

L-Arginin ve pentoksifilin mide iskemi-reperfüzyonu uygulanan sıçanlarda mukoza engeli üzerindeki koruyucu etkileri *

Abdurrahman ÖNEN, Zeki KANAY, Doğan KURT

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalları, Diyarbakır

Özet

Amaç: Dışarıdan verilen L-Arginin (L-Arg) ve pentoksifilin (Ptx)'in sıçanlarda mideye uygulanan iskemi-reperfüzyon (İR) işleminde mukoza engeli üzerine etkilerini araştırmak.

Yöntem: Çalışmada, 28 adet erişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Dört kümeye ayrılan sıçanlara ketamin hidroklorid ile anestezi uygulandı. Kontrol kümesine (n=7) sadece laparotomi uygulanırken diğer üç kümedeki sıçanlarda laparotomi sırasında çöliyak artere klemp uygulanarak 30 dk iskemi ve sonrasında 60 dk reperfüzyon uygulandı. İR kümesine (n=7) herhangi bir ilaç verilmedi. Ptx+İR kümesine (n=7) reperfüzyondan önce 50 mg/kg pentoksifilin uygulandı. L-Arg+İR kümesine (n=7) yine reperfüzyondan hemen önce 3 mg/kg/dk L-Arg verildi. Fizyopatolojik değerlendirmede; mukus miktarı Corne, fosfolipid miktarı Baur ve ülser indeksi makroskopik peteşiyal sayım yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: İR kümesinde mukus ve fosfolipid miktarı kontrol kümesine göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0.01$). Ptx+İR ve L-Arg+İR kümelerinde fosfolipid miktarı İR kümesine göre anlamlı düzeyde daha yüksek iken ($p<0.01$), mukus miktarı açısından ilaç verilen kümeler ile İR kümesi arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). L-Arg+İR kümesinde fosfolipid miktarı Ptx+İR kümesine göre anlamlı derecede daha yüksek iken ($p<0.01$), mukus miktarı açısından bu iki küme arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ülser indeksi, İR kümesinde Ptx+İR ve L-Arg+İR kümelerinden anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$, $p<0.01$).

Sonuç: Midede İR, hem mukus hem de fosfolipid miktarını önemli ölçüde azaltarak mukoza engelini bozmakta ve ülser indeksini artırarak mide mukozasında belirgin harabiyet oluşturmaktadır. Dışarıdan verilen L-Arg ve Ptx, bu engel bozukluğunu ve mukoza hasarını azaltmaktadır. Burada L-Arg'in koruyucu etkisi Ptx'inkinden daha fazla gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: İskemi-reperfüzyon, mukus, fosfolipid, L-Arginin, pentoksifilin

Summary

Protective effects of L-Arginine and pentoxifylline on mucosal barrier in ischemia-reperfusion induced gastric injury in rats

Aim: To determine the effects of L-Arginine (L-Arg) and pentoxifylline (Ptx) on mucosal barrier in ischemia-reperfusion (İR) induced gastric injury in rats.

Method: Twenty-eight males, adult Wistar Albino rats (200-250 g) were used in the study. The rats were anesthetized by ketamine hydrochloride. Laparotomy only was applied in control group (n=7). In other three groups, coeliac artery was occluded for a period of 30 minutes followed by a reperfusion period of 60 minutes. No drug was given in IR group (n=7). In Ptx+İR group (n=7), 50 mg/kg Ptx was administered intraperitoneally before reperfusion. In L-Arg+İR group (n=7), 3 mg/kg/minute L-Arginine was infused immediately before reperfusion. The amounts of mucus and phospholipid were determined by Corne and Baur's methods. Ulcer index was measured via counting macroscopical petechial hemorrhage.

Results: Mucus and phospholipid levels in gastric mucosa were significantly lower in IR group compared to control group ($p<0.01$). The amount of phospholipid was significantly higher in both Ptx+İR and L-Arg+İR groups when compared to those of IR group ($p<0.01$), while there were no significant differences between Ptx+İR and L-Arg+İR and IR group in terms of mucus amount ($p>0.05$). Phospholipid level was significantly higher in L-Arg+İR group when compared to Ptx+İR group ($p<0.01$), while there was no significant difference between these two groups from the point of mucus amount ($p>0.05$). Ulcer index was significantly higher in İR group than Ptx+İR and L-Arg+İR groups ($p<0.05$, $p<0.01$).

