

Kocatepe Vet.J (2014) 7(2): 41-52

DOI: 10.5578/kvj.8486

Submission: 09.10.2014

Accepted: 24.10.2014

DERLEME

REVIEW

Antioksidanlar

Gülsüm Sinem KASAPÇOPUR ÖZEL*, Yavuz Osman BİRDANE

Anahtar Kelimeler

Antioksidan
Serbest Radikal
Oksidatif Stres

Key Words

Antioxidant
Free Radical
Oxidative Stress

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji A.D.
Afyonkarahisar /TÜRKİYE

*Bu Derleme, Gülsüm Sinem
KASAPÇOPUR ÖZEL'in Afyon
Kocatepe Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek
Lisans Bitirme Ödevinden
Özetlenmiştir.

Corresponding author
Email: gulsumsnem@yahoo.com
Telefon: 0505 652 75 36

ÖZET

Serbest radikaller hücrelerde bulunan DNA, protein, lipid yapılarına kalıcı hasarlar vermeleri sebebiyle oldukça zararlıdır. Radikallerin vücuttaki endojen kaynakları mitokondriyal elektron taşıma sistemi, arachidonik asit metabolizması, fagositoz, enzim reaksiyonlarıdır. Eksojen kaynaklar arasında radyasyon, ozon, sigara, UV ışınlar, kimyasal maddeler, ilaçlar, metaller yer alır. Gerek endojen gerekse eksojen kaynaklar sonucu oluşan radikaller ve onların metabolizma ürünleri, vücudun kendi savunma mekanizmalarından biri olan antioksidan savunma ile zararsız hale getirilirler. Fakat bazen bu denge bozulur, dokularda hasar oluşur ve oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres nedeniyle vücutta kanser, ateroskleroz, hipertansiyon, astım, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, Alzheimer, Parkinson, romatizma, karaciğer hastalıkları ve daha pek çok hastalık meydana gelir. Vücutta doğal olarak bulunan antioksidanlar ve dışarıdan alınan antioksidanlarla bu hastalıkların önlenmesi ve tedavilerinin yapılmasına dair bir çok çalışma mevcuttur. Eksojen antioksidanlardan olan E, C ve A vitaminleri, flavonlar, likopen, eser elementler, tiol bileşiklerinin giderek önemi atmaktadır.



SUMMARY

Antioxidants

Free radicals are very harmful radicals that give damage to DNA, lipids, proteins in living organisms. The endogenous sources of radicals are mitochondrial electron transport, phagocytosis, arachidonic acid metabolism, enzyme reactions. Radiation, cigarette smoke, ozone, UV light, chemicals, drugs, metals are the exogenous sources of radicals. Free radicals can be harmless by the defence of organism called antioxidant defence. In sometimes the equilibrium between radicals and antioxidant defence system can breakdown. At this time radicals give harm to tissues and oxidative stress occurs. A lots of diseases occurs by oxidative stress like cancer, atherosclerosis, hypertension, asthma, diabetes mellitus, Alzheimer, Parkinson, rheumatoid arthritis, etc. Endogenous and exogenous antioxidants can be used in prophylaxis and therapy. The importance of E, C and A vitamins, flavonoids, lycopene, trace elements, thiol compounds increases as a antioxidant.

GİRİŞ

Vücudumuzda oksidatif stresi önleyen, enzimler ve endojen maddeler bulunur. Fakat bazen Oksidanlar belirli bir düzeyin üzerine çıkar veya antioksidanlar yetersiz olup, denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar. Bu zararlı etkilerin bütünü oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu nedenle vücuda dışardan koruyucu, engelleyici, iyileştirici özelliklere sahip antioksidanların alınması gerekir (Valko ve ark 2007).

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidan, bu olaya da antioksidan savunma denir. Belirli bir düzeye kadar olan oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir (Mates ve ark 1999). Son yıllarda antioksidanlar üzerine yapılan çalışmalarda antioksidanların kanser, solunum yolu hastalıkları, kalp damar hastalıkları vb. üzerinde iyileştirici özellikleri görülmüştür.

Antioksidanlar, oluşan serbest radikalleri toplayıp, kararlı hale getirerek, zincir kırıcı etki ile serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonları durdurarak, baskılayıcı etki ile reaksiyon hızını azaltarak, onarıcı etki ile biyolojik moleküllerdeki hasarı onararak, organizmadaki antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttırarak etki gösterirler (Dündar ve Aslan 2000).

Canlıların kendilerini koruyacak antioksidan savunma mekanizmaları bazı durumlarda yeterli gelmez ve eksojen antioksidanlara ihtiyaç duyulur. Antioksidan savunma katalaz, SOD vb. enzimler aracılığıyla olursa enzimatik antioksidan savunma; tokoferol, askorbik asit vb. maddelerle olursa nonenzimatik antioksidan savunma olarak tanımlanır (Valko ve ark. 2007).

1. Enzimler

1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz enzimi süperoksidin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.

İnsanda SOD'un iki tipi bulunmaktadır. Bunlar sitozolde bulunan dimerik, Cu ve Zn içeren izomer (Cu-ZnSOD) ile mitokondride bulunan tetramerik Mn içeren izomerlerdir (MnSOD). Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücrelerde süperoksit düzeyini düşük tutmak ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmektir. SOD

aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır (Valko ve ark 2006).

1.2 Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Diğer antioksidanlarla birlikte solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan GSH-Px'dir (Akkuş 1995).

1.3 Glutatyon S-Transferaz (GST)

Başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı selenyum bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar. Katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptir. Hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı özellik ile detoksifikasyon yapar. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizler (Akkuş 1995).

1.4 Katalaz (CAT)

Peroksidomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. Hidroksil radikali oluşumunu hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayarak engeller (Valko ve ark. 2007).

1.5 Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi (O_2^-) detoksifiye eder. Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli devam eden normal bir reaksiyondur, bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak çoğu zaman süperoksit (O_2^-) üretimi mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini aşar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin (O_2^-) zararlı etkilerine engel olurlar (Akkuş 1995).

2. Vitaminler

2.1 Vitamin C (Askorbik Asit)

Kapalı formülü $C_6H_8O_6$ olan bir ketolaktondur. Suda çözünebilir zayıf asidik karakterlidir. Özellikle turuncgiller olmak üzere yeşil sebze ve meyve bol miktarda bulunur. İnce bağırsaklardan kolaylıkla emilir (Cadenas ve Packer 1996).

Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı iyi bir antioksidandır. Süperoksit, hidroksil, singlet oksijen, hidroperoksil, lipid peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek onları ortamdaki temizler. Lipid moleküllerinin oksidasyonu

ile oluşan lipid peroksidler; vitamin C'nin antioksidan etkisiyle sulu ortamda çözülerek oksidan etkilerini kaybederler(Kra-Kud ve ark 2006).

Vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir prooksidan olarak kabul edilebilir. Ancak bu tip etkinin düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, askorbat ve geçiş metallerinin yoğunluğu, Vitamin C'nin antioksidan ve prooksidan olmasını belirleyen faktörlerdir(Azqueta ve ark 2007).

İdeal bir antioksidanın, serbest radikal hasarını önleyebilmesi için, hem suda hem de yağda çözünür özellikte olması gerekir. E vitamini ile verilen askorbik asit, hem yağ hemde sulu ortamda etki gösterdiğinden, serbest oksijen radikallerini temizleyici etkisi oldukça kuvvetlidir(Huang ve ark 2006).

Kanser tedavisinde kullanılan bir ilaç olan sisplatinin, böbreklerde oluşturduğu oksidatif stres kaynaklı hasarı, C vitamininin E vitaminine oranla daha etkili bir şekilde önlediği gözlenmiştir. Bu etki, hücredeki antioksidan savunma sistemi düzeyini normal hale getirme şeklinde olmuştur(Ajith ve ark 2007).

Mide özsuvarında bulunan C vitamini, nitrit yakalayıcı etki göstererek karsinojenik N-nitroza bileşikleri oluşumunu engelleyerek mideyi koruyucu etki gösterir(Akgün 2002).

2.2 Vitamin E (α -tokoferol)

Tokoferollerin alfa, beta, gama, delta vb.çeşitli türleri bulunmaktadır. Antioksidan aktivitesi en yüksek olan tokoferol de α -tokoferol'dür. Vitamin E, bitkisel yağların sabunlaşmayan kısımlarında, yer fıstığı, badem, pamuk ve keten tohumlarında bulunur(Larson 1997)

E vitamini lipid peroksidasyon ürünlerini tutarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını durdurarak reaktif oksijen radikallerini inaktive eder(Bader ve ark 2006)

Vitamin E, okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir. Vitamin E ve C'nin birlikte verilmesinin, ortalama kan lipid peroksid konsantrasyonunda azalma sağladığı, Ayrıca DNA'nın oksidatif hasarından kaynaklanan karsinogenezisi ve kromozomal kırıkları önlediği saptanmıştır (Azzi ve ark 2003).

Glutatyon peroksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki

gösterirler. Glutatyon peroksidaz oluşmuş peroksidleri ortadan kaldırırken, vitamin E peroksidlerin sentezini engeller(Masella ve ark 2005).

Vitamin E selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar. Selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır(El-Demardash 2004).

Vitamin E'nin antioksidan etkisi ile ilgili araştırmaların önemli kısmı, deri antioksidan kapasitesini arttırdığını ortaya koymaktadır. Cilt yaşlanmasına ve ışığın deri üzerindeki yıpratıcı etkisine karşı daha güçlü bir korunma oluşturmada vitamin E ve kombinasyonları önemli düzeyde etkilidir(Larson 1997).

2.3 Vitamin K

K vitamini; ıspanak, lahana, domates, bezelye, hububat gibi bitkisel besinlerde bulunur. Vücutta kanın pıhtılaşmasında ve kemiklerde kalsiyum çökmesinde rol alır. Vitamin K'nın metabolik ürünleri de zincir kırıcı bir antioksidan etkiye sahiptirler. Bu etki homojen sıvılarda vitamin E'ye eşit, yumurta sarısı gibi veziküler ortamlarda Vitamin E'den fazladır. Vitamin K metabolitlerinden vitamin K-hidroksikinin, sürekli rejenere olabildiğinden güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir. Vitamin K₁ ve vitamin K₂'nin antioksidan aktivitelerinin benzer olduğu belirlenmiştir(Dündar ve Aslan 2000).

3. Karotenoidler

Karotenoidler; hidroksil, süperoksit ve peroksil radikalleri ile etkileşime girerek radikal süpürücüsü olarak iş görür. Yapılarındaki çift bağların yerleşik olmayan eşleşmemiş elektronlara bağlanması sonucu antioksidan aktivite gösterirler. Yüksek konsantrasyonlarda, lipidleri peroksidasyondan korurlar. Serbest radikaller ile karotenoidler arasındaki ilişkide temel olarak üç mekanizma göze çarpar. Serbest radikallere yeni bir radikal ekleme, yapısından bir hidrojen kopararak radikali etkisiz hale getirme ve yapısından bir elektron transfer ederek radikali yüksüzleştirme şeklindedir(Larson 1997).

3.1 β -karoten

A vitamini normal görmede, hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında, epitel bütünlüğün sağlanmasında, immun yanıtta, genitöüriner sistem üzerinde kritik rol oynar.

Vitamin A'nın ön maddesi olan β -karotenin singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksid radikalleriyle direkt olarak

etkileşerek antioksidan görev gördüğü saptanmıştır (Cadenas ve Packer 1996).

β -karoten ve E vitaminin sigara içen kişilerde akciğer kanseri riskini önlediği, düşük bulunan DNA (8-OHdG) ve protein (karbonil) oksidasyon parametreleri ile gösterilmiştir (Lee ve Park 2003).

β -karotenin antioksidan ya da prooksidan etkisi, akciğerlerdeki oksijen basıncına ve β -karoten konsantrasyonuna bağlıdır. Yüksek oksijen basıncında antioksidan etkinin düştüğü, düşük basınçlarda güçlü bir singlet oksijen tutucusu olduğu gözlenmiştir (Zhang ve Omeye 2001).

3.2 Likopen

Likopen kırmızı renkte bir karotenoiddir.

Yapısındaki çift bağların fazla olması nedeniyle, diğer karotenoidlere oranla daha çok singlet oksijen yakalar. Ayrıca hidrojen peroksit ve nitrojen dioksiti de inaktive etme yeteneği vardır. Diğer karotenoidler gibi tiyol ve sülfonil radikallerini de tutar. Nitrojen dioksitin neden olduğu membran hasarı ve hücre ölümüne karşı lenfositleri korur. Likopenin antioksidan özellikleri yanında hücreler arası iletişimdeki rolüyle de hücreleri kansere karşı korur (Cadenas ve Packer 1996).

İşlenmiş domates ürünlerinde cis izomeri yapısı daha fazla olduğundan, işlenmemiş çiğ domatese oranla daha çok likopen biyoaktivitesi gözlenir.

