

# SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ - II: ANTIOKSİDAN VİTAMİNLER, DOĞAL ANTIOKSİDANLAR VE RADİKALLERİN ROL OYNADIĞI DURUMLAR

FREE OXYGEN RADICALS - II:  
ANTIOXIDANT VITAMINS, NATURAL ANTIOXIDANTS AND THE ROLE OF FREE RADICALS

S. Vildan Şenses<sup>1</sup>, Sibel Üzyazgan<sup>2</sup>, A. Gökhan Akkan<sup>3</sup>

## Özet

Serbest oksijen radikalleri vücutta sürekli olarak oluşturulur ve antioksidan mekanizmalar tarafından ortadan kaldırılırlar. Bu dengenin bozulması serbest oksijen radikallerinin artmasına ve hücre hasarı oluşturmalarına yol açar, bu duruma oksidatif stres denmektedir. Oksidatif stres bugün vücudun ve zihnin yaşlanmasından ve bir çok hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. Çoğu hastalıkta radikal üretimi hastalığa sekonderdir. Vücudun doğal savunma mekanizmasının bir parçası olan bu maddeler kontrol dışına çıktığı zaman hürelere zarar vermektedir. Ancak bu maddelerin hastalıkların nedeni mi, sonucu mu, yoksa sadece sürecin bir parçası mı olduğunu kesin olarak söylemek henüz mümkün olmamaktadır.

İki bölümde hazırlanan bu derlemenin burada bulunan ikinci bölümünde antioksidan vitaminler, doğal antioksidanlar ve radikallerin rol oynadığı durumlar ortaya konacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Serbest oksijen radikalleri, oksidatif stres, antioksidanlar

## Summary

Free oxygen radicals are continuously produced in the body and removed by the antioxidant mechanisms. When the balance between the oxidant and antioxidant systems is disturbed, free radicals increase and cause cellular injury. This condition is called "Oxidative Stress" and accused of aging of the body and the mind, and of many diseases. Mostly, radical production is secondary to the illness. These substances, which are the part of the natural defense system of the body, damage the cells when they are uncontrolled. However, it is not clear whether they are the cause, the result or only a part of the disease process.

In the second part of this review, we will discuss antioxidant vitamins, natural antioxidants and the role of free radicals.

**Key words:** Free oxygen radicals, oxidative stress, antioxidants

## Giriş

Bu derlemenin birinci bölümünde serbest oksijen radikalleri ve vücuttaki antioksidan sistemler hakkında genel bilgi verilmişti. Bu bölümde ise antioksidan vitaminler, doğal antioksidanlar ve radikallerin rol oynadığı durumlar ortaya konacaktır.

## C Vitamini

Hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanıdır. Kornea, lens, aköz hümör, adrenal, hipofiz, beyin, kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas yüksek miktarda C vitamini içerir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hipoklorit, süperoksit, hidroksil, pe-

roksil ve singlet oksijeni tutar. Lipidleri sıvı peroksidlerden korumada protein tipleri, α-tokoferol, bilirubin ve ürattan daha etkilidir. Bunları lipide ulaşmadan tutar. Yakaladığı peroksil radikali sayısı konsantrasyona bağlıdır. İndirgeyici özelliği vardır ve E vitaminini aktif durumda tutar. Normal ve yüksek konsantrasyonda antioksidandır, fakat düşük dozda prooksidandır (Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesini azaltır - bu pompa ATP hidrolizinden açığa çıkan enerjiyi kullanarak sodyumu hücre dışına ve potasyumu hücre içine pompalar, transmembranal bir taşıyıcı proteindir). C vitamini, ortamda serbest kararsız metal iyonlarının varlığında prooksidan özellik göstermektedir. LDL'nin oksidatif değişimini inhibe ettiği için

<sup>1)</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, Dr.

<sup>2)</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ecz. Dr.

<sup>3)</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

ateroskleroz gelişiminde engelleyici etkisi vardır. C vitamininin çok alınması ve plazma düzeyinin yüksek olması ve sık sebze yenmesinin kalp hastalığında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.<sup>1</sup>

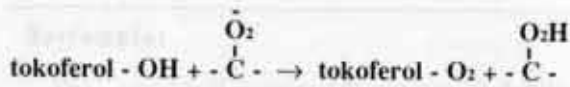
İnsan plazmasında bulunan non-enzimatik yağda çözünen antioksidanlar:<sup>2</sup>

Antioksidan	Plazma miktarı (µmol/L)
α-tokoferol	15-40
γ-tokoferol	3
α-karoten	0.05-1
β-karoten	0.3-0.6
likopen	0.5-10
lutein	0.1-0.3
zeaksantin	0.1-0.2
ubikinol-10	0.4-11

Ubikinolün (indirgenmiş koenzim Q = dihidroubikinon) E vitamininin süperoksit radikali tarafından oksidasyonunu önlediği gösterilmiştir. Lipid peroksidasyonu engellediği ileri sürülmektedir.<sup>3</sup>

## E Vitamini

Tokoferoller ve tokotrienollerdir (E vitamini benzeri maddeler). E vitamini, α, β, γ ve δ tokoferoldür, en güçlüsü alfa tokoferoldür. Hücre membranları ve plazma lipoproteinleri α-tokoferol içerirler, bu zincir kırıcı bir antioksidan olarak iş görür. α-tokoferolün hidrofobik yapısına hidrojen atomu kolayca ayrılabilen bir hidroksil grubu bağlıdır. Bu grup peroksil ve alkoksil radikallerini bağlar.



Tokoferol - O. zayıf reaktiftir ve komşu yan zincirlerle saldırılmaz. Membran yüzeyinde C vitamini ile reaksiyona girerek yine α-tokoferole dönüştüğüne dair kanıtlar vardır. LDL'lerin α-tokoferol içeriği lipid peroksidasyona olan dirençlerini belirler ve bu nedenle aterosklerozun gelişimini etkileyebilir. Eritrositlerin membran stabilitesi için esansiyeldir; yani hemolizi önler. Midede nitritlerin nitrozaminlere dönüşümünü engelleyerek antikanseröjen etki gösterir. Deneysel çalışmalar beyin iskemisi sırasında E vitamini konsantrasyonunun düşük olduğunu göstermiştir. İskemi-reperfüzyon hasarını engellemede etkilidir. Fiziksel egzersiz sırasında dokular primer antioksidan olarak E vitamini harcadığı için, ağır egzersiz sı-

rasında E vitamini gereksinimi artar. E vitamini gebe ratlarda fetüs rezorpsiyonunu önleyen diyet faktörüdür. Ayrıca, trombosit agregasyonunu ve prostaglandin oluşumunu da engeller. E vitamini yüksek oksijen basıncında daha etkilidir. E ve C vitaminlerinin düşüklüğü, miyokard infarktüsü ve bazı kanser türlerinin insidansının artmasıyla doğru orantılıdır.