Conclusion: Gastric IR breaks mucosal barrier through significantly decreased mucus and phospholipid levels and results in gastric mucosal damage via increased ulcer index. Ptx and L-Arg diminish barrier breakage and mucosal damage induced by IR. L-Arg seems to protect the gastric mucosal barrier better than Ptx does.

Key words: Ischemia-reperfusion, mucus, phospholipid, L-Arginine, pentoxifylline

* XIX. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur, 7-11 Ekim 2001, Antalya

Adres: Dr. Abdurrahman Önen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır

Yayına kabul tarihi: 23.10.2002

Giriş

İskemi-reperfüzyon (İR) sonrası oluşan endotel hasarı geçirgenlik artışı, hücrel ödem, lizis ve kanlanma düzenlenmesinde bozulma ile karakterizedir (11). Kan akımında azalma dokularda iskemik hasara neden olurken kan akımının yeniden sağlanması daha şiddetli olan reperfüzyon hasarını doğurur (21). Mide İR'u sonrası mide mukozasında belirgin harabiyet meydana gelir. İskemi sonucu arterlerin duvar kasılabilirliği değişir ve artmış endotel hasarı endotel kaynaklı damar genişletici olan nitrik oksit (NO) miktarında azalmaya yol açar (11). NO, NO sentetaz enzimi tarafından L-arginine methyl ester (L-Arg)'den yapılan bir serbest radikaldir (9,12). İmmünohistokimyasal olarak NO sentetazın sıçan mide yüzey epiteli üzerinde bulunduğu gösterilmiştir (9). Damar endotelinden serbestlenen ve kimyasal olarak dengeli olmayan NO özellikle arteriyel sistemde damar genişletici etkiye sahip bir ajan olup (18) mide mikro-dolaşımını düzenleyerek mukozal bütünlüğün korunmasına yardımcı olur (24). Metilksantin türevi bir madde olan pentoksifilin (Ptx), cAMP düzeyini arttırıp serbest oksijen radikal üretimini azaltır. Ayrıca, lökosit birikimini durduran ve kan akımını özellikle mikro-dolaşımı düzenleyen bir antioksidandır. Lökositlerin yangısal yanıtı olan sitokin üretimini ve etkinleşmesini sınırlarken fagositik etkinlik ile endotele yapışmayı da azaltır (4,8).

Bu çalışmada, mideye uygulanan İR'un mukoza engelini oluşturan bileşenler üzerine etkisini ve bir NO ön-maddesi olan L-Arg ile Ptx'in bu etkileri değiştirip değiştirmediğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 2 aylık ve 200-250 gr ağırlığında, 28 Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. İR'den 24 saat önceden itibaren sıçanlar aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi. Sıçanlara, 24 saat aç-ıktan sonra kas içi 50 mg/kg ketamin hidroklorid ile genel anestezi uygulandı. Karın duvarı traşlanarak antiseptik çözelti ile temizlendi. Üç cm'lik orta çizgi kesisi ile karın açıldı. Sıçanlar, dört kümeye ayrıldı: Kontrol kümesine (n=7) sadece laparotomi uygulandı. Diğer üç kümeye ait sıçanlarda laparotomi sırasında özofagus ve pilor buldog klempleri ile kapatıldı. Çöliyak arter, aorttan çıkış

noktasından yaklaşık 0.5 cm uzaktan bir atravmatik damar klamp-pi ile 30 dk kapatılarak iskemi ve bu sürenin sonunda klamp açılıp 60 dk reperfüzyon uygulandı. İR kümesine (n=7) herhangi bir ilaç verilmedi. Ptx+İR kümesine (n=7) reperfüzyondan önce 50 mg/kg pentoksifilin (Trental amp, Hoechst) periton içi (ip) olarak uygulandı. L-Arg+İR kümesine (n=7) reperfüzyonun hemen başlangıcında 3 mg/kg/dk L-Arginine methyl ester (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) sağ femoral ven kanülasyonu sonrası infüzyon pompası (P6000, TIVA, Alaris Medical Systems, Hampshire, UK) ile 15 dk'da verildi. Bu işlemlerden sonra sıçanlar servikal dislokasyon yapılarak mideleri çıkarıldı. Mide, büyük ve küçük kurvatur boyunca iki parçaya ayrıldı ve ülseratif lezyon yönünden incelendi.

