

# İN VİTRO HİDROJEN PEROKSİT UYGULANMASINDA KOLON MUKOZASINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER VE BUNA E VİTAMİNİN ETKİSİ

THE EFFECT OF VITAMIN E ON COLON MUCOSAL INJURY INDUCED BY IN VITRO HİDROJEN PEROXİDE

Ph.D.Erdal KARAÖZ, Dr.Osman ÖZCAN, Dr.Kemal IRMAK, Dr.Mustafa SARSILMAZ\*

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı, Histoloji - Embriyoloji ve Anatomi \* Bilim Dalları, Ankara, Türkiye  
Gazi Tıp Dergisi 3 : 177-183, 1992

**ÖZET:** Bu çalışma,  $H_2O_2$  ile oluşturulan kolon mukoza hasarı üzerine E vitamini etkisini araştırmak üzere planlandı. 5 adet sıçandan çıkartılan kolon segmentleri 3 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubuydu. İkinci grup  $H_2O_2$  içeren solüsyonda, üçüncü grup ise  $H_2O_2$  +E vitamini içeren solüsyonda bekletildi. İki saatlik inkübasyondan sonra segmentler tespit edilerek rutin histolojik inceleme için takip edildi. İkinci grupta ( $H_2O_2$ ) kript dilatasyonu, lökosit infiltrasyonu mast hücre hiperplazisi ve degranülasyonu gözlemlendi. Üçüncü grupta ( $H_2O_2$ +E vit.), kript dilatasyonu ve lökosit infiltrasyonu gözlenmesine rağmen, bu bulgular ikinci gruba göre daha azdı.

Sonuç olarak, E vitamini  $H_2O_2$ 'ye bağlı kolon mukoza hasarı üzerine engelleyici ya da iyi edici olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler :** Hidrojen Peroksit, Kolon, In Vitro, E Vitamini.

## GİRİŞ

Reaktif oksijen metabolitleri (ROM) oksijen merkezli serbest radikallerdir veya serbest radikallerin indirgenme ürünleridir. Reaktif oksijen metabolitleri (süperoksit anyon  $O_2^-$ , hidroksil radikali

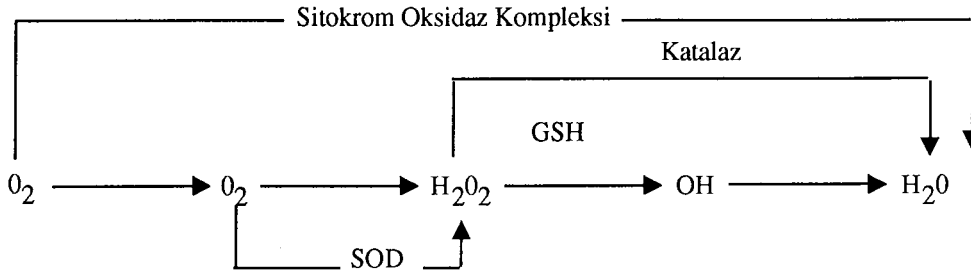
**SUMMARY:** The present study was planned to observe the effect of vitamin E on the  $H_2O_2$  induced colon mucosal injury. Colon segments excised from 5 rats were divided into 3 groups. The first group was control, second was  $H_2O_2$  group and the third was  $H_2O_2$ + Vit.E. After two hours of incubation, the segments were fixed and processed for routine histological examinations. In the second group ( $H_2O_2$  group) crypt dilatation, leucocyte infiltration, mast cell hyperplasia and degranulation were observed. In the third group ( $H_2O_2$  + Vit.E group) the dilatation of crypts and leucocyte infiltration was less than the second group. It was concluded that, Vit.E may be effective in the  $H_2O_2$  induced colon mucosal injury.

**Key Words:** Hydrogen Peroxide, Colon, In Vitro, Vitamin E.

OH, hidrojen peroksit  $H_2O_2$ ) normal metabolizma süresince üretilmektedir. Ancak, (a) iyonize edici radyasyon; (b) oksitleyici özellik taşıyan ajanlar (bazı ilaçlar, örneğin, antineoplastikler, bazı antibiyotikler); (c) hücreye yabancı olan maddeler (Ksenobiyotikler); (d) hiperoksia; (e) inflamasyon; (f)

hava kirliliği; (g) kanser; (h) diyabet; (ı) yaşlanma gibi durumlarda artmış konsantrasyonlarda ROM üretimi gerçekleşmektedir ve hücrel hasara neden olabilir. Hasar, temel olarak hücrelerin ve değişik organellerinin (lizozom, mitokondri, endoplazmik retikulum vb.) fosfolipid membranlarındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu tarafından oluşturulur. ROM, lizozom membranı üzerinde direkt etki gösterir ve hücrel yapı bozukluğunu arttıran proteolitik enzimlerden oluşan içeriklerin hücrel sitoplazma içine salınmasına neden olurlar (Baynes, 1991; Bulkley, 1983; Cross ve ark. 1987; Garnger, 1986; Karayalçın ve ark. 1990; Kaufman ve ark. 1988-1989; Kavas, 1989; Low ve Nickander, 1991; Packer, 1991; Weimann ve Weiser, 1991).

