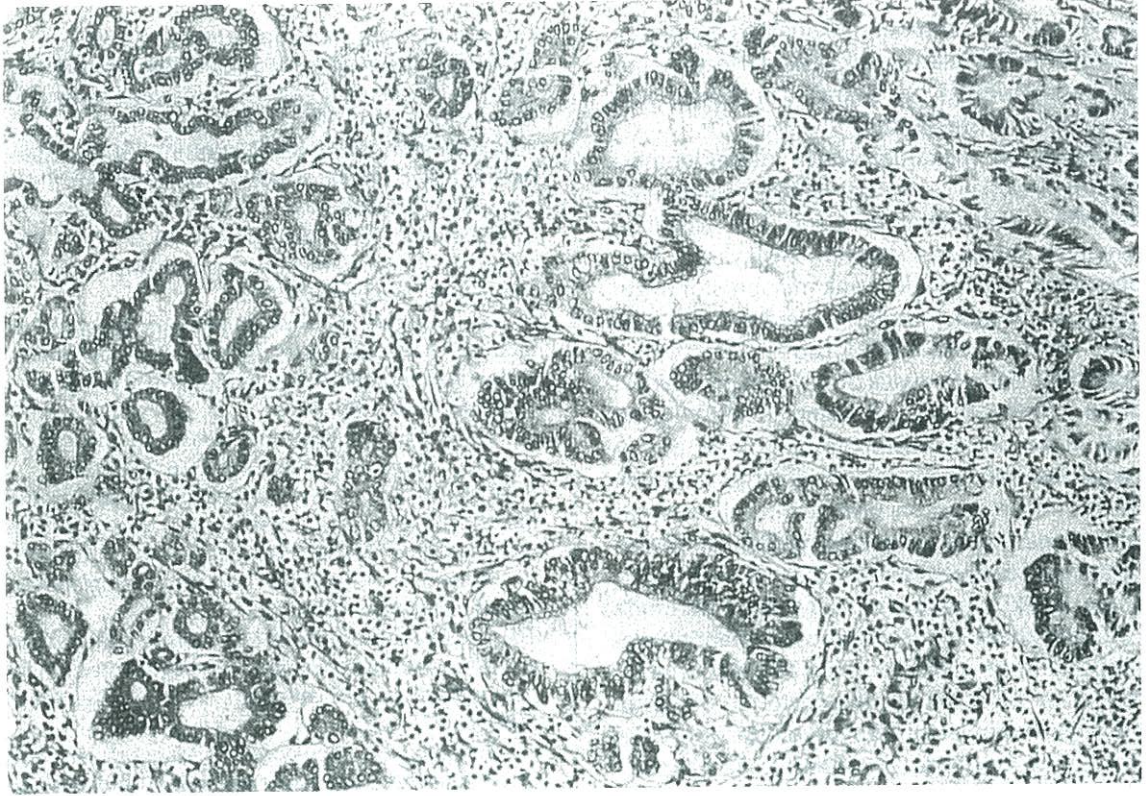
Mide mukozasının safıralı sıvılarla devamlı teması sonucu ARG gelişimi ve bunun ileride mide kanserine yol açması arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılmaktadır. Duodenogastrik reflü ile gastrik karsinogenezis arasındaki ilişki

pankreas salgısı ve safranın mide mukozasında dejenerasyon oluşturması ve mukozanın diğer karsinogenlere duyarlılığını arttırması şeklindedir (5,6). Hiraki'nin bir çalışmasında mide kanseri gelişimi en yüksek oranda safıralı sıvılar ile birlikte karsinogen madde verilen grupta görülmüştür (3). Yine bir başka deneysel çalışmada kombine reflünün (pankreas salgısı-safıra) çok daha karsinogenik olduğu gösterilmiştir (2). Sobola ve arkadaşlarının yaptığı bir klinik çalışmada ise intestinal metaplazi e atrofi bulguları en yüksek oranda duodenogastrik reflü ile birlikte kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda gözlenmiş, intestinal metaplazi ve atrofi bulgularının gastrik karsinogenezin öncüsü olabileceği belirtilmiştir (5). Pankreas salgısı ve safranın mideyle devamlı teması kesilirse mukoza değişimlerinin gerilediği de birçok yayında bildirilmiştir (8,10,11). Pilor fonksiyonunun bozulması ile ortaya çıkan ve fizyopatolojik olarak mide mukozası bariyerinin yıkılması sonucu gelişen ARG'in tanısında mideden aspire edilen sıvının biyokimyasal tetkiki, Tc99m HIDA ile sintigrafi provokatif testler, endoskopi ve mide