Tokoferoller ve karotenoidlerin singlet oksijeni tutma yetenekleri ile plazma ve doku konsantrasyonları arasında ters bir orantı vardır.<sup>4,5</sup>

## β-Karoten

Karotenoid yapısı radikal yakalaması sırasında intakt kalır, dolayısıyla rejenerasyona ihtiyaçları yoktur. Zeaksantin ve lutein, oksikarotenoidlerdir.<sup>6</sup> A vitamininin öncül maddesi olan β-karotenin açık zincirli analogu olan likopen, biyolojik kaynaklı karotenoidlerin en etkilisidir. Testiste bulunur. Triklorometilperoksil radikallerini yakalar. E vitamininden farkı düşük oksijen basıncında daha etkili olmasıdır. LDL'de bulunan α-tokoferol konsantrasyonu β-karotenden 20 kat fazladır, fakat LDL için antioksidan etki β-karotende 2 kat daha güçlüdür. β-karoten aterosklerotik lezyonun gelişmesini engeller.

Provitamin A aktivitesi olsa da, olmasa da karotenoidler; karsinogene bağlı neoplastik transformasyonu, lipid peroksidasyonu in vitro inhibe ederler. Bir çalışmada beta karotenin alfa tokoferolden daha az güçlü bir antioksidan olduğu sonucuna varılmıştır. Çünkü peroksil radikali ile daha az reaktiftir ve stabil beta karoten radikali oksijenle beta karoten peroksil radikali verir ve bu da zincir reaksiyonunu devam ettirebilir. Düşük oksijen basıncında antioksidan aktivitesinin artması, yüksek basınçta beta karoten peroksil radikalinin oluşmasına bağlanmaktadır. Beta karoten karbon merkezli radikali yakalar (peroksile tercih eder).<sup>7</sup>

Oksijen basıncı farklı olan dokularda beta karotenin antioksidan aktivitesi değişir. Nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>), tiyil (RS.), ve sülfonil (RSO<sub>2</sub>.) radikallerini hızla yakalar. Oluşan beta karoten radikali yavaş bir şekilde nonradikal ürünlere parçalanır.<sup>8</sup>

Beta karoten %100 oksijen basıncında biyolojik membran modelinde prooksidandır ve alfa tokoferol bu etkiyi doza bağımlı bir şekilde engeller.<sup>9</sup> Beta-karoten, alfa tokoferolden daha lipofiliktir ve hücre içindeki lipofilik kompartmanlarda ondan daha etkili olabilir. C ve E vitaminleri arasındaki yardımlaşma oldukça muhtemeldir, C vitamini ve β-karoten arasında olması muhtemel değildir, E vitamini ve β-karoten arasında yardımlaşma olasılığı vardır.<sup>10</sup> A vitamininin de rat karaciğerinde membran koruyucu bir antioksidan olarak etki edebileceği ileri sürülmüştür.<sup>11</sup>

## Doğal Antioksidanlar

Antioksidan tedaviler bugün yoğun bakım ünitelerinde görülen bir çok hastalığı tedavi eden ilaçlar için klinik araştırma altındadır. Bir iskemi dönemini izleyen röperfüzyon hasarının söz konusu olduğu yerlerde kullanımlarının standart tedavi haline gelmesi olasıdır. En son gözlemler, bugün bilinen antioksidanların hiç birinin, en azından çok azının tek başına bu amaçları karşılayamayacağını göstermektedir. Ancak yakın bir gelecekte kombinasyon tedavisinin ya da günümüzdeki antioksidanların özelliklerini üzerinde toplayan sentetik bileşiklerin geliştirilmesi mümkün olacaktır.<sup>12</sup>

Doğada bulunan bir çok besinin antioksidan özelliği olduğu düşünülmektedir. Üzerinde çok sayıda çalışma yapılanlardan biri de sarımsaktır. Sarımsağın içindeki aktif maddenin adı allicin'dir ve konsantrasyona bağımlı bir şekilde OH radikalini yakalamaktadır. Garlicin adlı bir ticari preparatı vardır.<sup>13</sup> Sarımsağın kokusunu veren diallil sülfidin kimyasal hepatotoksisiteyi önlediği gösterilmiştir. Farede sarımsağın organosülfür bileşiklerinin asetaminofenin hepatotoksitesini önlediği iddia edilmektedir.<sup>14</sup> Sarımsağın hiperkolesterolemik ateroskleroza ve iskemi-reperfüzyona bağlı aritmilere ve enfarktüse karşı koruyucu etkisi olduğu ve pişirmenin aktivitesini çok az azalttığı bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Bir diğer tanınmış doğal antioksidan, zeytinyağıdır. Diyetle alınan antioksidanların tüketilmesinin LDL'yi oksidatif modifikasyondan koruyabileceği ileri sürülmektedir; çünkü çalışmalar E vitamini dışındaki antioksidanların da in vitro olarak LDL oksitlenmesini önleyebileceğini göstermiştir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, diyetle alınan polifenol antioksidanların LDL'nin bakırın aracılık ettiği oksidasyona olan duyarlılığını in vitro azaltabileceği gösterilmiştir. Polifenolik bileşikler (hidroksitirozol ve p-tirozol) sadece işlenmemiş zeytinyağında bulunmaktadır.<sup>16,17</sup>