Reaktif oksijen metabolitlerinin neden olduğu toksisiteye karşı günümüzde hücre-içi ve hücre-dışı olarak isimlendirilen savunma sistemleri bilinmektedir. Hücre-içi detoksifiye yolları; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH)'den oluşan enzimatik reaksiyonlardır. Süperoksit dismutaz  $O_2$ 'nin dismutazını  $H_2O_2$ 'ye katalize eder. Diğer yandan, katalaz ve glutatyon peroksidaz toksik OH radikallerinin üretimini engellemek için  $H_2O_2$ 'nin direkt olarak suya ( $H_2O$ ) indirgenmesini katalize eder (Karayalçın ve ark. 1990; Kaufman ve ark. 1988; Kavas, 1989; Korthuis, 1991; McCord ve Fridovich, 1969; Portakal, 1984).



Reaktif oksijen radikallerine karşı hücre-içi enzimatik sistemlerin dışında, C ve E vitaminleri, beta karoten, sistein ve transferin gibi doğal ajanlardan oluşan hücre-dışı savunma ve tedavi araçları saptanmıştır. Bunlar arasında, son yıllarda üzerinde oldukça durulan E vitamini, reaktif oksijen metabolitlerinin neden olduğu lipid peroksidasyonu süresince, zincir dağıtıcı peroksil radikallerini tutarak zincir kırıcı bir antioksidan olarak davranır (Burton ve Engold, 1981; Kaufman ve ark. 1988;

Kavas, 1989; Korthius ve ark. 1991; Packer, 1991; Portakal, 1984; Tappel, 1962; Weimann ve Weiser, 1991). E vitaminin, lipid peroksidasyonuna karşı birinci sırada savunma görevi gördüğü kabul edilmektedir. Serbest radikal hücumunun ilk anlarında, hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA), biyomembranlardaki serbest radikalleri nötralize ederek korur (Packer, 1991).

Bu çalışmada, in-vitro şartlarda  $H_2O_2$ 'nin kolon mukozası histolojisinde neden olduğu değişiklikler ve hücre-dışı antioksidan olan E vitamininin buna etkisini çeşitli histokimyasal yöntemlerle göstermeyi amaçladık.

### MATERYAL METOD

İn vitro şartlarda  $H_2O_2$ 'nin neden olduğu kolon mukozasındaki değişiklikler üzerine E vitamininin etkisini göstermek amacıyla, 24 saat öncesinden aç bırakılan normal, erişkin, erkek Wistar norvegicus cinsi sıçanlar (n=5, 250-350 gr) servikal dislokasyon yöntemi ile öldürüldü. Karınları açılarak kolonun 2 cm'lik distal parçaları çıkartıldı ve lümenleri serum fizyolojik ile temizlendikten sonra in-vitro çalışmalarda kullanılmak üzere her parçadan 4-6 doku örneği elde edildi. Bu doku örneklerinden biri kontrol, diğerleri ise deney gruplarında kullanılmak üzere ayrıldı.

Deney grupları; Kontrol (Grup I);  $H_2O_2$  (Grup II)  $H_2O_2$ +E vit. (Grup III) şeklinde oluşturuldu.

Gruplara ayrılan doku örnekleri önce tüplerde 10 ml glukoz-Ringer solüsyonuna bırakıldı. Glukoz-Ringer solüsyonu; 10 mM glukoz içeriyordu. Daha sonra, Grup II ve III'ü oluşturan tüplere 1 M konsantrasyonda 1 ml  $H_2O_2$  ilave edildi. Grup III'ü ayrıca 50 mg E vitamini (dl-alfa-tokoferol asetat) eklendi. Bu şekilde hazırlanan tüplerin tümü 2 saat süreyle % 95  $CO_2$ , % 5  $O_2$ ,  $37^\circ C$ 'lık etüvde bekletildi. İn-vitro çalışmaları Karayalçın ve ark. (1990)'nın yöntemine göre uygulandı.

İnkübasyon işleminden sonra, histolojik çalışmalar için tüm deney gruplarına ait doku örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Rutin takip işlemi yapıldıktan sonra parafin bloklardan 3-4 mikrometre kalınlığında kesitler elde edildi ve Hematoksilen-Eozin, Toluidin mavisi boyalarıyla boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek Olympus BHS/BHT tipi fotomikroskopunda resimlendirildi.