Mukus ölçümü; Corne (5) yöntemi kullanıldı. Karından dışarı alınan sıçan mideleri büyük ve küçük kurvatur boyunca ikiye ayrılarak bir yarısında mukus diğer yarısında fosfolipid ölçmek için işleme alındı. Dokular iki saat Alcian Blue çözeltisi içinde tutuldu. Bu süreden sonra emdiği boyayı vermek üzere 37°C'deki MgCl₂ çözeltisi içinde 2 saat bekletildikten sonra spektrofotometrede MgCl₂ çözeltisinin 605 nm'deki absorbansı ölçülerek yaş dokuda µg/g olarak miktarı ölçüldü.

Fosfolipit ölçümü; diğer mide yarısında Baur (3) yöntemiyle fosfolipid miktarı ölçüldü. Alınan mukozal kazıntısı tüplere konup tartıldı ve yoğun nitrik asit eklenerek alevde nitrik asit buharı kalmayınca ya kadar ısıtıldı. Daha sonra, tüplere içinde 0.5 ml % 1'lik amonyum molibdat, 1 ml askorbik asit ve 1 ml arsenit sitrat bulunan karışım eklenerek 15 dk beklendi. Bu karışımın spektrofotometrede 700 nm'de köre karşı absorbansı bulunarak yaş dokuda mg/g olarak fosfolipid miktarı ölçüldü.

Ülser indeksi (skoru) ölçümü (mm); makroskobik peteşiyal sayım yöntemi ile saptandı (16). Makroskobik olarak incelenen midelerin mukozasındaki her lezyonun en geniş boyutu ölçüldü (mm) ve her beş peteşi odağı 1 mm'ye eşit kabul edildi. Böylece ölçülen lezyonların toplam alanları her kümedeki sıçan sayısına bölünerek ülser indeksi (skoru) belirlendi.

İstatistiksel analiz: Çalışmada elde edilen verilerin ortalama±standart sapmaları hesaplandı. İstatistiksel analizi Mann Whitney-U testi ile yapıldı. p<0.05, anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmanın tüm kümelerinde elde edilen ortalama mukus ve fosfolipid miktarları ve ülser indeksleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 1). İR kümesinde mukus ve fosfolipid miktarı kontrol kümesine göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.01$, $p<0.01$). Ptx+İR ve L-Arg+İR kümelerinde fosfolipid miktarı İR kümesine göre anlamlı düzeyde daha yüksek iken ($p<0.01$, $p<0.001$), mukus miktarı açısından ilaç verilen iki küme ile İR kümesi arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$, $p>0.05$). L-Arg+İR kümesinde fosfolipid miktarı Ptx+İR kümesine göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p<0.01$), mukus miktarı açısından bu iki küme arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). İR kümesinde ülser indeksi, Ptx+İR ve L-Arg+İR kümelerinden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken ($p<0.05$, $p<0.01$) iki ilaç kümesi arasında ülser indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tartışma

Mide-bağırsak mukozası iskemiye en duyarlı dokulardan biridir. İR sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin sitotoksik etkileri sonucu hücre mitokondria zarlarında oluşan yağ peroksidasyonu ve nötrofil yapışması mide mukozası lezyonlarının oluşumunda önemli rol oynar ve hasardan sonra mide mukozasında polimorfonükleer lökosit birikimi artar (28). Hem İR sonucunda oluşan serbest radikaller hem de midede oluşan asit, mide mukozasında erozyon ve ülserasyonlara neden olur (23). Hasar yapıcı faktörlere karşı mide çeperini koruyan mide mukozası engeli mukus, fosfolipid ve bikarbonat olmak üzere çeşitli bileşenlerden oluşmuştur (1). Bu