Fenol içeren ve sık tüketilen iki içecek, çay ve kahvedir. Diyetle alınan yeşil ve siyah çayın ex vivo doku lipid peroksidasyonunu doza bağımlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Yeşil çay siyahtan 6 kez daha potent bulunmuştur. Her iki çaya da süt eklenmesi in vitro antioksidan potansiyeli fazla değiştirmemiştir. Ancak, in vivo aktiviteyi tamamen inhibe etmiştir. Çayın güçlü antioksidan kapasitesinin içerdiği polifenollere bağlı olduğu ve üst gastrointestinal sistemden absorbe edildikleri düşünülmektedir. Sütteki proteinlerin polifenollerle kompleks oluşturarak etkilerini önlediğine inanılmaktadır.<sup>18,19</sup> Kafeinin de LDL'nin membran oksidasyonunu önlediği ileri sürülmüştür.<sup>20</sup> Ayrıca, üzüm ve şarabın da fenol içeriklerine bağlı olarak LDL'leri oksidasyondan koruyabileceği düşünülmüştür. Gönüllü erkeklere 4 hafta boyunca günde 550 ml beyaz veya kırmızı şarap içirilerek yapılan bir çalışmanın sonuçları kırmızı veya beyaz şarabın LDL oksidasyonu üzerinde bir yararı göstermemiştir.<sup>21,22</sup>

Vejetaryen beslenmenin antioksidan parametreler üzerindeki etkisiyle kardiyovasküler hastalık ve kanser riskini önlediği ileri sürülmektedir. Şu anki veriler "çiğ besin diyeti"nin pişirilmiş, etobur-otobur diyetten anlamı olarak daha çok diyetel antioksidan sağladığını göstermektedir ve uzun süre bu şekilde beslenenler etobur-otobur diyet alan kontrollerden daha iyi bir antioksidan durum göstermişlerdir.<sup>23,24</sup> Çeşitli kanserlerin bölgeler arasında farklılık göstermesinin nedeninin beslenme alışkanlıklarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>25</sup>

Süperoksit dismutaz uygulanan embriyolarda alkolün neden olduğu süperoksit anyonu oluşumu, lipid peroksidasyon, aşırı hücre ölümü ve dismorfojen azalmıştır. Bu bulgular alkolün teratojenitesinin en azından kısmen, serbest radikal hasarına bağlı olduğunu düşündürmektedir.<sup>26</sup> Ratlarda kronik alkol alımının erken fazlarında, aşırı patoloji ortaya çıkmadan önce pankreasta serbest radikal artışı olmaktadır. Orta derecede alkol tüketimi serum HDL kolesterolünü artırmaktadır ve serum lipoprotein-a konsantrasyonunu azaltması mümkündür.<sup>27</sup>

## Radikallerin Suçlandığı Bazı Durumlar

**Yaşlanma:** Serbest radikaller zihnin ve bedeninin yaşlanmasından sorumlu tutulmaktadır. Beynin farklı bölgelerinde antioksidan enzimlerin miktarı farklıdır, fakat yaşlanmayla hepsi azalır.<sup>28</sup> Pineal bezden karantılı salınan bir hormon olan melatonin hem nöroendokrin fonksiyonları düzenler, hem de immün sistemi güçlendirir; antitümör etkileri de vardır. Isı regülasyonunda, puberte ve yaşlanmada rol oynar.<sup>29</sup> In vivo ve in vitro güçlü bir antioksidandır. In vitro hidroksil ve peroksil radikallerini direkt olarak temizledikleri ve bunu diğer bilinen antioksidanlardan daha etkin olarak başardıkları gösterilmiştir. Üstelik, daha önce keşfedilmiş olan endojen ve ekzojen antioksidanların etkisini de büyük ölçüde artırmaktadır.<sup>30</sup>

**Kanser:** Ölüme neden olmayan serbest radikal lezyonlarının, kanser gelişimini stimüle edebileceği düşünülmektedir. Tümör klonlarının yayılması ve malign özellikler kazanmasında serbest radikallerin önemli rolü vardır. Bu yüzden, bir çok çalışmada koruyucu antioksidan tedavilerin etkisiz kalması şaşırtıcıdır. Fakat bu, kompleks bir süreçtir. Bu nedenle, oksidatif stresin endojen ve ekzojen kaynaklarını ortadan kaldırmak şu anda en güvenli yol olarak görülmektedir.<sup>31</sup> Lipid peroksidasyonun hem karsinogenezi artırdığı, hem de antikarsinogenik bir etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>32</sup> Bakteriler iki mekanizma yoluyla kanserle ilişkili olabilirler; kronik inflamasyon oluşturmaları ve karsinogenik bakteriyel metabolitleri. Örneğin, *H. pylori* infeksiyonu mide distalindeki adenokarsinomla ilişkilidir. Safra tuzu metabolitleri kolon hücresi proliferasyonunu artırır. *Bacteroides* türleri fekapentan denilen güçlü in vitro mutajenleri sentezler.

Gastrik lenfomalar ve immünoproliferatif barsak hastalıkları da infeksiyonla ilişkilidir. Lokal bakteri infeksiyonları nonnodal lenfomalara neden olabilir.<sup>33</sup>

Transformasyona uğrayan hücreleri, normal komşu hücreler kontrol altında tutarlar. Bu olayın klasik açıklaması proliferasyon inhibisyonudur.<sup>34</sup> Meme kanserli kadınlarda E vitamini kontrollerden yüksek ve malondialdehid ise düşük bulunmuştur. Bu fark genç kadınlarda daha belirgindir. Östrojen reseptörü arttıkça E vitamini / total kolesterol oranı azalır. Tümör boyutu ve patolojisi kötüleştikçe malondialdehidin plazma konsantrasyonu düşer.<sup>35</sup>

Hepatosellüler karsinomda reaktif oksijen türleri normal karaciğer dokusundan fazla, fakat thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) normal karaciğer dokusundan daha azdır. Bu sonuçlar, hepatosellüler karsinomda antioksidatif enzim aktivitesinin ve / veya lipid peroksidasyon inhibisyonunun daha yüksek olduğunu göstermektedir.<sup>36</sup>

Antioksidanlar kanser riskini azaltabilir mi? Akciğer kanserinde karotenoidler, üst solunum yolu kanserlerinde de karotenoidler ve C vitamini, serviks kanserinde C vitamininin yararlı olabileceği bildirilmiştir ve adı geçen kanserlere yakalanan hastalarda bu antioksidanların serum düzeyleri ve diyetle alımları yetersiz bulunmuştur. Kolon, meme ve prostat kanserleri için destekleyici veri yoktur.<sup>37</sup>