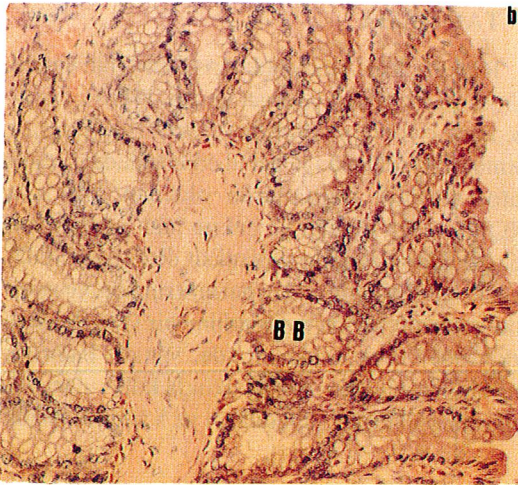
## BULGULAR

### Kontrol Grubu

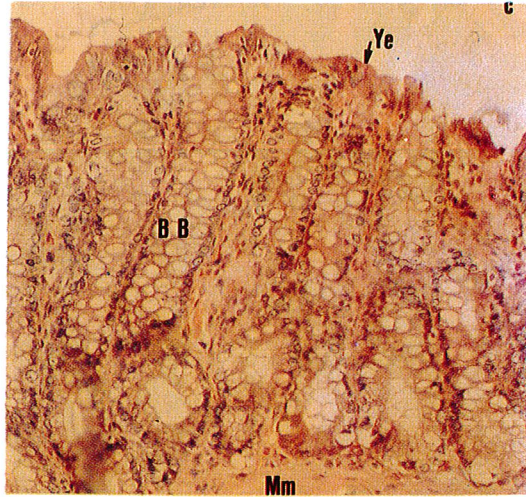
Kontrol grubu olarak ayrılan ve 2 saat süreyle 10 mM glukoz içeren 10 ml glukoz-Ringer solüsyonunda inkübe edilen kolon doku örneklerinin histolojik incelemelerinde normal yapılar dışında kayda değer bir bulguya rastlanmamıştır (Resim 1-a, b, c ve 2).



Resim - 1a

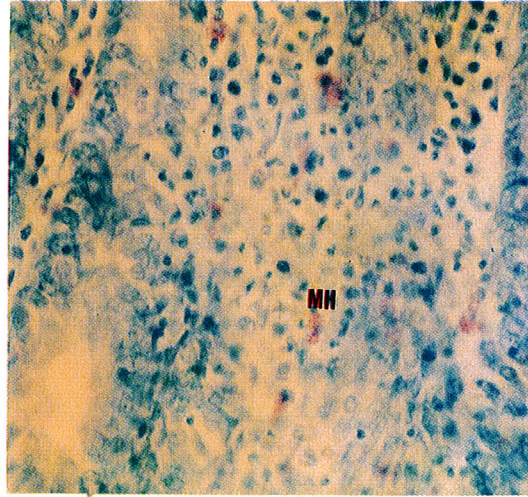


Resim - 1b



Resim - 1c

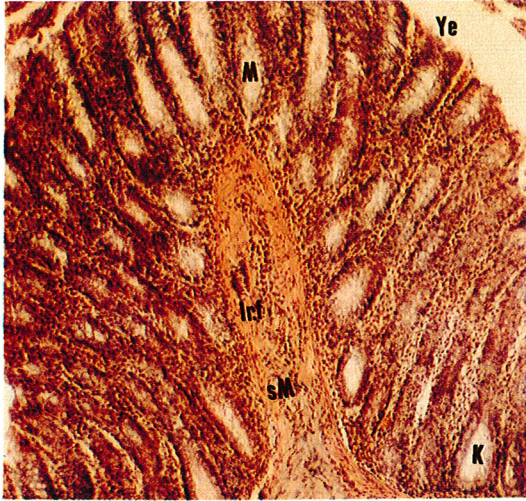
Resim - 1a, b, c : Kontrol grubuna ait kolonun distal bölümünden geçen görünüm (a) : Mukoza (M), Submukoza (sM) ve Tunika muskularis (TM) (x100); (bvec): Yüzey epiteli (Ye), Barsak bezleri (BB), Muskularis mukoza (Mm) normal histolojik yapıda izlenmekte (x200), Hematoksilen - Eozin).



Resim - 2 : Kontrol grubu kolonda, Mast hücreleri (MH) (Toluidin mavisi, 400).