**Resim 3:** Normale yakın mide mukozası bulguları (HE x 20)





**Resim 4:** ARG'de submukozada lenfosit infiltrasyonu, hücre rejenerasyonuna bağlı hiperkromazi ve displazi ve intestinal metaplazi bulguları (HE x 20)

mukoza biopsisi kullanılmaktadır. Bunlar arasında histopatolojik tanının önemli yeri vardır (1). Biz de tanıda bu yöntemi kullandık. Çalışmamızda ARG'nin histopatolojik tanısında pangastrik tutulumu kriter olarak aldık. Literatür bilgileri de bu doğrultudadır (1,4). Pekçok klinik çalışmada anastomoz hattı değişimlerinin tanıda önemli olmadığı, tüm anastomozlarda aynı değişikliklerin yüksek oranda görüldüğü belirtilmiş ve sadece mideden yapılan çok sayıda biopsi ile doğru sonuç alınabileceği vurgulanmıştır (1). Bizim çalışmamızda anastomoz hattı bulguları gruplarımızda sırasıyla %100, %88.8, %94.1 oranlarında gözleniyordu. Üç grup arasında belirgin fark bulunmayışı anastomoz hattı bulgularının güvenilir olmadığı ve kullanılan dikiş materyaline de bağlı olabileceği konusundaki literatür bilgileri ile uyumludur (4,17,18).

Çalışmamızda Grup 1'de 14.haftada gelişen ARG'de intestinal metaplazi oranı %58.8'dir ve literatürdeki %42-64 arasındaki rakamlarla uyumludur (5,19). Grup 1'deki %35.2'lik mukozal displazi oranı da literatürdeki %23-37 arasındaki

rakamlarla uyum içindedir (3,4). Yine çok sayıda deneysel çalışmada ifade edilen ve %7-27 oranında ortaya çıkan mide kanseri gelişimi ise 14 haftalık süre sonunda hiçbir olgumuzda görülmemiştir (3,5,12).

Sentetik prostaglandin E<sub>1</sub> analogu olan misoprostol'un oral kullanımının nonsteroid antiinflamatuar ilaç alınımına bağlı gelişen gastroduodenal ülserlerin profilaksisindeki etkinliği gösterilmiştir (19,20). Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç alınımına bağlı gastroduodenal ülserlerde de misoprostol'un mukoza hasarını ve gastrotintestinal sistemden kan kaybını önlediği bildirilmiştir (11). Stres ülserinde oral olarak kullanılan misoprostol etkinliği iki ayrı çalışmada anti-asitler ve simetidin ile eşdeğer olarak bulunmuştur (13). ARG fizyopatolojisinde de endojen prostaglandin seviyelerinde değişme olabileceğine ilişkin kanıtlar vardır (7,9). Russel ve arkadaşları farelerde prostaglandin tedavisi altında iken mide mukozasının safra tuzları ya da aspirin ile birlikte hidroklorik asit ile karşılaştırılması sonucu gelişen erozyon sayısında azalma olduğunu göster-



mişlerdir (10). Cantürk ve arkadaşları sıçanlarda etanol ile oluşturulan gastrik mukozal lezyonların önlenmesinde  $PgE_2$  ve Sukralfat'ın olumlu etkilerini göstermiştir (21).

Koruyucu mekanizmaların desteklenmesi pekçok fizyopatolojik olayı olumlu yönde etkileyebilir. Çalışmamızda Grup 2'de sıçanlara ameliyatı takiben 1.günden başlayarak ARG oluşmadan profilaktik olarak misoprostol uyguladık. Bu grupta 14 hafta sonundaki %22.2'lik ARG gelişme oranının Grup 1'deki %94.1 oranından belirgin düşük oluşu etkin profilaksiyi gösteriyor ( $p < 0.001$ ,  $X^2$  değeri 16.493). Grup 2'de hiçbir olguda histopatolojik olarak mukozada intestinal metaplazi ve displazi gözlenmedi. Bu da misoprostol'ün profilaktik kullanımının ARG'de gastrik karsinogenesis'e kadar gidebilen değişimleri önleyebileceğini düşündürmektedir. Grup 3'deki sıçanlarda ise 14 hafta sonunda ARG geliştikten sonra misoprostol terapötik olarak başlanmıştır. Bu sıçanlarda 28 hafta sonunda %27.7'lik ARG oranı misoprostol'ün terapötik etkinliğinin de mevcut olduğunu gösteriyor. Grup 3'deki sıçanların sadece birinde (%5.5) histopatolojik olarak intestinal metaplazi gözlemlendi. Bu da terapötik kullanımın ARG'deki intestinal metaplazi ve displaziyi geriletmediğini düşündürmektedir ( $X^2$  değeri 15.070  $p < 0.001$ ).