Kanser ve antioksidanlar konusundaki klinik çalışmalar bize sınırlı sorular için kısıtlı yanıtlar verirler. Nadiren bir veya iki maddeden fazlası denenir ve bunlar da çoğunlukla tek dozdadır. Olgular genellikle prekanseröz durumları olan veya riski yüksek olan hastalardır. Genellikle en sık karşılaşılan hastalıklar çalışılır. Sınırlı süre uygulanan bir ajanın etkinliği denenir ve hasta genellikle yaşamın geç bir dönemindeydir. Yaşam boyu yüksek doz alınan antioksidanların kanser riskini azaltıp azaltmayacağını söyleyemezler. Diğer antioksidanlar, diğer dozlar, diğer kombinasyonlar hakkında bir şey söyleyemezler. Terapötik strateji arayan klinik çalışmalar, belli bir hastalık için hangi tedavinin daha iyi olduğunu araştırırlar.<sup>38</sup>

**Ateroskleroz:** LDL oksidasyonunun ateroskleroza yol açtığı ve bunun antioksidan vitaminlerle önlenilebileceği iddia edilmektedir. Köpük hücrelerinin oluşumu, makrofajların arterlerde toplanması, hücre çoğalmasının artması, trombüs oluşumu ve vazokonstriksiyon gelişmesi, okside LDL'nin aterojenik özellikleri arasındadır.<sup>39,40</sup> LDL'lerin antioksidan içeriklerinin oksidasyona duyarlılıklarını belirlediği öne sürülmektedir. Poliansatüre yağ asitlerinin<sup>41</sup>, ubikinol-10'un ve serbest kolesterolün LDL'nin Cu<sup>2+</sup> tarafından oksitlenebilmesinin en önemli belirleyicileri olduğu bildirilmiştir.<sup>42</sup> Düşük fizyolojik pO<sub>2</sub>'de Cu<sup>2+</sup>'nin neden olduğu LDL oksidasyonunun daha yavaş gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı ça-

lışmada, beta karotenin hem düşük hem de yüksek pO<sub>2</sub>'de LDL oksidasyonunu etkilemediği, alfa tokoferolün orta derecede bir koruyucu etkisi olduğu ve askorbik asidin düşük fizyolojik konsantrasyonlarının LDL oksidasyonunu kuvvetle inhibe ettiği bildirilmiştir.<sup>43</sup> Bir başka çalışmada ise, LDL oksidasyonunun inhibisyonundan LDL'nin beta karoten içeriğinin sorumlu olduğu, fakat makrofajlardaki beta karotenin böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.<sup>44</sup>

Arteriyel düz kas hücresi kültüründe okside LDL'nin sitozolik kalsiyum konsantrasyonunda geniş ve uzun süreli bir pik oluşturduğu gösterilmiştir.<sup>45</sup> Tavşanlarda LDL'nin bakırla indüklenen ex vivo oksidasyona direncinin diyetel antioksidanlarla artırılabilmesi gösterilmiştir.<sup>46</sup> Sigara içen kişilerde plazma askorbik asit konsantrasyonu azalır ve LDL'leri oksidasyona daha duyarlıdır. 4 hafta boyunca günde 1000 mg askorbik asit verilmesiyle bu duyarlılığın azaltılabileceği bildirilmiştir.<sup>47</sup>

Düz kas hücresinde bakırla oksitlenen LDL toksitesinin multifaktöriyel olduğu ve fibroblastta demirle oksitlenen LDL'nin toksitesinden farklı olduğu bildirilmiştir.<sup>48</sup> Hem normal, hem de erken veya orta evredeki aterosklerotik insan arter duvarı örneklerinde mekanik hasarın "katalitik" demir ve bakır iyonlarının açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bu iyonların LDL oksidasyonunu artırarak ateroskleroza teşvik etmesi mümkündür.<sup>49</sup>

Endotel hasarı veya disfonksiyonunun ateroskleroza başlatan olaylardan biri olduğu ve nitrik oksit (NO) salınımında azalmayla birlikte olduğu düşünülmektedir. Endotelde NO azalmasıyla sonuçlanan hasarın doğası bilinmemektedir, fakat substrat azalması, NO sentaz ekspresyonunun azalması, endotel kaynaklı konstriktör ve dilatör faktörler arasındaki dengenin bozulması, endojen bir NO sentaz inhibitörünün üretilmesi ve serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi olasılıklar arasındadır. Deneysel çalışmalar tüm bu olasılıkları desteklemektedir; fakat bugün için süperoksit üretimindeki artış, vasküler dokuların yanıt verme özelliklerinde değişiklikleri ve aterosklerozun erken evresinde endotel için karakteristik olan anti-adheziv özellik kaybını açıklamak için tercih edilmektedir. NO / süperoksit anyonu üretimi oranının değişmesinin, transkripsiyon faktörü NF kappa B'nin intrinsik inhibisyonunu artırdığı ve endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ve kemotaktik faktörlerin ekspresyonunun artmasına yol açtığı ileri sürülmektedir.<sup>50</sup>

İskemik kalp hastalığı olan 68 hastada süperoksit dismutaz (SOD) ve katalazın 20 kontrol hastasına göre azaldığı bildirilmiştir. Bu parametrelerin hastalığın şiddetiyle ters orantılı olduğu bulunmuştur. Konvansiyonel tedavi antioksidan savunmayı artırmaktadır.<sup>51</sup>

İn vitro lipoprotein oksidasyonu serbest ve proteine bağlı metal iyonları, tioller, reaktif oksijen türevleri, lipoksijenaz, peroksinitrit ve miyeloperoksidaz gibi bir çok mekanizma ile indüklenebilmektedir.<sup>52</sup>