### Deney Grubu

1 M'lik 1 ml  $H_2O_2$  ilave edilmiş glukoz-Ringer solüsyonunda inkübe edilen kolon örneklerinin histolojik incelemelerinde,  $H_2O_2$ 'in kolon mukozasında önemli toksik etkiye neden olduğu gözlemlendi. Yüzey epitelinde dökülme, yer yer dilate olmuş kriptler, goblet hücre kaybı, mukoza ve submukozada çeşitli tip yuvarlık hücrelerden (makrofaj, lenfosit, nötrofil, eozinofil) oluşan infiltratif alanlar dikkati çeken histolojik bulguları (Resim 3, 4, 5). Ayrıca, Toluidin mavisi ile boyanmış preparatlarda gerek mukoza gerekse submukozada sayıca artmış ve degranüle olmuş mast hücreleri ilgiyi çekti (Resim 6, 7).

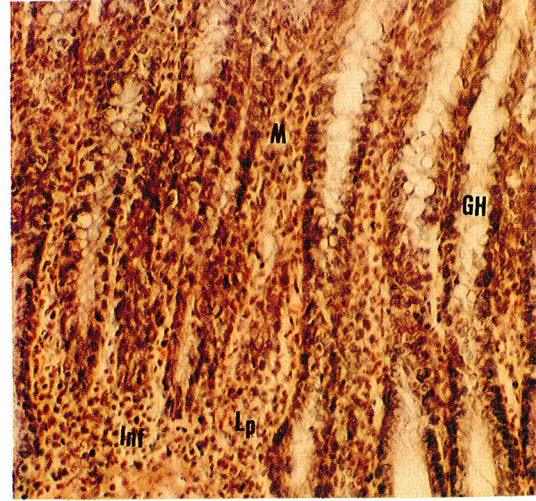


Resim - 3 : 1M'lik  $H_2O_2$  ile inkübe edilmiş kolonun histolojik görünümü. Yüzey epitelinde (Ye) dökülme, yer yer dilate kriptler (K), mukoza (M) ve submukoza (sM)'da polimorfonükleer ve mononükleer hücre infiltrasyonları (Inf) izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin, x100).

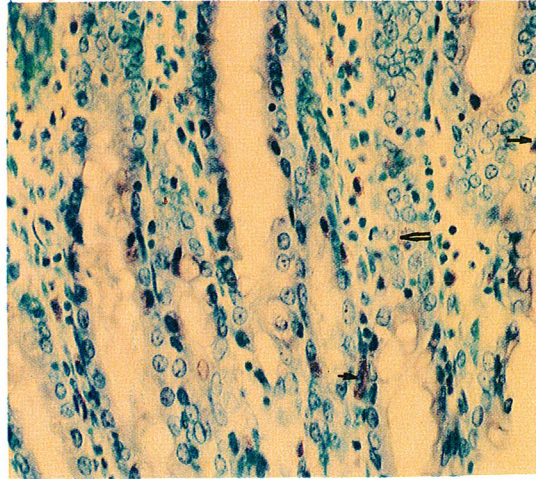


Resim - 4 :  $H_2O_2$  ile muamele edilmiş kolon doku örneğine ait görünüm. Mukoza (M), submukoza (sM), muskularis mukoza (Mm)'da  $H_2O_2$ 'nin neden olduğu histolojik değişiklikler izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin, x100).

$H_2O_2$  ve E vitamini içeren glukoz-Ringer solüsyonunda inkübe edilen ( $37^\circ C$ , % 5  $O_2$ , % 95  $CO_2$ 'lik etüvde) kolon örneklerinin histolojik incelemelerinde şu bulgular tespi edildi :  $H_2O_2$ 'e bağlı olarak, yüzey epitelinde dökülme, dilate kriptler ve mukozada polimorfonükleerlerin belirgin artışına rağmen submukoza normal histolojik görünümde izlendi. Bunun yanı sıra, goblet hücrelerinin büyük oranda korunduğu tespit edildi (Resim 8, 9, 10). Toluidin mavisi ile boyanmış preparatlarda ise, mast hücrelerinin artışına rağmen degranülasyon belirtileri nadiren gözlenmiştir (Resim 11).



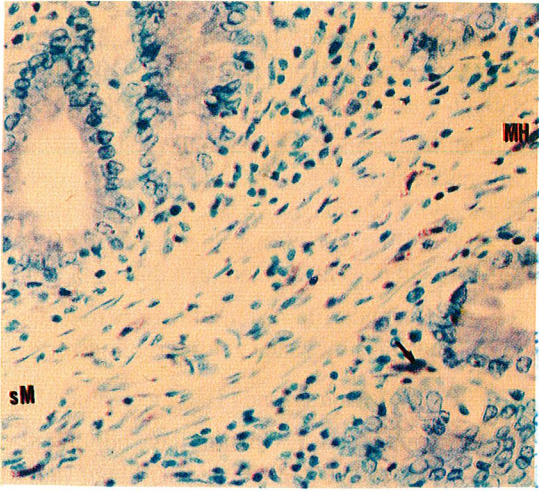
Resim - 5 :  $H_2O_2$  inkübasyonunda 2 saat süreyle bekletilen kolon doku örneğinde mukoza (M) Lamina propriasında (Lp) yuvarlak hücre infiltrasyonları (Inf) ve goblet hücre (GH) kaybı izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin, x100).