Sonuç olarak; sıçanlarda yürüttüğümüz deneysel çalışmamızda mide mukozasının saldırgan faktörlerle zarara uğratıldığı durumlarda (örneğin ARG), koruyucu faktörlerle mide mukozaya bariyerinin desteklenmesinin faydası ve bunlar arasında sentetik endojen prostaglandin analoglarının (misoprostol) oral kullanımının önemli bir rol oynayabileceği histopatolojik olarak gösterilmiştir. Misoprostolün profilaktik kullanımının ARG ve buna bağlı olarak da intestinal metaplazi ve displazi gelişimini önleyebileceği ortaya konulmuştur.

ARG geliştikten sonra terapötik olarak oral misoprostol kullanımının reflü gastritis bulgularını azalttığı ve intestinal metaplazi oranlarını düşürdüğü histopatolojik olarak saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Burden WR, Hodges RP et al: Alkaline reflux gastritis. *Surg Clin N Am*, 1991;71:33-44.
2. Miwa K, Fujimura T, Hasegawa et al: Is bile or pancreaticoduodenal secretions related to gastric carcinogenesis in rats with reflux through the pylorus.

3. Hiraki Y: Experimental study of the effect of bile juice on the remnant gastric cancer development. *J Japan Surg Society* 1991;92:645-651.
4. Ritchie WP: Alkaline reflux gastritis: Late results on controlled trial of diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1986;203:537-544.
5. Sobola GM, O'Conner HJ, Dewor EP et al: Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993;46:235-240.
6. Sato N, Kawano S, Fukada M et al: Misoprostol-induced changes in gastric mucosal hemodynamics: A double-blind parallel study in human volunteers. *Am J Med* 1987;83:15-21.
7. Code CF: Defense mechanism of the gastric mucosa. *Scand J Gastroent* 1981;16:201-204.
8. Scheurer UC, Schlegel JF, Kelly DG et al: Chronic bile exposure increases resistance of canine gastric mucosa to bile. *Scand J Gastroent* 1981;16:205-210.
9. Robert A: Cytoprotection by prostoglandins. *Scand J Gastroent* 1981;16:223-227.
10. Russel RI, Carmichael HA, Nelson LM: Aspirin and bile acid induced mucosal damage protection by prostoglandins and antacid. *Scand J Gastroent* 1981;16:215-217.
11. Mangham DC, Newbold KM: Mucosal mast cells in reflux gastritis and chronic gastritis. *Histopathology* 1989;15:531-538.
12. Spaziani E, Gence A, Neri T: Chronic gastritis and prostoglandins: Results of endoscopic screening. *Minerva Gastroenterologica and Dietologica*, 1994;40:167-175.
13. Sousa JES, Troncon LEA, Andrade JI et al: Comparison between Henley jejunal interposition and Roux en Y anastomosis as concerns enterogastric biliary reflux levels. *Ann Surg* 1988;208:597-599.
14. Chen MF: A prospective study of the effect of cholecystectomy on duodenogastric reflux in humans using 24-hour gastric hydrogen monitoring. *Surg Gynecol Obst* 1992;175:52-56.
15. Ritchie WP jr: Alkaline reflux gastritis. An objective assessment of its diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1980;192:288-298.
16. Gadacz TR, Zuidema CD: Bile acid composition in patients with and without symptoms of postoperative reflux gastritis. *Am J Surg* 1978;135:48-53.
17. Kobayasi S, Tatematsu M, Ogawa K et al: Reversibility of adenomatous hyperplasia in the gastric stump after diversion of bile reflux in rats. *Carcinogenesis* 1991;12:1437-1443.
18. Ballinger A: Cytoprotection with misoprostol: Use in the treatment and prevention of ulcers. *Digestive Diseases* 1994;12:37-45.
19. Aranow JS, Mathews JB, Aguilar JC: Isoperiastaltic jejunal interposition for intractable postgastrectomy alkaline reflux gastritis. *J Am College of Surgeons* 1995;180:648-653.
20. Karlı Ş ve ark: Gastrik mukoza harabiyeti yapan nekrotizan maddelere karşı prostaglandin E'nin

*mukoza koruyuculuğu. Ulusal Cerr Derg 1993;9: 98-101.*

21. *Cantürk NZ ve ark: Sıçanlarda etanol ile oluşturulan gastrik mukozal lezyonların önlenmesinde prostoglandin E2, sukralfat'ın etkileri. Klin Deney Cerr Derg 1995;3:13-16.*

---

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr.Tayfun YÜCEL  
Altunizade Veysi Paşa sok.  
100.Yıl Sitesi,  
H Blok No:22  
Üsküdar, İSTANBUL