bileşenleri koruyucu pek çok madde kullanılmış ve etkili bulunmuştur (13). Cross ve ark. (6), mukusun yapısında yoğun olarak bulunan şekerler (N-asetilglukozamin, galaktoz, fukoza)'den dolayı mide-bağırsak sisteminde antioksidan olarak önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Ayrıca, prostaglandinler mide mukozasında kan akımını, mukus ve fosfolipid yapımını ve bikarbonat salgılanmasını artırarak mide mukozasının korunmasında önemli rol oynamaktadır (14). Mide-bağırsak sisteminin İR ile zedelenmesi sonucunda mikroorganizmalara karşı bu koruyucu engellerde zedelenme, salgı ve emilimde bozulma ve sonuçta mukozal nekroz meydana gelir (27).

Literatürde, pentoksifilin mide zedelenmesi ile ilgili deneysel modellerde kullanımına ait değişik çalışmalar vardır. Shimizu ve ark (22), asetik asit ile mide ülseri oluşturdukları sıçanlara 1 mg/kg, 10 mg/kg ve 100 mg/kg ip Ptx verdiklerinde en iyi etkinin 10 mg/kg dozda olduğunu saptamışlardır. Başka bir çalışmada, mide İR'u sonrası mide mukozasında hemen erozyonlar oluşmasına karşın 24-72 saat sonra mide duvarında belirgin ülserler görülmüş ve İR'dan hemen sonra verilen tek doz Ptx'in bu geç dönemde görülen ülserleri anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (26). Yine, % 100 alkolün mide içine verilmesiyle oluşturulan akut mukozal hasardan 30 dk önce periton içi verilen 75 mg/kg Ptx'in hasardan bir saat sonra serozal pO₂ düzeyini artırarak mide mukozasındaki akut zedelenmeyi anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (25). Ayrıca, Savaş ve ark (20) İR'dan 15 dk önce verilen ip 50 mg/kg Ptx'nin bağırsak mukozası hasarını azalttığını göstermişlerdir. Biz de, deneysel modelimizi oluştururken Ptx'in dozunu ve verilme zamanını yukarıda bahsedilen çalışmalar ışığında seçtik.

Mide mukozası hasarının patogenezinde, mide mikro-dolaşımındaki nötrofil yapışmasının öncelikli adım olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar-

Tablo 1. Tüm kümelerin ortalama mukus ve fosfolipid miktarları ile ülser indeksleri.

| Küme | n | Mukus miktarı (µg/kg-yaş doku) | Fosfolipid miktarı (mg/kg-yaş doku) | Ülser indeksi |
|-----------------|---|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Kontrol kümesi | 7 | 160.06±13.17 | 5.28±0.95 | - |
| İR kümesi | 7 | 76.25±9.42 | 1.85±0.62 | 16.28±3.34 |
| Ptx+İR kümesi | 7 | 84.36±10.31 | 3.56±0.81 | 10.44±2.12 |
| L-Arg+İR kümesi | 7 | 90.51±10.84 | 5.11±1.07 | 7.57±1.68 |

da Ptx'in, mide mikro-dolaşımını arttırarak ve nötrofil birikimini önleyerek mide mukozasındaki hasarı azalttığı, ayrıca toksik oksijen radikallerinin oluşumunu önlediği ve bir temizleyici gibi davranarak oluşmuş toksik radikalleri etkisiz hale getirdiği bildirilmiştir (19). Etanol ile oluşturulan mide mukozası hasarına karşı verilen Ptx'in mikro-dolaşımı arttırarak midede parsiyel oksijen basıncını yükselttiği mide mukozası hasarını azalttığı gösterilmiştir (25). Yine, asetik asitle oluşturulan sıçan mide mukozası ülserlerine karşı Ptx'in nötrofil birikimini önleyerek ve yangısal hücrelerden TNF-alfa üretimini durdurarak koruyucu etki yaptığı bildirilmiştir (22). Başka bir çalışmada, sıçanlarda mide İR'u sonucu oluşan mide ülserine karşı verilen Ptx'in yüksek oranda bir iyileştirme sağladığı görülmüştür (26). Ayrıca, Ptx'in NO yıkılımını azalttığı ve böylece asetilkoline bağlı damar gevşemesini arttırdığı bildirilmiştir (2). Ptx'in koruyucu mekanizmalarından biri bu olası şekilde olmaktadır. Biz de çalışmamızda, Ptx'in mide İR'u sonucu ülser oluşumunu ve mide mukozası engeli bileşenlerindeki azalmayı önemli ölçüde durdurduğunu saptadık. Bu koruyucu etkiyi nötrofil birikimini önleyerek ve mide mikro-dolaşımını arttırarak yapmış olabilir. Ptx, hemorajik şok oluşturulan hayvan modellerinde mide-bağırsak sistemi kan akımını arttırdığına göre (7), mide mukozası kan akımındaki artış bu maddenin mukozası hasarını azaltmasının diğer bir mekanizması olabilir. Ayrıca, erken faz yangısal yanıtın durması, mukozası hasarını azaltmış ve ülser iyileşmesini hızlandırmış olabilir.