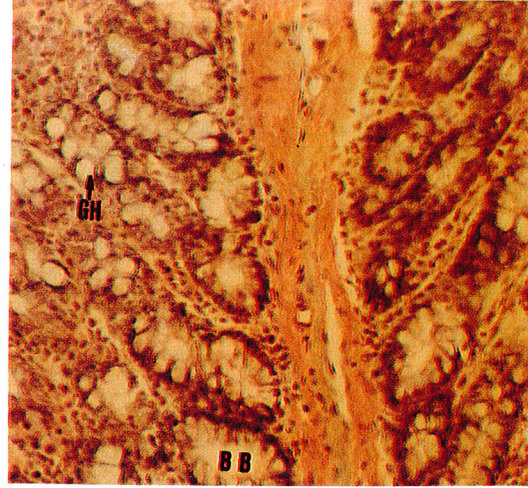
Resim - 6 :  $H_2O_2$  ile inkübe edilmiş kolon mukozası (M). Barsak bezlerinin lamina propriasında (Lp) sitoplazmaları metakromatik granüllerle dolu (tek ok) ve degranüle olmuş (çift ok) mast hücreleri yoğun bir şekilde izlenmektedir (Toluidin mavisi, x200).

## TARTIŞMA

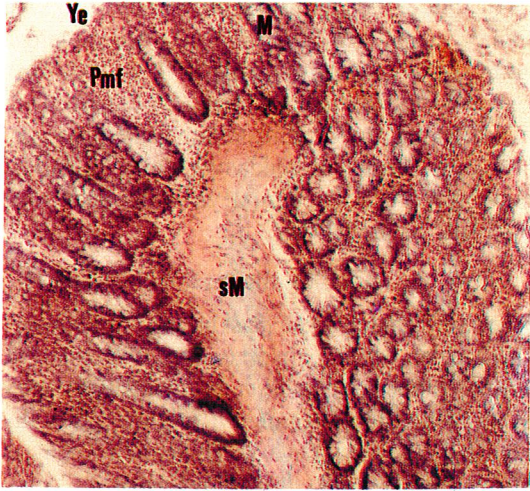
Reaktif oksijen metabolitleri (ROM)'nin enterit (Cross ve ark. 1987; Granger ve ark. 1986) ve gastrik ülserasyonların (Smith ve ark. 1987) çeşitli formlarında rolü olduğu kabul edilmektedir. Çeşitli patofizyolojik durumlarda oksidan baskının (ROM) neden olduğu parenkim hücre fonksiyon bozuklukları üzerinde süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin koruyucu bir etki gösterdikleri de rapor edilmiştir (Korthuis ve ark. 1991). Yakın zamanlarda, yangılı bağırsak hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan sülfapiridin, sukralfat, sülfasalazin ve 5 aminosalisilik



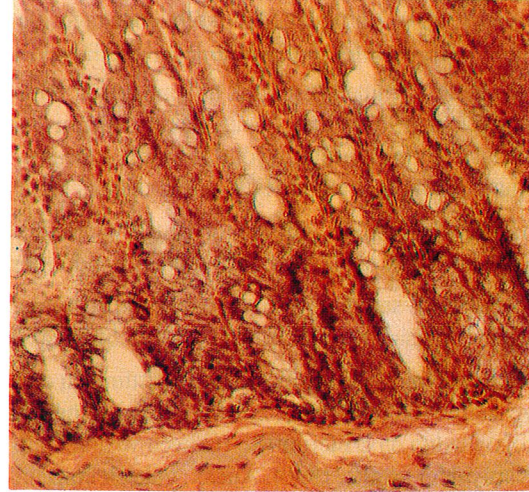
Resim - 7 : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grubunda submukozada (sM) mast hücreleri (MH) görülmekte (Toluidin mavisi x200).



Resim - 9 : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+E vit. grubunda, barsak bezleri (BB) goblet hücrelerinin (GH) normal yapıdakine benzer görünümü izlenmekte (Hematoksilen-Eozin, x200).



Resim - 8 : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+E vit. ile inkübe edilen kolon doku örneği; Yüzev epiteli (Ye) büyük oranda dökülmüş, mukozada (M) polimorfonükleer hücreler (Pmf) artmış, submukoza (sM) normal histolojik yapıda izlenmekte (Hematoksilen-Eozin, x100).