Yapılan çalışmada, domates ürünlerini bol miktarda tüketen kişilerde, likopen maddesinden dolayı prostat kanserine yakalanma olgusu daha az görülmüştür. Kolon, rektum, mide, meme ve mesane kanserlerinin önlenmesinde likopenin etkisi ispatlanmıştır. Beyaz adipoz dokudan alınan biyopsi örnekleriyle akut miyokard infarktüsü geçirmiş kişilerde likopen seviyesi araştırıldığında düşük bulunmuştur HIV virüsü ile infekte kadın ve çocuklarda yapılan bir çalışmada yine serum likopen seviyelerinin normal insanlara oranla düşük olduğu görülmüştür (Rao ve Agarwal 1999).

4. Melatonin (MEL)

Doğumdan itibaren 3 aya kadar çok az olan MEL salınımı, giderek artmakta ve sirkadien doğasını kazanmaktadır. pineal bezden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Normal genç erişkinlerde gündüze göre, gece 3-10 kat daha yüksek bulunur. Yaşlanma ile birlikte MEL sentezinin azaldığı gösterilmiştir (Reiter 2003).

İn vivo ve in vitro çalışmalarla antiproliferatif ve antioksidan etkilere de sahip olduğu gösterilen MEL'in, kanser ve yaşlanmanın önlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (Boutin ve ark 2005).

Direkt antioksidan etki ile HO \cdot , H $_2$ O $_2$, HOCl, NO \cdot , ONOO \cdot gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiği ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir. MEL'in antioksidan özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır (Anisimov ve ark 2006).

Askorbat, alfa-tokoferol ve glutatyon gibi zincir reaksiyonlarını kırabilen diğer antioksidanlardan farklı olarak, peroksil radikalini yakalayarak lipid peroksidasyonunu sonlandırır. MEL'in bu antioksidanlardan daha güçlü olduğu, GSH'dan ve mannitolden daha güçlü bir şekilde OH \cdot radikalini yakaladığı in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. 5-OH-triptofan, 5-OH-triptamin ve serotonin ile kıyaslandığında, NO \cdot oluşumunu daha fazla azalttığı saptanmıştır (Karbownik ve ark 2001). Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında, MEL'e bir üstünlük sağlamaktadır.

Organofosfat bileşiği olan fenthion ile yapılan toksikolojik çalışmada, düşen β -karoten ve retinol seviyelerini normal düzeye getirmiş, artan seruloplazmin seviyesini düşürmüş, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzim seviyelerini arttırmıştır (Büyükokuroğlu ve ark 2007).

5. Tiyol Bileşikleri

5.1 Glutatyon (GSH)

Glutatyon karaciğerde sentezlenebilen bir tripeptittir. Okside olmuş hali glutatyon disülfittir (GSSG). Hücrede; sitozol, çekirdek ve mitokondride bulunur. Organizmada hücre içinde depolanır ve GSH/GSSG oranı hücredeki oksidatif stress miktarını yansıtır (Valko ve ark. 2007).

Glutatyon ve indirgenmiş formunda, oksidatif hasar ve toksik maddelere karşı hücreyi koruyan bol miktarda tiyol grubu vardır. Dokularda açığa çıkan lipid peroksitler, hidrojen peroksit, askorbik asit, serbest radikalleri indirger (Aydilek ve Aksakal 2003). Oksidatif strese karşı detoksifikasyon görevindeki glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz gibi enzimlere kofaktör olarak reaksiyonlara katılır (Masella ve ark 2005).

Eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir. Transplantasyon amacıyla organların

korunmasında ve siklofosamid gibi sitotoksik ilaçların organ hasarı oluşturmasını engeller. Ayrıca kistik fibrosis gibi hastalıklarda aktive fagositlerden kaynaklanan ROS' ların yaptıkları akciğer hasarını da azaltır(Akkuş 1995).

5.2 Sistein

Tiyol içeren aminoasitlerden biri olan sistein GSH sentezinde önemli rol oynar. GSH sentezi için hız belirleyici bir enzimi onarır. Dolayısıyla sistein, GSH sentezi için hız belirleyici bir aminoasit olarak kabul edilebilir. Sistein, protein sentezi için kritik bir substrat, GSH ve taurin sentezi için hız belirleyici bir belirteçtir; aynı zamanda, hücre dışı indirgeyici ajan olarak önemli rol oynar(Parcell 2002).

5.3 N- Asetilsistein (NAC)

Sisteinin türevidir olan N-asetilsistein, sistenin GSH'ye çevrilmesinde bir ara üründür. Endojen olarak yapılabilen ve besinlerde bulunan NAC, serbest radikalleri temizleyebilen sülfidril gruplarına sahiptir. Ayrıca, hücrelerde GSH konsantrasyonunu artırarak doğal antioksidan savunmayı güçlendirir. Bu etkileriyle KOAH'lı hastalarda artan oksidatif hasarı önlemede etkilidir(Dekhuijzen 2004).

NAC serbest radikalleri tutarak intraselüler glutatyonun normal seviyede kalmasını sağlar. Ayrıca kalp ve akciğer hastalıklarında, parasetamol, paraquat, ağır metal zehirlenmelerinde kullanılır(Yürümez ve ark 2007).

Gamma radyasyon ile oluşturulan oksidatif stres sonucu rat karaciğerlerinde MDA seviyesi, nitrat/nitrit oranı, DNA hasarı artarken, antioksidan enzim seviyesi düşük bulunmuştur. NAC uygulaması bu etkileri tersine çevirmiştir(Mansour ve ark 2007).

NAC, glutatyon sentezinde prekürsör olarak görev alırken glutatyon seviyesini rejenere eden enzimlerin stimülasyonunu sağlar. Bu etkisiyle endojen bir antioksidan olan glutatyon seviyesi korunur.

Organofosfat bileşiklerinin neden olduğu oksidatif strese; NAC oksidatif hasarı önlemiş, glutatyon, nitrit/nitrat seviyelerini yükseltmiş ve malondialdehit seviyesini düşürmüştür(Yürümez ve ark 2007).

5.4 Metionin

Metionin, önemli bir metil vericisi olup, proteinlerin sentezi için gereklidir. Vücuttaki sülfürün temel kaynaklarından biri olup, hayvanlar tarafından sentezlenemeyip besinlerle yeterli miktarlarda alınabilir. Metionin, toksik olan

asetaldehidin düzeyini düşürerek alkolün zararlı etkilerini azaltabilir (Parcell 2002). Kronik alkolle zehirlenen ratlarda karın bölgesinde oluşan oksidatif stresin sistein, metionin, vitamin C ile önlenebileceği gözlenmiştir(Amanvermez ve ark 2008).