**Diyabet:** Devamlı yüksek olan kan glukozunun oksitleyici etki yaptığı düşünülmektedir. Oksijenle temas eden çoğu molekül oksitlenir. İn vivo olarak oksitlenmenin önemli bir örneği, şekerlerin proteinlerle etkileşerek oksijen radikalleri oluşturmalarıdır. Vücut dokusunun yıllarca yüksek kan glukozuna maruz kalmasının hipergliseminin yan etkilerine katkıda bulunabilen "oksidatif stress" ile sonuçlanabileceği iddia edilmiştir.<sup>53</sup> IDDM'de glutasyon peroksidaz ve redüktaz aktivitelerinin ve C vitamini düzeylerinin düşmüş olması, oksidatif stresin varlığını desteklemektedir.<sup>54</sup> Diyabette serumdaki konjuge dienleri ve malonildialdehid düzeyinin ve eritrositlerdeki malonildialdehid konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada iyi veya kötü metabolik kontrolün araştırılan parametreleri etkilemediği bildirilmiştir.<sup>55</sup> Bir başka çalışmada ise, STZ-diyabetik ratların izole perfüze kalplerinde diyabette sodyum nitroprussiyat ile test edilen bazal ve maksimal koroner akımın değişmediği, fakat 5-HT ile stimüle edilen endotele bağımlı koroner akım artışının progressif olarak bozulduğu gösterilmiştir. Bu defekt SOD perfüzyonuyla ve diyabetik ratlara önceden tokoferol asetat uygulanmasıyla ortadan kalkmıştır.<sup>56</sup>

LDL'nin oksidasyona duyarlılığının diyabette görülen vasküler problemlerin hızlanmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Fakat, bir çalışmada in vitro LDL oksidasyonunun duyarlılığının IDDM'li hastalarla kontrol hastaları arasında farklı olmadığı ve glisemi kontrolü ile ölçülen LDL oksidasyon parametreleri arasında bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir.<sup>57</sup> Monoansatüre yağ asitlerinden zengin diyetle beslenmenin LDL'nin oksidasyon duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir ve bu nedenle Tip II Diabetes Mellitus (NIDDM) tanısı konmuş hastalara diyetle bu yağları almaları önerilmektedir. Nondiyabetik kişilerde bu diyetle probukol ve E vitamini eklenmesinin LDL oksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir.<sup>58</sup>

Hayvanlarda 10 haftalık diyabetten sonra pankreas, kalp ve kanda TBARS anlamlı olarak artmış ve antioksidan enzim aktiviteleri organlara göre değişim göstermiştir.<sup>59</sup> Diyabetli insanlarda endotele bağımlı vazodilatasyon bozulmaktadır. Deneysel diyabet modellerinde endotel kaynaklı NO'nin serbest radikal ile inaktivasyonu vasküler reaktivite anormalliğine katkıda bulunmaktadır. NIDDM'li insanlarda önkoel damarlarındaki endotel disfonksiyonunun C vitamini uygulamasıyla düzeldiği gösterilmiştir.<sup>60</sup> Endotel disfonksiyonu vasküler permeabilite ve trombojenisiteyi artırarak klinik komplikasyonlara katkıda bulunmaktadır. Elde edilen verilere dayanarak, AGE'lerin (advanced glycation end products) endotelde bulunan AGE reseptörlerine bağlanmasının hücre disfonksiyonuna neden olduğu iddia edilmektedir.<sup>61</sup> Yaşlı NIDDM hastalarında kronik C vitamini uygulamasının glukoz ve lipid metabolizması üzerinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>62</sup> Beta hücrelerinin disfonksiyonunun veya ölümünün oksijen radikallerinin aracılık ettiği sü-

reçlerle ortaya çıktığı ve yüksek karbonhidrat ve lif içeren diyet alımı ve kalori kısıtlamasıyla (düşük protein ve doymuş yağ) birlikte antioksidan verilmesinin (E ve D vitamini) çevresel diyabetojenlerin neden olduğu beta hücreleri aktivitesinin kaybını önleyebileceği ve hatta düzeltebileceği öne sürülmektedir.<sup>63</sup>

3 hafta boyunca 600 mg/gün intravenöz alfa lipoik asit tedavisinin önemli advers reaksiyona yol açmaksızın diyabetik periferik nöropati semptomlarını düzelttiği bildirilmiştir.<sup>64</sup>

**İskemi:** İskemi-reperfüzyon hasarından da oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. İskemi sırasında ATP düzeyi ve pH düşer, fosfolipidler parçalanır, membran permeabilitesi artar ve sitozolik Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> düzeyleri yükselir. Reperfüzyondan sonra pH artarken, Ca<sup>2+</sup> düzeyleri daha da yükselir. İskemi-reperfüzyon hasarında da serbest oksijen radikallerinin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>65</sup> Ancak, elektron spin trapping (elektromanyetik alanda elektronların dizilişi yoluyla radikalleri saptayan yöntem) ve elektron paramanyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak izole tavşan kalbinde yapılan bir çalışmada, serbest radikallerin klinik olarak anlamlı miktarlarda üretilmediği saptanmıştır.<sup>66</sup>

**Santral sinir sistemi:** Kainik asidin konvülsiyon oluşturuca etkisine serbest radikallerin aracılık ettiği ve melatoninin bunu önlediği bildirilmiştir.<sup>67</sup> Epilepsi nedeniyle uzun süreli tedavi gören hastalarda SOD, katalaz ve glutasyon redüktaz düşer, bu düşüş karbamazepin ve fenobarbitalde valproattan daha fazla bulunmuştur. Beynin bazı bölgeleri demirden zengindir ve beyin omurilik sıvısının ferritini düşüktür. Mekanik veya iskemik beyin hasarında çevre dokuya demir salındığı ve bu iyonların serbest radikal reaksiyonlarını hızlandırarak daha ileri hasarı hızlandığı düşünülmektedir. Bu düşünceden hareketle, hayvanlarda beyin hasarı oluşturularak antioksidan olarak lazaroid gibi şelatlayıcılar kullanılmış ve umut verici sonuçlar alınmıştır. Örneğin, lazaroidin kedi beyinde reperfüzyon hasarının etkilerini, kedide posttravmatik spinal kord dejenerasyonunu ve farede kafa travmasından sonra beyin hasarını azalttığı gösterilmiştir.<sup>68</sup>