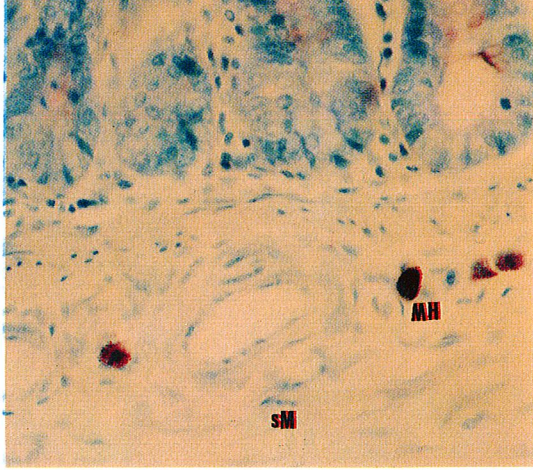
Resim - 10 : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+E vit. inkübasyonunda 2 saat bekletilen kolon dokusunda mukozanın histolojik görünümü (Hematoksilen-Eozin, x200).

asit gibi ajanlardan sülfasalazin ve 5 amino salisilik asid'in aynı zamanda reaktif oksijen temizleyici (antioksidan) özellikleri de olduğu bildirildi (Craven ve ark. 1987; Karahan ve ark. 1991; Kviety ve ark. 1988; Miyachi ve ark. 1987).

Araştırmalar, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin bağırsak elektrolit taşınımını değiştiren ve prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE) ve 6-keto-PGF1 $\alpha$  üretimini stimüle eden önemli ROM olduğunu ortaya koymuştur (Bern ve ark. 1989). İlâveten, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, myeloperoksidaz, ve eozinofilik peroksidaz'ın mast hücreleri (Chi ve Henderson, 1984; Coble ve ark. 1984; Henderson ve ark. 1980; Stendahl ve ark. 1983), fibroblastlar ve (Taylor ve ark. 1983), renal glomerular mezangial hücreler

(Baud ve ark. 1983) ve kültüre edilmiş endotelial hücrelerde (Lewis ve ark. 1988) PGE<sub>2</sub> ve/veya PGI<sub>2</sub> üretimini stimüle ettiği bildirildi. Ancak, bu stimülasyonun mekanizmaları bilinmemektedir. Prostaglandinlerin çeşitli ülserojenik ajanların neden olduğu mide, ince bağırsak ve kolon mukoza hasarları üzerine olan etkileri yapılan son çalışmalarda birbirine zıt sonuçlar nedeniyle henüz kesinlik kazanmamıştır (Bern ve ark. 1989; Karahan ve ark. 1991; Karayalçın ve ark. 1990; Schmidt ve ark. 1985; Takeuchi ve ark. 1988).

İzole nötrofil çalışmaları, 10<sup>5</sup> - 10<sup>6</sup> nötrofilin 10-100 Mm/ml konsantrasyonlarında H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretebileceğini göstermiştir (Nathan ve ark. 1987; Test



Resim - 11 : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+E vit. grubunda, submukozada (sM) sitoplazmaları metakromatik granüllerle tıka basa dolu mast hücreleri (Toluidin mavisi, x400).

ve ark. 1984). Normal memeli kolonunda fagositler (eozinofil, nötrofil ve makrofajlar) dokuda yaklaşık olarak 10<sup>6</sup> hücre/g. olarak bulunmaktadır (Becken ve ark. 1987). Yangılı bağırsak hastalıklarında bu hücrelerin konsantrasyonu daha da artacaktır. Bundan dolayı, üretilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> miktarında da bir artış olur. Normalde, düşük konsantrasyonlardaki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> artışının oksidatif zararlı etkilerini gidermek için oksidaz savunma sistemleri yeterlidir. Ayrıca, düşük konsantrasyonlarda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin bağırsakta hücre bölünmesi üzerinde önemli bir stimulan etkiye sahip olduğu, böylece epiteliyal tamirde önemli rol oynadığı da gösterilmiştir (Craven ve ark. 1986; Karayalçın ve ark. 1990). Ancak, yüksek konsantrasyonlardaki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, muhtemelen peroksidatif mekanizmalarla mukoza epitelinde irreversible permeabilite değişikliklerine neden olarak önemli hasarlar oluşturur (Karayalçın ve ark. 1990).