Metionin indirgenme yükseltgenme reaksiyonlarına bağlı olarak katalitik etki yaratır ve hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Bu etkinin parkinson hastalığı tedavisinde faydalı olacağı bildirilmiştir(Wassef ve ark 2007).

5.5 Taurin

Taurin, retina başta olmak üzere birçok dokuda yoğun olarak bulunur. Safra asidi konjugasyonu, detoksifikasyon, membran stabilizasyonu, osmoregülatör ve nörotransmitter işlevlerinin yanı sıra vücuttaki birçok dokuda antioksidan işlevi vardır. Epilepsi ve diğer konvulsif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, maküler dejenerasyon, hiperkolesterolemi ve alkolizm gibi değişik sorunların tedavisinde kullanılabilir(Parcell 2002).

Ateroskleroz oluşmuş tavşanlarda; taurin uygulanması ile plazma, karaciğer, aorta ve VLDL ve LDL fraksiyonunda artmış olan lipit peroksit düzeylerinin azaldığı, karaciğerinde vitamin C düzeylerini arttırdığı ve azalmış olan GST aktivitesini yükselttiği saptanmıştır. Buna göre, taurinin ateroskleroz oluşturulan tavşanlarda da oksidatif stresi azaltmasında antioksidan etkinliğinin rolünün olduğu sonucuna varılmıştır(Balkan ve ark 2004).

5.6 Merkaptopropionilglisin (MPG)

Vücutta sülfür gruplarını serbestleştirir; radyasyon hasarına karşı koruyucudur ve kardiyoprotektif özellik gösterir. İskemi-reperfüzyon sırasında süperoksit sentezi inhibe ederek karaciğer parenkimi üzerinde önemli bir koruyucu etkiye sahiptir(Abdo ve ark 2003). Bir hidroksil radikali temizleyicisi olan MPG, iskemi-reperfüzyonun neden olduğu kalp kası kontraktıl fonksiyonunun kaybına karşı koruyucu etki gösterir. Bunu kardiyak membranı serbest radikal hasarına karşı koruyarak ve iskemik miyokarda sitosolik Na⁺ yüklenmesini engelleyip, mitokondriyal membran bütünlüğünü sağlayarak yaptığı ileri sürülmüştür(Tanonaka ve ark 2003).

5.7 Lipoik asit(LA)

Hem lipoik asit hem de redükte formu dihidrolipoik asidin (DHLA) yapısında iki tiyol grubu bulunur. Lipoik asit çeşitli dokuların hücrelerinde DHLA'ya indirgenir. İskemi reperfüzyon hasarı, diyabet, katarakt oluşumu, nörodejenerasyon,

yaşlanma ve radyasyon hasarı gibi birçok durumda yararlı olduğu gösterilmiştir (Packer ve ark 2001).

Lipoik asit, hidroksil radikali ve hipokloröz asidi temizler; süperoksit ve peroksil radikali üzerine etkili değildir. Dihidrolipoik asit ise glutatyondan daha güçlü antioksidan etkiye sahip olup, hipokloröz asit, peroksil ve hidroksil radikallerini tutar (Navarri-izzo ve ark 2002).

Lipoik asit ve metaboliti dihidrolipoik asit metal şelasyonu yaparak, serbest radikalleri tutarak, endojen antioksidanları onararak oksidatif hasarı önler. Lipoik asit demir iyonlarını bağlarken, dihidrolipoik asit daha çok kadmiyum iyonlarını bağlar. Lipoik asit metabolitinin prooksidan etkisine karşı antioksidan olarak davranır. (Biwenga ve ark 1997).

Toksik dozda verilen asetaminofenin, karaciğerde antioksidan sistem üzerinde neden olduğu olumsuz etkileri önler (Abdel-Zaher 2008).

6. Flavonlar

Flavonlar antioksidatif etkilerini; ksantin oksidaz, lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi enzimleri inhibe ederek, metal iyonları ile şelat oluşturarak, diğer antioksidanlarla etkileşime girerek, süperoksit anyonları, lipid peroksil radikalleri ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikalleri yakalayarak gösterirler (Cadenas ve Packer 1996).

Kuşkonmaz, brokoli, ıspanak, narenciye türleri gibi bitkilerin içeriğinde bulunan farklı flavon türevleri antioksidan etki gösterirler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kateşin, kersetin, mirsetin, luteolin, morin, siyanidin gibi flavonların antioksidan etkileri üzerine durulmaktadır (Sun ve ark 2007).

Kateşinin C ve E vitamini ile kullanımı sonucunda kronik böbrek hastalarında, insülin rezistansında ve aterosklerotik durumda değişiklik meydana gelmiştir. Antioksidan kapasite artarken malondialdehit seviyesi ve kan basıncı düşmüştür (Korish ve Arafah 2008).

Kersetin akciğer, böbrek ve karaciğer gibi organlardaki nikotin kaynaklı oksidatif hasara karşı koruyucu rol alır. Bu organlarda lipid peroksidasyonunu düşürür, antioksidan sistemi dengeler, DNA'yı korur (Muthukumaran ve ark 2008).

Soya fasülyesinde bol miktarda bulunan fitoöstrojen özelliğindeki genistein izoflavonlar içinde en yüksek antioksidan aktiviteye sahip madde olarak bilinmektedir (Knight ve Eden 1996). Aneja ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada genistein ve daidzein uygulaması sonucunda, karbontetraklorüre bağlı karaciğer hasarının, glutatyon-s-transferaz enzimi

aracılığıyla glutatyon seviyesinin korunarak sağlandığı ve lipid peroksidasyonunun önlendiği belirlenmiştir (Aneja ve Upadhyaya 2005).

Alyuvarlarda izoniazid kaynaklı oksidatif hasara karşı CAPE'nin düzeltici etkisi gözlenmiştir. Skin-flap uygulaması yapılan ratlarda oluşan bölgesel iskemi reperfüzyon sonrası uygulanan CAPE, dokuyu oksidatif hasara karşı korumuştur (Aydoğan ve ark 2007).

7. Polifenoller

Antioksidan, antikanserojen, antitumör, antiaging etkiye sahip bileşiklerdir. Adaçayı, biber, balkabağı, yeşil bakla, bezelye, pırasa, brokoli, ıspanak, üzüm, böğürtlen, soya fasülyesi gibi birçok meyve ve sebze antioksidan etkili fenolik bileşiklere rastlanmıştır (Türkmen ve ark 2005).

Serbest radikalleri indirgeyici, hidrojen verici, singlet oksijen tutucu, metal şelatörü olarak antioksidan etki gösterirler (Loo ve ark 2008).