NO, kan akımını ve damar yatağında perfüzyon basıncını ayarlayan önemli bir fizyolojik düzenleyicidir (15). Ayrıca, hücresel yapışma, trombosit yapışmasının durdurulması, damar geçirgenliği üzerine düzenleyici ve antioksidan, lökosit yapışmasının durdurulması gibi koruyucu etkileri vardır (12). NO'nin yapıldığı L-Arg (1-10 mg/kg/dakika verildiğinde) mide mukozası kan akımını düzenler; durdurulduğu durumlarda ise mide hasarının arttığı ve mide ülserlerinin iyileşmesinde gecikme olduğu saptanmıştır (15,17). Mide mukozasındaki NO'nin çeşitli ülserojen maddelere karşı mide mukozasını koruyucu etkisini bu mukozadaki mikro-dolaşımı arttırarak ve trombosit kümelenmesini durdurarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (17). NO'nin direkt olarak serbest oksijen radikali üretimini baskılaması

yanında alternatif olarak ksantin oksidazı geri dönüşümlü ve doza bağımlı olarak durdurarak da antioksidan etkidiği bildirilmiştir (10). Çalışmamızda, düşük ama etkili bir tedavi dozu olan 3 mg/kg/dk ven içi L-Arg seçildi. Bu düşük doz L-Arg infüzyonu damar sisteminde belirgin bir yan etkiye neden olmadan klinikte kullanıma olanağını arttırmaktadır. Çalışmamızda, L-Arg'nin İR'a bağlı oluşan mide erozyonlarını azalttığını ve mide mukozası engeli bileşenlerinin düzeyini koruduğunu saptadık. Dışarıdan verilen L-Arg'nin bu koruyucu etkiyi midenin kan akımını arttırarak, mikro-dolaşımını düzenleyerek ve antioksidan etkisiyle yapmış olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, İR sonrası lipid peroksidasyonu artıp mukus ve fosfolipid miktarı önemli ölçüde azaldığı için sıçan mide mukozasında belirgin harabiyet oluşmakta ve mukozası engeli bozulmaktadır. Dışarıdan verilen L-Arg ve Ptx, mukus-fosfolipid yapımını arttırarak sıçan mide mukozasını ve mukozası engeli İR hasarından korumaktadır. L-Arg'in bu koruyucu etkisi Ptx'inkinden daha belirgin gibi görünmektedir. Ancak, Ptx ve L-Arg'in koruyucu etkilerini hangi mekanizmalarla yaptığını göstermek için daha ayrıntılı araştırmalar gereklidir. Ayrıca çalışmamızın sonuçları İR sonrası erken (akut) dönemi yansıttığından gerek İR'un gerek Ptx ve L-Arg'in etkilerinin kalıcı mı yoksa geçici mi oldukları henüz bilinmemektedir. Bu nedenle, İR'den sonra geç dönemdeki bulguların araştırılması daha aydınlatıcı olabilir.