İnme, epilepsi, Huntington hastalığı, Alzheimer, ALS gibi bir çok nörodejeneratif hastalıkta glutamat nörotransmisyonundaki bozukluklar suçlanmıştır. Glutamat reseptörlerinin N-methyl-D-aspartate (NMDA = hipokampusta bulunurlar ve öğrenme ve hafıza fonksiyonları ile ilgilidirler) alt tipinin aktivasyonunun kalsiyum influsuyla sonuçlandığı ve kalmoduline bağlanan bu kalsiyumun nöronal NOS'ı aktive ettiği (L-arjinini sitrülin ve NO'ya çevirir) bilinmektedir. NO'nin mesajcı molekül olarak SSS'de bir çok rolü vardır, fakat aşırı oluşan NO nörotoksik olabilir. Aşırı NO, primer nöron kültüründe ve hayvan inme modellerinde glutamat toksitesinden sorumludur ve nörotoksik etkilerine büyük ölçü-

de peroksinitritin aracılık ediyor olması mümkündür. Patolojik durumlarda radikaller hücrenin antioksidan kapasitesini aşabilir. Beynin yüksek lipid konsantrasyonu ve yüksek enerji gereksinimi onu serbest radikal hasarına özellikle duyarlı kılmaktadır. Bir çok nörolojik hastalığın reaktif oksijen türleri ve oksidatif stresin neden olduğu hasarın bir çok nörolojik hastalığa neden olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır.<sup>69</sup>

Santral sinir sisteminin başlıca C vitamininden oluşan düşük bir antioksidan kapasitesi vardır. Bu nedenle reaktif oksijen türlerinin veya metabolitlerinin oluşumunun artması serebral dokuyu tehlikeye sokar. Reaktif oksijen türleri, iskemiden sonraki reperfüzyon döneminde, katekolamin metabolizmasında, hiperlipidemiye bağlı oksidatif strese oluşabilir. Poliansatüre yağ asitleri reaktif oksijen türleri ile peroksitlenir, proteinler ve DNA da hasar görür. Nörit, Alzheimer, Parkinson, Huntington, beyinde ateroskleroz ve yaşlanma, epilepsi gibi bir çok SSS hastalığının etiyojoloji ve patojenezine katılmaktadır. Antioksidan tedavi sırasında reaktif oksijen türlerinin tipleri, kaynakları ve etki şeklinin, hidrofilik ya da lipofilik ajanların uygulanmasının, veya şelatlayıcıların kullanılmasının gerekip gerekmediğinin göz önüne alınması gereklidir. Hidrofilik antioksidanlar çok kısa sürede etki eder, lipofilikler ise hedef dokularına büyük bir gecikmeyle ulaşırlar. Bu yüzden mümkün olduğunda onları koruyucu olarak kullanmak daha yerinde olacaktır. Enzimatik antioksidanlar çoğunlukla çok kısa etki süresine sahiptir. Reaktif oksijen türleri saldırılarını tahmin etme yöntemi de, olası fizyopatolojik etkileri kadar tartışılmaktadır.<sup>70</sup> Nörodegeneratif hastalıklardaki hücre ölümünün nedeni hala bilinmemektedir, fakat bu tür hastalıkların hepsinde olmasa bile, çoğunda serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresin ortaya çıkması ortak bir komponent olabilir. Multipl sistem atrofisi, progressif supranükleer palsi, Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi dejeneratif hastalıklarda bazal ganglionlarda oksidatif stresin söz konusu olduğu iddia edilmektedir.<sup>71</sup> Parkinson hastalığının gelişmesinde dopamin metabolizmasına sekonder olan oksidatif stresin patojenetik bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Bu hastalarda plazma ve serumda MDA anormal şekilde yükselmiştir. Ahlskog ve ark. MDA düzeylerini etkileyebilecek diğer faktörleri de kontrol ederek bu konuyu araştırmışlar ve levodopa alanlarda da, tedavi edilmeyenlerde de, normal kontrollere göre bir MDA yüksekliği saptamamışlardır. Aynı şekilde, Alzheimer'li hastalarda da MDA yüksekliği saptamamışlardır. Ancak, nörodegeneratif hastalığı olmayan diabetes mellitus hastalarında MDA'yı yüksek bulmuşlardır.<sup>72</sup> Logroscino ve ark. ise, besinlerle veya ilaç olarak antioksidan vitaminlerin alınmasının Parkinson'lu hastalarda bir etkisinin gözlenmediğini bildirmiştir.<sup>73</sup>

Ayurveda tıbbında hafızayı geliştirmek, epilepsi ve insomni tedavisinde ve hafif bir sedatif olarak kullanılan Bacopa Moniera Linn'in güçlü bir antioksidan olduğu

gösterilmiştir. Yüksek dozda ise oksidasyonu artırmaktadır.<sup>74</sup> Niketic ve ark., kronik epileptik olan ve fenobarbital, karbamazepin ve valproik asitle mono veya mikst tedavi gören hastaların antioksidan enzim aktiviteleri ve eritrositlerindeki hemoglobindeki glutatyon miktarını normal bireylerle karşılaştırmıştır. Epileptik hastalarda SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitesi normal kontrollere göre düşük bulunmuştur.<sup>75</sup> NMDA reseptörleri nöronal plastisitede ve bir çok patolojik durumda başrolü oynarlar. Bu reseptörün geçici olarak aktivasyonu uzun süreli etki sağlarken, devamlı aktivasyonu hücre ölümüne yol açmaktadır. Henri Gozlan ve Yehezkel Ben-Ari hücre kültürlerinde, beyin dokusunda ve rekombinant NMDA reseptörlerinde bu aktivitenin bir redoks bölgesi tarafından kontrol edildiğini kanıtlamışlardır. Bu modülasyonun özelliği ve redoks bölgesi modifikasyonlarının NMDA'nın aracılık ettiği olaylar üzerindeki sonuçları in vitro fizyolojik ve patolojik koşullar altında incelenmiştir. Metabolik bozukluklar NMDA reseptör fonksiyonunu artırdığı için, redoks bölgesi aşırı aktivasyonun tehlikeli sonuçlarının bu reseptörlerin aracılık ettiği nöronal plastisiteyi bloke etmeden in vivo önlenmesinde yeni bir hedef teşkil edebilir.<sup>76</sup> İntrakortikal demir injeksiyonu bir posttravmatik epilepsi modeli olarak kullanılmaktadır. Nöron membranlarındaki lipidlerin reaktif oksijen türleri tarafından, özellikle OH ile, oksidasyonu demire bağlı konvülsiyonların mekanizmasına katılmaktadır. Yokoi ve ark. adenosin (ado) ve 2-kloroadenosinin (Cl-Ado) OH radikalleri ve O<sup>2-</sup> temizleyici etkilerini ESR fotometre ile ve ratın sensorimotor korteksine FeCl<sub>3</sub> injeksiyonuyla indüklenen epileptik deşarjların oluşumunu elektrokortikogram (ECoG) ile incelemişlerdir. Cl-Ado (1 mg/kg) veya Ado (5 mg/kg) FeCl<sub>3</sub>'ten 30 dk. önce intraperitoneal olarak injekte edildiğinde, bu maddenin neden olduğu epileptik deşarjları baskılamış veya geciktirmiştir. Bunun, hidroksil radikali yakalayıcı özellikleri aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür.<sup>77</sup>