Bitkilerde yaygın olarak bulunan fenol bileşiklerinden, kateşin, klorojenik asit, siyanidin, epikateşin, peonidin gibi maddelerin tek başlarına da kendi karakteristik antioksidan özelliklerini gösterdikleri görülmüştür (Heo ve ark 2007).

Böğürtlenden elde edilen fenol ekstraktları, ratlarda oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kullanılmış, lipid peroksidasyonu azaltıcı ve serbest radikal tutucu etkiye bağlı olarak antioksidan ve kardiyoprotektif etki gözlenmiştir (Cespedes ve ark 2008).

7.1 Resveratrol

Resveratrol (3,4,5-trihidroksistilben) üzüm, yer fıstığı, çilek, kiraz gibi meyvalarda bol miktarda bulunan, polifenol yapısında doğal bir antioksidan maddedir (dela Lastra ve Villegas 2007).

Ateroskleroz oluşumunu önleyici, antiinflamatuar, antikanserojen, immunomodülatör, antitumör, antifungal özellik gösterir. Güçlü bir antioksidan olup, reaktif serbest radikalleri tutarak ve metal şelasyonu yaparak oksidatif hasarı önler (Dernek ve ark 2004).

İskemi-reperfüzyon kaynaklı oksidatif stresi önleyerek kalp dokusunda, iskelet kaslarında, spinal korda bu dokuları koruyucu etki yaratmaktadır. İskemiden önce uygulanan resveratrol bu koruyucu etkiyi daha da güçlendirmiştir. İskelet kaslarında da iskemik hasarı önlediği belirtilmiştir. Sigara dumanı alveoler epitel hücrelerinde glutatyon seviyesini düşürerek oksidatif hasara sebep olur. Resveratrol glutamat-sistein ligaz enzimi aracılığıyla glutatyon

seviyesini yükseltir ve serbest radikalleri tutar(Robb ve ark 2007).

7.2 Ferulik Asit

Ratlarda nikotin kaynaklı lipid peroksidasyon üzerine ferulik asit etkisinin incelendiği bir çalışmada, laktat dehidrojenaz aktivitesinde düşme, akciğer, karaciğer ve dolaşımda lipid peroksid miktarlarında düşme, DNA kırıklarında azalma, karaciğer ve akciğerde antioksidan seviyede genel olarak artma izlenmiştir. Bu etkiler N-asetilsistein ile karşılaştırılmış ve birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir(Sudheer ve ark 2008). Başka bir çalışmada bir tür çay örneğindeki ferulik asitin, COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir(Vanisree ve ark 2008).

8. Selenyum

Selenyum vücut için gerekli bir element olup, oksidatif hasara karşı protein, DNA ve kromozomları korur(El-Demardash 2004). Selenyum glutatyon peroksidaz aktivitesi için gereklidir. Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksiti metabolize eder ve antioksidan savunma sisteminin temelidir(Valko ve ark. 2007).

Normal hücrelerin malign hücelere dönüşmesini engelleyerek antimitojenik etki gösterir. Glutatyon peroksidaz ve tioredoksin redüktaz enzimlerinin yapısında bulunması sebebiyle, DNA ve diğer hücresel yapıları oksidatif hasara karşı koruma görevi görür. Selenyumun, karsinogenezin, başlama ve ilerleme safhalarını inhibe ettiğini ve hedef hücrelerde proliferasyon hızını düşürdüğünü gösteren bulgular vardır(Brenneisen ve ark 2005).

9. Karnitin

Karnitin et, süt, yumurtada bulunan, besinlerle dışarıdan alınan, yağ metabolizmasında görevli bir maddedir. Karnitin yağ asitlerini taşıyarak lipid peroksidasyonunu engeller. Demir iyonları ile şelat oluşturur. Enerji üretimindeki fonksiyonu nedeniyle, protein ve antioksidan enzim seviyeleri hücrelerde yükselir. Yapısında bulunan bileşikler sayesinde E vitamini, tiyol grupları, glutatyon yenilenmesinde rol alır. Diyabette hücre membran stabilitesinde bozukluklar oluşur. Karnitin, fosfolipid, glikolipid ve proteinlerle reaksiyona girerek hücre membranının stabilitesini korur(Rajasekar ve Anuradha 2007)

10. Erdosteine

Erdosteine on yılı aşkın bir süredir kronik akciğer hastalığında kullanılan bir ilaçtır. Yapısındaki

sülfidril grupları sayesinde mukolitik, serbest radikal tutucu ve antioksidan etkileri vardır. Lipid peroksidasyonunu, nötrofil infiltrasyonunu ve hücre apoptozisini önler(Moretti ve Marchioni 2007).

Bleomisin kaynaklı akciğer fibrozisinde, akciğerlerde glutatyon ve SOD seviyelerinin düştüğü görülmüştür. Oral olarak alınan erdosteine, bu etkileri ortadan kaldırarak nötrofil etkinliğini engellemiş ve serbest radikal tutucu etkisiyle lipid peroksidasyonu azaltmıştır(Boyacı ve ark 2006).

Kolon iltihabı olgularında makroskopik ve mikroskopik doku hasarları artmıştır. MDA, kollojen seviyelerinde, miyeloperoksidaz aktivitesinde, DNA fragmentasyonunda artma ve glutatyon seviyesinde düşme görülmüştür. Erdosteine tüm bu bulguları tersine çevirmiştir(Şener ve ark 2007)

Solumun yoluyla alınan kömür tozu, özellikle maden işçilerinde akciğer hastalıklarına sebep olur. MDA, NO, ksantin oksidaz seviyeleri yükselir, akciğer doku ve eritrositlerinde IL-6 ve TNF- α oluşur. Erdosteine antioksidan enzim seviyelerini arttırarak ve miyeloperoksidaz aktivitesini azaltarak akciğer dokusundaki hasarı önler(Armutcu ve ark 2007).

Sisplatin ve doksorubisin kaynaklı hepatotoksisite, vankomisin ve gentamisin kaynaklı nefrotoksisite, sisplatin kaynaklı ototoksisite, izoniazid kaynaklı nörotoksisite, parasetamol kaynaklı karaciğer ve böbrek hasarı erdosteine uygulaması ile engellenmiştir. Erdosteine bu etkileri, serbest radikalleri tutma ve antioksidan enzim seviyelerini yükseltmesiyle doğru orantılıdır(Koc ve ark 2005).

11. Karvedilol

Hipertansiyon ve aterogenez patogenizinde rol alan serbest radikalleri tutma ve baskılama etkileri gözlenmiştir. Ayrıca antiinflamatuvar etkilerinin gözlenmesi de kalp rahatsızlıkları tedavisinde yeni kullanım alanları sağlamıştır(Dandona ve ark 2007). Miyeloperoksidaz enzim aktivitesini düşürür. Metoprololle birlikte kullanımı antioksidan etkiyi güçlendirmiştir. Ayrıca bu maddenin iskemi olgularında nötrofil birikimini engelleyerek antioksidan etki gösterdiği de bulunmuştur(Brunvand ve ark 1998).