Gastrointestinal kanalda çeşitli patolojik süreçlerde, yüksek konsantrasyonlarda üretilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin olası etkilerini araştırmak için, Karayalçın ve ark.'nın (1990) geliştirdikleri in-vitro çalışma modeli bu araştırmanın temelini oluşturdu. Buna göre, 1 M konsantrasyonda 1 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ilave edilmiş inkübasyon ortamında 2 saat süreyle bekletilen sıçan kolon doku örneklerinde; yüzey epitelinde dökülme, kirpt dilatasyonu, goblet hücre kaybı, yuvarlak hücre infiltrasyonu izlenen başlıca histolojik bulgularımızdı. Bu yönüyle, bizim bulgularımız Karayalçın ve ark. nın (1990) sonuçlarıyla uyumludur. Bununla birlikte, toluidin mavisiyle boyanmış preparatlarda gözlediğimiz mast hücre hiperplazisi ve

degranülasyon belirtilerini içeren gözlemlerimizle ilgili herhangi bir sonuç tespit edemedik. Ancak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in mast hücrelerinden çeşitli mediyatörlerin salınımını (degranülasyon) stimüle ettiğini bildiren çalışmalar vardır (Chi ve Henderson, 1984; Coble ve ark. 1984; Henderson ve ark. 1980; Stendahl ve ark. 1983). Bu olayın olası açıklaması da, bir ROM olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in mast hücre membran düzeyinde, bilinen mekanizmalar ile neden olduğu peroksidatif hasar sonucunda meydana geldiği şeklindedir.

Yüksek konsantrasyonda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeren inkübasyon ortamına 50 mg E vitamini ilave edildiğinde; kolon mukozasında H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in neden olduğu yapısal bozuklukların önemli oranda engellendiği gözlemlendi. Bu olayda, E vitaminin ROM temizleyici özelliğinin rolü olduğunu düşündürmektedir: Nitekim Empey ve ark. (1992), radyasyonun neden olduğu gastrointestinal mukoza (jejenum, ileum ve kolon) hasarına karşı E vitamini tedavisinin koruyucu etkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Empey ve ark. (1992), bu olayın olası açıklaması olarak da, E vitaminin serbest radikal temizleyici özelliğinin rolü olduğunu bildirmişlerdir.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele edilen kolon doku örneklerinde, sıklıkla degranüle mast hücreleri gözlenmesine rağmen, inkübasyon ortamına E vitamini ilave edilmiş grupta, degranüle mast hücrelerinin daha az bulunmasında, E vitaminin antioksidan özelliğinden dolayı membran stabilizasyonunu sağlayıcı etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, in-vitro şartlarda yüksek konsantrasyonda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin kolon mukozasında neden olduğu zararlı etkilere karşı E vitaminin bir ROM temizleyicisi olarak koruyucu etkisi olabilir. Ancak, bu konuda daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle, in-vivo şartlarda da oksidan baskının toksisitesinin bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin doku da ölçülmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

Yazışma Adresi :

Dr. Osman ÖZCAN  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
ve Tıp Fakültesi  
Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı  
Etilik  
06018 ANKARA - TÜRKİYE  
Tel : 4 - 325 12 11 / 239