21-aminosteroid (lazaroid) tirilazad mesilatın güçlü bir lipid peroksidasyon inhibitörü olduğu ve travmatik ve iskemik hasarı azalttığı bir çok deneyde gösterilmiştir. Trilazad bugün kafa ve spinal kord travmaları, iskemik stroke ve subaraknoid kanama için faz III klinik denemeleri altındadır. Bu bileşik büyük ölçüde mikrovasküler endoteli koruyarak ve bunun sonucunda normal kan-beyin bariyeri permeabilitesi ve serebral kan akımının otoregülatör mekanizmalarını devam ettirerek etki etmektedir. Ancak, beyin parankimine geçişi sınırlıdır. Yakın zamanda Hall ve ark., yeni bir antioksidan bileşik grubu olan pirolipirimidinleri keşfetmiştir. Kan-beyin bariyerini geçebilen bu bileşiklerin iskemik beyin hasarını sınırlayabileceği ümit edilmektedir.<sup>78</sup> Fakat, RANTTAS araştırmacıları fokal serebral iskemik modellerinde stroke'dan sonra ortalama 4,3 saat içinde uygulanmaya başlanan trilazad mesilatın 6 mg/kg/gün dozunda 3 gün verilmesinin genel fonksiyonel sonucu etkilemediğini belirtmişler-

dir.<sup>79</sup> Amino etilsistein ketiminin dekarboksile dimerinin de beyin mikrozomlarını lipid peroksidasyondan koruyabileceği iddia edilmiştir.<sup>80</sup>

## İnsan Hastalıklarının Tedavisinde Antioksidanlardan Ne Bekleyebiliriz?

Bu soruya yanıt vermek için iki önemli soru sorulmalıdır:

1. Reaktif oksijen türlerinin hastalık patolojisinde oynadığı kesin rol nedir?

2. Oksidatif hasardan korunması gereken moleküler hedefler nelerdir?

Bir antioksidanın tahmini in vivo rolünü değerlendiren sorulacak sorular şunlardır:

1. Bileşiğin korunması gereken biyomolekül nedir? Bir lipid peroksidasyon inhibitörünün proteinler veya DNA'ya saldırarak oluşturulan oksidatif hasarda yararlı olması olası değildir.

2. Bileşik in vitro olarak biyomolekülde veya onun yakın çevresinde yeterli konsantrasyonda mıdır? Örneğin, bir çok bileşiğin in vitro .OH temizleyicisi olarak iş gördüğü varsayılmaktadır. Bir temizleyicinin biyolojik moleküllerle .OH için yarışa girebilmesi için, in vivo olarak en az milimolar konsantrasyonda olması gerekmektedir. Çoğu ilaç asla bu konsantrasyona ulaşmaz.

3. Nasıl korur? Reaktif oksijen türlerini mi temizler, oluşumunu mu önler, hasarı mı tamir eder?

4. Doğal olarak oluşan antioksidanlar için, antioksidan koruma molekülün primer rolü mü (örneğin SOD), yoksa sekonder rolü müdür (örneğin transferrin)?

5. Eğer reaktif oksijen türlerini temizliyorsa, ürettiği radikallerin kendileri biyolojik olarak zararlı mıdır?

6. Koruduğu biyolojik sistemlerden farklı biyolojik sistemlerde hasara neden olabilir mi?

Çoğu insan hastalığında, reaktif oksijen türleri üretimi hastalığa sekonderdir. Bakterileri öldürmek için süperoksit, hidrojen peroksit ve hipokloröz asit salgılayan aktive nötrofiller, eğer lokalize bir yerde çok sayıda olurlarsa, doku hasarı oluşabilir. Romatoid artrit ya da "akut respiratuar distress sendromu" (ARDS) gibi hastalıklarda reaktif oksijen türleri artışı, nötrofil infiltrasyonuna neden olan süreçlere sekonderdir, fakat doku hasarını artırır.<sup>4</sup>

Sonuç olarak, reaktif oksijen türlerinin vücudun doğal savunma mekanizmasının bir parçası olduğunu ve kontrolden çıktığı zaman hücrelere zarar verdiğini söyleyebiliriz. Ancak bu maddelerin hastalıkların nedeni mi, sonucu mu, yoksa sadece sürecin bir parçası mı olduğunu kesin olarak söylemek henüz mümkün olmamaktadır. Antioksidan tedavinin olası klinik değeri ise, reaktif oksijen türlerinin rolünün tam olarak bilinmesine bağlı olarak belirlenecektir.