12. Diğer antioksidan etkili ilaçlar

Probukol; hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. LDL oksidasyonunu önleyerek antioksidan ve ateroskleroza önleyici özellik gösterir. Endojen antioksidan seviyelerinin korunmasını sağlayarak iskemi reperfüzyon hasarına karşı kalbi korur(Singla 2007). Hamsterlarda streptozosin ile pankreas β

hücrelerinde oluşan yıkımın SOD, vitamin E, nikotinamid, probukol gibi antioksidanlar ile önlenilebileceği veya iyileştirileceği savunulmuştur(Takatori 2003).

Aspirin; Nitrik oksit salınımını arttıran aspirin gibi non-steroidal ilaçların kolon kanserlerinde güvenli ve etkili olarak kullanılabileceği savunulmuştur. Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin salınımını durdurur ve antiinflamatur etki gösterir ve intestinal tümör oluşumunu belli oranlarda engellerler. Oksidatif stresin katkıda bulunduğu rahim içi gelişme geriliğinde, arginin ve aspirin uygulamasının bu hastalarda lipid peroksidasyonunu engellediği gözlenmiştir(Vainio 1999).

Tamoksifen; göğüs kanseri tedavisinde özellikle profilaksi amacıyla kullanılan bir ilaç olup, antiöstrojenik etkileri yanı sıra antioksidan özellikte gösterir. Nötrofilerde hidrojen peroksit oluşumunu baskılar. Tamoksifenin metaboliti olan 4-hidroksi tamoksifen, tamoksifene oranla lipid oksidasyonunu daha güçlü bir biçimde baskılar(Wiseman ve Halliwell 1996).

Bucillamin; romatoid artrit tedavisinde kullanılır. Süperoksit ve hidroksil radikallerini düşük oranda tutmasına rağmen iyi bir bakır ve demir iyonu şelatörü aynı zamanda 1,1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH) radikali tutucusudur. Romatoid artritte artan metal iyonlarının oluşturacağı oksidatif stresi önleme amacıyla kullanılabilir(Mazor ve ark 2006).

Esomeprazolün, gastrik total antioksidan kapasiteyi arttırdığı ve Cu/Zn-süperoksit dismutaz enzim aktivitesinde artışa sebep olduğu yapılan deneylerde gözlenmiştir(Koch ve ark 2004).

Ambroksol; antioksidan, antiinflamatur, makrofajlardan inflamatur sitokinlerin salınımını engelleyici etkileri vardır. Pulmoner surfaktan salınımını arttırarak, solunum yoluna influenza virüsünün tutunamamasına ve virüsün sebep olacağı oksidatif stresi engellemiş olur(Nobata ve ark 2006).

Fluoksetin; Depresyon tedavisinde kullanılan depresif hastalarda lipid peroksidasyon ve protein oksidasyon seviyelerini düşürdüğü görülmüştür(Zafir ve Banu 2007).

Metformin; adriamisinine farelerde sebep olduğu mutajenite ve lipid peroksidasyonunu önlemiştir. Bu etki ile kemoterapi alan diyabetik kanserli hastalarda hem kan glukoz seviyesi dengelenmiş olur hem de kemoterapi ilaçlarının toksisitesi belli oranlarda engellenir(Aleisa ve ark 2007).

Metalloporfirin; katalitik enzimler gibi davranarak antioksidan etki gösterirler. Serbest radikalleri tutarlar, immunomodülatör etkilidirler ve T

hücrelerinin aktivasyonunu engellerler. Tip 1 diyabet olgularında bu bileşiklerin kullanımı ile tedaviden de öte profilaksi sağlanacağı düşünülmüştür(Habeck 2002).

17 β -Ösradiol yapısındaki östrojenlerin doğal olarak antioksidan etkileri vardır. Lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Menapoz döneminde azalan östrojen seviyesine bağlı olarak Alzheimer gibi nörolojik rahatsızlıklar artış gösterir. Östrojenlerin bu tip hastalıklara karşı koruyucu etkisi vardır(Bhaunani 2003).

Albumin; vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder(Dündar ve Aslan 2000).

Lesitin; doza bağlı olarak antioksidan ve prooksidan etki gösterir. Düşük dozda VLDL oksidasyonuna sebep olurken, yüksek dozda LDL oksidasyonunu engelleyerek zincir kırıcı etkili antioksidan etki gösterir(Mcpherson ve ark 2007).

Kreatin; mitokondrial DNA üzerinde genleri koruyucu etki göstermiştir. Mitokondriyal DNA mutasyonlarını önleyip ve düzeltmiştir. Ayrıca kreatinin yaşlanmayı geciktirebileceği savunulmuştur(Guidi ve ark 2008).

SONUÇ

Canlılar, gerek fizyolojik olarak gerekse dış etkenlerle, sürekli serbest radikallere maruz kalırlar. Serbest radikal oluşumu kimi zaman vücut için normal bir olay, kimi zamanda hastalık oluşumu sinyalidir. Vücut, yapısında doğal olarak bulunan antioksidan savunma mekanizmaları ile oksidanları etkisiz hale getirir. Fakat bazı durumlarda doğal antioksidan savunma yeterli olmaz. Eksojen antioksidan maddelerin vücuda alınması gerekir.

Eksojen maddeler sentetik maddeler, ilaçlar, bitkiler, besinler olabilir. Özellikle son yıllarda bitkilerin antioksidan özelliklerinden faydalanılarak çok çeşitli hastalıkların önlenmesine dair çalışmalar yapılmaktadır. Olumlu sonuçlar alınmasına rağmen yinede bu tür maddelerin yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Uygun doz, süre ve şekilde ilaç kullanımı hastalıkların önlenmesinde temel unsurdur. Bu sebeple güvenlik aralığı geniş antioksidan maddeler günlük hayatta koruyucu olarak seçilmelidir.

Tedavi sırasında kullanılan ilaçların aynı zamanda antioksidan etkilerinin olması tedavi başarısını arttırmakta ve oksidatif hasara bağlı sekonder hastalık oluşumları azalmaktadır. Son yıllarda geliştirilen ilaçlar serbest radikal kaynağını

yerinde etkisiz hale getirmek üzere tasarlanmaktadır. Bu amaçla özellikle mitokondri üzerinde çok sayıda çalışma vardır.