## KAYNAKLAR

1. Baud L, Hagege J, Sraer J, Randeau E, Perez J, Ardaillou R : Reactive oxygen production by cultured rat glomerular mesangial cells during phagocytosis is associated with stimulation of lipoxygenase activity, *J Exp Med* 158 : 1836-1852, 1983
2. Baynes JW : Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *Diabetes* 40 : 405-412, 1991
3. Becken W, Northwood I, Beliveau C, Grump D : Phagocytes in cell suspensions of human colon mucosa, *Gut* 28 : 976-978, 1987
4. Bern MJ, Sturbaum CW, Karayalçın SK, Berschneider HM, Wachsmann JT, Powell DW : Immune system control of rat and rabbit colonic electrolyte transport : Role of prostaglandins and enteric nervous system, *J Clin Invest* 83 : 1810-182, 1989
5. Bulkley GB : The role of oxygen free radicals in human disease processes, *Surgery* 94 : 407, 1983
6. Burton GW, Ingold KU : Autooxidation of biological molecules I. The Antioxidant activity to vitamin and related chain-breaking phenolic antioxidant in vitro, *J Am Chem Soc* 103 : 6472-6478, 1981
7. Chi EY, Henderson WR : Ultrastructure of mast cell degranulation induced by eosinophil peroxidase : Use of diaminebenzidine cytochemistry by scanning electron microscopy, *J Histochem Cytochem* 32 : 337-341, 1984
8. Coble BI, Lindroth M, Molin L, Stendahl O : Histamine release from mast cells during phagocytosis and interaction with activated neutrophils. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 75 : 32-37, 1984
9. Craven PA, Pfanstiel J, DeRubertis FR : Role of reactive oxygen in bile salt stimulation of colonic epithelial proliferation. *J Clin Invest* 77 : 850-859, 1986
10. Craven PA, Pfanstiel J, Saito R, DeRubertis FR : Actions of sulphasalazine and 5-Aminosalicylic acid as reactive oxygen scavengers in the suppression of bile acid-induced increases in colonic epithelial cell loss and proliferative activity, *Gastroenterology* 92 : 1998-2008, 1987
11. Cross CE, Holliwel B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D : Oxygen Radicals and human disease. *Ann Intern Med* 107 : 526-545, 1987
12. Empey LR, Papp JD, Jewell LD, Fedorak RN : Mucosal protective effects of vitamin E and misoprostol during acute radiation-induced enteritis in rats, *Dig Dis Sci* 37 (2) : 205-214, 1992
13. Granger DN, Hernandez LA, Grisham MB : Reactive oxygen metabolites : Mediators of cell injury in the digestive system. *Viewpoints On Digestive Diseases* 18 : 13-16, 1986
14. Henderson WR, Chi EY, Klebanoff SJ : Eosinophil peroxidase induced mast cell secretion. *J Exp Med* 152 : 265-279, 1980
15. Karahan Ö, Tavlı Ş, Tavlı L, Şahin M, Tatkan Y, Yol S, Bazer M : Ratların kolon lezyonlarında sukrafatin koruyucu ve tedavi edici etkisi, *GTA Bülteni* 33 : 21-29, 1991
16. Karayalçın SS, Sturbaum CW, Wachsmann JT, Cha JH, Powell DW : Hydrogen peroxide stimulates rat colonic prostaglandin production and alters electrolyte transport. *J Clin Invest* 86 : 60-68, 1990
17. Kaufman T, Kalderon N, Ullman Y : Aloe vera gel hindered wound healing of experimental second-degree burns : A quantitative controlled study. *J Burn Care Rehabil* 9 : 156, 1988
18. Kaufman T, Neuman RA, Weinberg A : Is postburn dermal ischaemia enhanced by oxygen free radicals? *Burns* 15 (5) : 291-294, 1989
19. Kavas (Özelçi) G : Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 9(1) : 1-8, 1989
20. Korthuis RJ, Kubes P, Tso P, Perry M, Granger DN : Transport kinetics for superoxide dismutase and catalase between plasma and interstitial fluid in the rat small intestine. *Free Radical Biol Med* 11 : 293-298, 1991
21. Kviety PR, Smith SM, Grisham MB, Mancini EA : 5-Aminosalicylic acid protects against ischemia/reperfusion induced gastric bleeding in the rat, *Gastroenterology* 94 : 733-738, 1988
22. Lewis MS, Whatley RE, Cain P, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA : Hydrogen Peroxide stimulates the synthesis of platelet activating factor by endothelium and induces endothelial cell dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest* 82 : 2045-2055, 1988
23. Low PA, Nickander KK : Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes, *Diabetes* 40 : 873-877, 1991
24. McCord JM, Fridovich F : Superoxide Dismutase : an enzymatic function for erythrocyte hemocuprein. *J Biol Chem* 244 : 609, 1969
25. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y : Effect of sulphasalazine and its metabolites on the generation of reactive oxygen species. *Gut* 28 : 190-195, 1987
26. Nathan CF : Neutrophil activation on biological surfaces. Massive secretion of hydrogen peroxide in response to products of macrophages and lymphocytes. *J Clin Invest* 80 : 1550-1560, 1987
27. Packer L : Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr* 53 : 1050-1055, 1991
28. Portakal S : Besinler ile aldığımız E vitamini. *Doğa Bilim Dergisi (Tıp)* 8(2) : 273-282, 1984
29. Schmidt KL, Hemagen JM, Smith GS, Hilburn PJ, Miller TA : Prostaglandin Cytoprotection against ethanol-induced gastric injury in the rat. *Gastroenterology* 88 : 649-659, 1985
30. Smith SM, Holm Rutili L, Perry A, Grisham MB, Arfors KE, Granger DN, Kviety PR : Role of neutrophils in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in the rat. *Gastroenterology* 93 : 466-471, 1987
31. Stendahl C, Molin L, Lindroth M : Granulocyte-Mediated release of histamine from mast cells; Effect of myeloperoxidase and its inhibition by antiinflammatory sulfone compounds. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 70 : 277-284, 1983
32. Takeuchi K, Nishiwaki H, Okabe S : Effects of gastric distension and prostaglandin on acid ethanol induced mucosal lesions in the rat. *Dig Dis Sci* 33 (12) : 1569-1577, 1988
33. Tappel AL : Vitamin E as the biological lipid antioxidant. *Vitam Horm* 20 : 493, 1962
34. Taylor L, Menconi MJ, Polgar P : The participation of hydroperoxides and oxygen radicals in the control of prostaglandin synthesis. *J Biol Chem* 258 : 399-405, 1984
35. Test ST, Weiss SJ, Quantitative and Temporal characterization of the extracellular H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pool generated by human neutrophils. *J Biol Chem* 259 : 399-405, 1984
36. Weimann BJ, Weiser H : Functions of vitamin E in reproduction and in prostacyclin and immunoglobulin synthesis in rats. *Am J Clin Nutr* 53 : 1056-1060, 1991