Kaynaklar

1. Aase S: Disturbances in the balance between aggressive and protective factors in the gastric and duodenal mucosa. Scand J Gastroenterol 24:17, 1989.
2. Barkenboom G, Fang Z, Unger P, et al: Endothelium-dependent effects of pentoxifilline in rat aorta. Eur J Pharmacol 193:81, 1991
3. Baur JD, Ackerman PG: Phospholipids in clinical laboratory methods. CO Mosby Comp. St. Louis, 1974, pp:450-451
4. Bradbury AW, Murie JA, Rukley CV: Role of leukocyte in the pathogenesis of vascular disease. Br J Surg 80:1503, 1993
5. Corne SJ, Morrissey SM, Woods RJ: A method for quantitative estimation of gastric barrier mucus. J Physiol 242:1169, 1974
6. Cross CE, Halliwell B, Allen A: Antioxidant Protection: A function of tracheo-bronchial and gastrointestinal mucus. Lancet 1328, 1984.

7. Cryer HG, Flynn WJ, Garrison RN: Pentoxifylline restores intestinal microvascular blood flow during resuscitated hemorrhagic shock. *Surgery* 110:350, 1991
8. Dauber IM, Lesnefsky EJ, Ashore RC, et al: Coronary vascular injury due to ischemia-reperfusion is reduced by pentoxifylline. *J Pharmacol Exp Ther* 260:1250, 1992
9. Fiorucci S, Distrutti E, Chiorean M, et al: Nitric oxide modulates pepsinogen secretion induced by calcium-mediated agonist in Guinea Pig gastric chief cells. *Gastroenterology* 109:1214, 1995
10. Fukahori M, Ichimori K, Ishida H, et al: Nitric oxide reversibly suppresses xanthine oxidase activity. *Free Radic Res* 21:203, 1994
11. Gryglewski R.J, Palmer RMJ, Moncada S: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium - derived relaxing factor. *Nature* 320:454, 1986
12. Güç MO: Nitric oxide: Janus-Faced vital position. *Türk J Med Sci* 26:325, 1996
13. Güzel C, Kanay Z, Önen A, et al: Octreotide'nin stres uygulanan sıçanlarda mide lezyonları ve mide mukozal bariyeri üzerindeki etkileri. *Türk J Gastroenterol* 10:112, 1999
14. Kautman LG, Steinbach HJ: Gastric bicarbonate secretion: Effects of pH and topical 16-16 dimethyl prostaglandin E2. *Surgery* 89:324, 1984
15. Lazartos S, Kashimura H, Nakahara A, et al: L-arginine and endogenous nitric oxide protect the gastric mucosa from endothelin-1-induced gastric ulcer in rats. *J Gastroenterol* 30:578, 1995
16. Ogle J, Cho C, Tong M, Koo M: The influence of verapamil on the gastric effects of stress in rats. *Eur J Pharmacol* 112:339, 1985
17. Özakyol AH: Nitric oxide: Gastrointestinal sistem ve karaciğer. *Sendrom* 74, 1998
18. Rodeberg DA, Chaet MS, Bass RC, et al: Nitric oxide: an overview. *Am J Surg* 170:292, 1995
19. Santucci L, Fiorucci S, Giansanti M, et al: Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumour necrosis factor alpha. *Gut* 35:909, 1994
20. Savaş Ç, Aras T, Çakmak M, et al: Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 32:905, 1997
21. Schoenberg MH, Beger HG: Reperfusion injury after intestinal ischemia *Crit Care Med* 21:1376, 1993
22. Shimizu N, Watanabe T, Arakawa T, et al: Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing. *Digestion* 61:157, 2000
23. Tanaka J, Yuda Y: Role of lipid peroxidation in gastric mucosal lesions induced by ischemia-reperfusion in the pylorus-ligated rat. *Biol Pharm Bull* 16:29, 1993
24. Taperman BL, Soper BD: Interaction of nitric oxide and salivary gland epidermal growth factor in the modulation of rat gastric mucosal integrity. *Br J Pharmacol* 110:229, 1993
25. Tominaga G, Waxman K, Soliman MH, et al: Protective effect of pentoxifylline on gastric mucosa. *J Surg Res* 44:727, 1988
26. Wada K, Kamisaki Y, Kitano M, et al: A new gastric ulcer model induced by ischemia-reperfusion in the rat: role of leukocytes on ulceration in rat stomach. *Life Sci* 59:295, 1996
27. Yasue N, Chan ETY, Kaplowitz N, et al: Effect of phorone and allopurinol on ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal mucosa of the rat. *Pharmacology* 44:334, 1992
28. Zimmerman BJ, Granger DN: Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 72:65, 1992