Sonuç olarak; serbest radikal kaynaklarından korunarak, antioksidan maddelerce zengin besinlerle beslenerek bir çok hastalık önlenabilir, yaşam süresi ve kalitesi artırılabilir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Zaher AO, Abdel-Hady RH, Mahmoud M, Farrag MM.** The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicology*. 2008; 2433: 261-270.
- Abdo EE, Cunha JE, Deluca P, Coelco AM, Bacchella T, Machado MC.** Protective effect of N2-mercaptpropionylglycine on rats and dogs liver during ischemia/reperfusion process. *Arq Gastroenterol*. 2003; 40: 177-180.
- Ajith TA, Usha S, Nivitha V.** Ascorbic acid and α -tocopherol protect anticancer drug cisplatin induced nephrotoxicity in mice: a comparative study. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 375: 82-86.
- Akgün Y.** Effects of antioxidants on the immune response of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8: 438-441.
- Akkuş İ.** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınevi, Konya, 1995.
- Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Bakheet SA, Al-Bekari AM, Al-Shabanah OA, Al-Majed A, Al-Yahya AA, Qureshi S.** Effect of metformin on clastogenic and biochemical changes induced by adriamycin in Swiss albino mice. *Mutation Research*. 2007; 634: 93-100.
- Amanvermez R, Tunçel OK, Demir S, Kefeli M, Bek Y, Celik C.** Protective effects of cysteine methionine and vitamin C on the stomach in chronically alcohol treated rats. *J Appl Toxicol*. 2008; 28(5): 591-8.
- Aneja R, Upadhyaya G.** Ameliorating effect of Phthoestrogens on CCl₄-induced oxidative stress in the livers of male wistar rats. *Artificial Cells Blood substitutes and Biotechnology*. 2005; 332: 201-213.
- Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA.** Melatonin as antioxidant geroprotector and anticarcinogen. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006; 1757: 573-589.

- Armutcu F, Doğan B, Altın R, Gurel A.** Examination of lung toxicity oxidant/antioxidant status and effect of erdosteine in rats kept in coal mine ambience. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2007; 24(2): 106-113.

- Aydilek N, Aksakal M.** Testosteronun tavşanlarda karaciğer antioksidan sistemi üzerine etkisi. *YYÜ Vet Fak Derg*. 2003;142: 22-25.

- Aydoğan H, Gurlek A, Parlakpınar H, Aksar I, Bay-Karabulut A, Aydoğan N, Fariz A.** Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester CAPE on the ischaemia-reperfusion injury in rat skin flaps *Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2007; 60: 563-568.

- Azqueta A, Arbillaga L, Pach G, Cascante M, Creppy EE, Lopez de Cerain A.** A quinoxaline 14-di-N-oxide derivative induces DNA oxidative damage not attenuated by vitamin C and E treatment. *Chemico-Biological Interactions*. 2007; 168: 95-105.

- Azzi A, Gysin R, Kempna P, Ricciarelli R, Villacorta L, Visarius T, Zingg JM.** The role of α -tokopherol in preventing disease: from epidemiology and molecular events. *Molecular aspects of medicine*. 2003; 24: 324-336.

- Bader N, Bosy-Westphal A, Koch A, Mueller MJ.** Influence of vitamin C and E supplementation on oxidative stress induced by hyperbaric oxygen in healthy men. *Ann Nutr Metab*. 2006; 503: 173-176.

- Balkan J, Oztezcan S, Hatipoglu A, Cevikbas U, Aykac-Toker G, Uysal M.** Effect of a taurine treatment on the regression of existing atherosclerotic lesions in rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004; 685: 1035-1039.

- Bhavnani BR.** Estrogens and menopause: pharmacology of conjugated equine estrogens and their potential role in the prevention of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2003; 85: 473-482.

- Biewenga G, Haenen G, Bas A.** The pharmacology of the antioxidant lipoic acid *General Pharmacology: The Vascular System*. 1997; 29(3): 315-331.

- Boutin J, Audinot V, Ferry G, Delagrance P.** Molecular tools to study melatonin pathways

- and actions. Trends in Pharmacological Sciences. 2005; 26: 412-419.
- Boyacı H, Maral H, Turan , Basyigit I, Dillioglugil MO, Yıldız F, Tugay M.** Effects of erdoesteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. Molecular and Cellular Biochemistry. 2006; 28: 129–137.
- Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H.** Selenium oxidative stress and health aspects. Molecular Aspects of Medicine. 2005; 26: 256–267.
- Brunvand H, Liu G, Ma X, Yu TL, Ruffolo RR, Feurstein G.** SB 211475 a metabolite of carvedilol reduces infarct size after myocardial ischemic and reperfusion injury in rabbits. European Journal of Pharmacology. 1998; 356 (2-3): 193-198.
- Buyukokuroglu ME, Cemek M, Yurumez Y, Yavuz Y, Aslan A.** Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats. Cell Biol Toxicol. 2008; 24(2):151-158.
- Cadenas E, Packer L.** Handbook of antioxidants. Marcel dekker New York. 1996.
- Céspedes CL, El-Hafidi M, Pavon N, Alarcán J.** Antioxidant and cardioprotective activities of phenolic extracts from fruits of Chilean blackberry *Aristotelia chilensis* Elaeocarpaceae Maqui. Food Chemistry. 2008; 107(2): 820-829.
- Dandona P, Ghaim H, Brooks DP.** Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. J Hypertens. 2007; 25(4): 731-741.
- De la Lastra CA, Villegas I.** Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. Biochem Soc Trans. 2007; 35: 1156-1160.
- Dekhuijzen PN.** Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2004; 23(4): 629-636.
- Dernek S, Ikizler M, Erkasap N, Ergun B, Koken T, Yılmaz K, Sevin B, Kaygısız Z, Kural T.** Cardioprotection with resveratrol pretreatment: improved beneficial effects over standard treatment in rat hearts after global ischemia. Scand Cardiovasc J. 2004; 38(1): 245-54.
- Dündar Y, Aslan R.** Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları. Afyonkarahisar. 2000.
- El-Demardash FM.** Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. Journal of Trace Element in Medicine and Biology. 2004, 18, 113-121.
- Guidi C, Potenza L, Sestili P, Martinelli C, Guescini M, Stocchi L, Zeppa S, Polidori E.** 2008 Differential effect of creatine on oxidatively-injured mitochondrial and nuclear DNA. Biochimica et Biophysica Acta BBA - General Subjects. 2008; 1780(1): 16-26.
- Habeck M.** Catalytic antioxidants prevent type 1 diabetes. Drug Discov Today. 2002; 7(18): 933-934
- Heo HJ, Kim YJ, Chung D, Kim DO.** Antioxidant capacities of individual and combined phenolics in a model system. Food Chemistry. 2007; 104(1): 87-92.
- Huang HY, Caballero B, Chang S.** Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease. Evid Rep Technol Assess. 2006; 139; 1-117.
- Karbownik M, Lewinski A, Reiter R.** Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2001; 33:735-753.
- Knight DC, Eden JA.** A Review Of The Clinical Effects Of Phytoestrogens. Obstet Gynecol.1996; 87: 897-904.
- Koc A, Duru M, Ciralik H, Akcan R, Sogut S.** Protective agent erdoesteine against cisplatin-induced hepatic oxidant injury in rats. Molecular and Cellular Biochemistry. 2005; 278: 79-84.
- Koch TR, Petro A, Darrabie M, Opara EC.** Effect of the H K–ATPase inhibitor esomeprazole magnesium on gut total antioxidant capacity in mice. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2004; 15(9): 522-526.
- Korish AA, Arafah MM.** Catechin combined with vitamins C and E ameliorates insulin resistance IR and atherosclerotic changes in aged rats with chronic renal failure CRF. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2008; 46(1): 25-39.
- Kra-Kud M, Dusin M, Valach M.** Products of DNA protein and lipid oxidative damage in relation to vitamin C plasma concentration. Physiol Res. 2006; 55(2): 227-231.

- Larson RA.** Naturally occurring antioxidants. Lewis publishers. New York. 1997.
- Lee BM, Park KK.** Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. *Mutation Research.* 2003; 523: 265-273.
- Loo AY, Jain K, Darah I.** Antioxidant activity of compounds isolated from the pyroligneous acid *Rhizophora apiculata*. *Food Chemistry.* 2008; 107: 1151-1160.
- Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM, Hanafi N.** Protective effect of N-acetylcysteine against radiation induced DNA damage and hepatic toxicity in rats. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75(3): 773-780.
- Masella R, Di Benedetto R, Vari R** Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem.* 2005; 1610: 577-586.
- Mates JM, Perez-Gomez C, Nurez de Castro I.** Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999; 328: 595-603.
- Mazor D, Greenberg L, Shamir D, Meyerstein D, Meyerstein N.** Antioxidant properties of buccillamine: Possible mode of action. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2006; 349(3): 1171-1175.
- McPherson PA, Young IS, McEneny J.** A dual role for lecithin:cholesterol acyltransferase EC 23143 in lipoprotein oxidation. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43(11): 1484-1493.
- Moretti M, Marchioni CF.** An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacological Research.* 2007; 55: 249-254.
- Muthukumaran S, Sudheer AR, Menon VP, Nalini N.** Protective effect of quercetin on nicotine-induced prooxidant and antioxidant imbalance and DNA damage in Wistar rats. *Toxicology.* 2008; 243(1-2): 207-215.
- Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C.** Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant. Physiol Biochem.* 2002; 40: 463-470.
- Nobata K, Fujimura M, Ishiura Y, Myou S, Nakao S.** Ambroxol for the prevention of acute upper respiratory disease. *Clin Exp Med.* 2006; 6: 79-83.
- Packer L, Kraemer K, Rimbach G.** Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition.* 2001; 17: 888-895.
- Parcell S.** Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev.* 2002; 7: 22-44.
- Rajasekar P, Anuradha CV.** L-Carnitine inhibits protein glycation in vitro and in vivo: evidence for a role in diabetic management. *Acta Diabetol.* 2007; 44: 83-90.
- Rao AV, Agarwal S.** Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. *Nutrition Research.* 1999; 19: 305-323.
- Reiter RJ.** Melatonin: clinical relevance. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003; 17: 273-285.
- Robb EL, Page MM, Wiens BE, Stuart JA.** Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: Specific and progressive induction of MnSOD. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 367(2): 406-412.
- Singla DK, Kaur K, Sharma AK, Dhingra S, Singal PK.** Probuocol promotes endogenous antioxidant reserve and confers protection against reperfusion injury. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007; 853(4): 39-43.
- Sudheer AR, Muthukumaran S, Devipriya N, Halagowder D, Menon VP.** Influence of ferulic acid on nicotine-induced lipid peroxidation DNA damage and inflammation in experimental rats as compared to N-acetylcysteine. *Toxicology.* 2008; 243(3): 317-329.
- Sun T, Powers JR, Tang J.** Evaluation of the antioxidant activity of asparagus broccoli and their juices. *Food Chemistry.* 2007; 1051: 101-106.
- Şener G, Aksoy H, Şehirli Ö, Yuksel M, Aral C, Gedik N, Cetinel S, Yegen BC.** Erdosteine Prevents Colonic Inflammation Through Its Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities. *Dig Dis Sci.* 2007; 529: 2122-2132.
- Takatori A, Ohta E, Inenaga T, Horiuchi K, Ishii Y, Hagaki S, Kyuwa S.** Protective effects of probuocol treatment on pancreatic beta-cell function of SZ-induced diabetic APA hamsters. *Exp Anim.* 2003; 524: 17-27.
- Tanonaka K, Iwai T, Motegi K, Takeo S.** Effects of N-2-mercaptopropionyl-glycine on

mitochondrial function in ischemic-reperfused heart. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 416-425.

Turkmen N, Sari F, Velioglu YS. The effect of cooking methods on total phenolics and antioxidant activity of selected green vegetables. *Food Chemistry.* 2005; 934: 713-718.

Vainio H. Chemoprevention of cancer: a controversial and instructive story. *Br Med Bull.* 1999; 553: 593-599.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2007; 39: 44-84.

Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions.* 2006; 160: 1-40.

Vanisree M, Alexander-Lindo R, DeWitt D, Nair MG. Functional food components of *Antigonon leptopus* tea. *Food Chemistry.* 2008; 1062: 487-492.

Wassef R, Haenold R, Hansel A, Brot N, Heinemann SH, Hoshi T. Methionine sulfoxide reductase A and a dietary supplement S-methyl-L-cysteine prevent Parkinson's-like symptoms. *J Neurosci.* 2007; 2747: 12808-12816.

Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J.* 1996; 313: 17-29.

Yurumez Y, Cemek M, Yavuz Y, Birdane YO, Buyukokuroglu ME. Beneficial Effect of N-acetylcysteine against Organophosphate Toxicity in Mice. *Pharm Bull.* 2007; 303: 490-494.

Zafir A, Banu N. Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to *Curcuma longa* in restraint-stressed rats. *European Journal of Pharmacology.* 2007; 572: 23-1.

Zhang P, Omaye ST. Antioxidant and prooxidant roles for β -carotene α -tocopherol and ascoric acid in human lung cells. *Toxicology in vitro.* 2001; 15: 13-24.