## Kaynaklar

1. Sahyoun NR, Jacques PF, Russell RM. Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1996; 144(5): 501-11.
2. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 1996; 27: 41-50.
3. Stoyanovsky DA, Osipov AN, Quinn PJ, Kagan VE. Ubiquinone-dependent recycling of vitamin E radicals by superoxide. *Arch Biochem Biophys* 1995; 323(2): 343-51.
4. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91(suppl 3C): 14-22.
5. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-4.
6. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6 Suppl): 1315-21.
7. Tsuchihashi H, Kigoshi M, Iwatsuki M, Niki E. Action of beta-carotene as an antioxidant against lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1995; 323(1): 137-47.
8. Everett SA, Dennis MF, Patel KB, Maddix S, Kundu SC, Wilson RL. Scavenging of nitrogen dioxide, thyl, and sulfonyl free radicals by the nutritional antioxidant beta-carotene. *J Biol Chem* 1996; 271(8): 3988-94.
9. Palozza P, Calviello G, Bartoli GM. Prooxidant activity of beta-carotene under 100% oxygen pressure in rat liver microsomes. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(6): 887-92.
10. Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6 Suppl): 1322-6.
11. Palacios A, Piergiacomi VA, Catala A. Vitamin A supplementation inhibits chemiluminescence and lipid peroxidation in isolated rat liver microsomes and mitochondria. *Mol Cell Biochem* 1996; 154(1): 77-82.
12. Tanswell AK, Freeman BA. Antioxidant therapy in critical care medicine. *New Horiz* 1995; 3(2): 330-41.
13. Prasad K, Laxdal VA, Yu M, Raney BL. Antioxidant activity of allicin, an active principle in garlic. *Mol Cell Biochem* 1995; 148(2): 183-9.
14. Wang EJ, Li Y, Lin M ve ark. Protective effects of garlic and related organosulfur compounds on acetaminophen-induced hepatic toxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 136(1): 146-54.
15. Prasad K, Laxdal VA, Yu M, Raney BL. Evaluation of hydroxyl radical-scavenging property of garlic. *Mol Cell Biochem* 1996; 154(1): 55-63.
16. Wiseman SA, Mathot JN, de Fouw NJ, Tijburg LB. Dietary non-tocopherol antioxidants present in extra virgin olive oil increase the resistance of low density lipoproteins to oxidation in rabbits. *Atherosclerosis* 1996; 120(1-2): 15-23.
17. Petroni A, Blasevich M, Salami M, Papini N, Montedoro GF, Galli C. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb Res* 1995; 78(2): 151-60.
18. Sano M, Takahashi Y, Yoshino K ve ark. Effect of tea (*Camellia sinensis* L.) on lipid peroxidation in rat liver and kidney: a comparison of green and black tea feeding. *Biol Pharm Bull* 1995; 18(7): 1006-8.
19. Serafini M, Ghiselli A, Ferro-Luzzi A. In vivo antioxidant effect of green and black tea in man. *Eur J Clin Nutr* 1996 Jan; 50(1): 28-32.
20. Nardini M, D'Aquino M, Tomassi G, Gentili V, Di Felice M, Scaccini C. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by caffeic acid and other hydroxycinnamic acid derivatives. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(5): 541-52.
21. Lanningham Foster L, Chen C, Chance DS, Loo G. Grape extract inhibits lipid peroxidation of human low density lipoprotein. *Biol Pharm Bull* 1995; 18(10): 1347-51.
22. de Rijke YB, Demacker PN, Assen NA, Sloots LM, Katan MB, Stalenhoef AF. Red wine consumption does not affect oxidizability of low-density lipoproteins in volunteers. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(3): 329-34.
23. Rauma AL, Torronen R, Hanninen O, Verhagen H, Mykkanen H. Antioxidant status in long-term adherents to a strict uncooked vegan diet. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6): 1221-7.
24. Kraljovicova Kudlackova M, Simoncic R, Babinska K ve ark. Selected vitamins and trace elements in blood of vegetarians. *Ann Nutr Metab* 1995; 39(6): 334-9.

25. Goodwin JS, Brodwick M. Diet, aging, and cancer. *Clin Geriatr Med* 1995; 11(4): 577-89.
26. Kotch LE, Chen SY, Sulik KK. Ethanol-induced teratogenesis: free radical damage as a possible mechanism. *Teratology* 1995; 52(3): 128-36.
27. Limuro Y, Bradford BU, Gao W *ve ark*. Detection of alpha-hydroxyethyl free radical adducts in the pancreas after chronic exposure to alcohol in the rat. *Mol Pharmacol* 1996; 50(3): 656-61.
28. Hussain S, Slikker W Jr, Ali SF. Age-related changes in antioxidant enzymes, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione in different regions of mouse brain. *Int J Dev Neurosci* 1995; 13(8): 811-7.
29. Kancheva RL, Zofkova I. [Melatonin--the hormone of darkness]. *Cas Lek Cesk* 1996; 135(8): 231-5.
30. Reiter RJ. Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin. *Aging Milano* 1995; 7(5): 340-51.
31. Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 1996; 32A(1): 30-8.
32. Gonzalez MJ, Riordan NH. The paradoxical role of lipid peroxidation on carcinogenesis and tumor growth: a commentary. *Med Hypotheses* 1996; 46(6): 503-4.
33. Parsonnet J. Bacterial infection as a cause of cancer. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (Suppl 8): 263-8.
34. Bauer G. Elimination of transformed cells by normal cells: a novel concept for the control of carcinogenesis. *Histol Histopathol* 1996; 11(1): 237-55.
35. Gerber M, Astre C, Segala C *ve ark*. Oxidant-antioxidant status alterations in cancer patients: relationship to tumor progression. *J Nutr* 1996; 126(4 Suppl): 1201-7.
36. Iwagaki H, Hamazaki K, Matsubara N, Hiramatsu M, Orita K, Mori A. Lipid peroxidation in hepatocellular carcinoma. *Acta Med Okayama* 1995; 49(6): 313-5.
37. Flagg EW, Coates RJ, Greenberg RS. Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. *J Am Coll Nutr* 1995; 14(5): 419-27.
38. Block G. Are clinical trials really the answer? *Am J Clin Nutr* 1995; 62(Suppl 6): 1517-20.
39. Hirose N, Arai Y, Kawamura M, Shigematu H. Beyond oxidized LDL: the initiation and progression of atherosclerosis. *Keio J Med* 1996; 45(2): 90-4.
40. Hansen PR. Betydningen af oxyderet lav densitet lipoprotein ved atherosklerose. [The significance of oxidized low density lipoprotein in atherosclerosis]. *Ugeskr Laeger* 1996; 158(19): 2706-10.
41. Nenseter MS, Drevon CA. Dietary polyunsaturates and peroxidation of low density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7(1): 8-13.
42. Kontush A, Hubner C, Finckh B, Kohlschutter A, Beisiegel U. How different constituents of low density lipoprotein determine its oxidizability by copper: a correlational approach. *Free Radic Res* 1996; 24(2): 135-47.
43. Hatta A, Frei B. Oxidative modification and antioxidant protection of human low density lipoprotein at high and low oxygen partial pressures. *J Lipid Res* 1995; 36(11): 2383-93.
44. Levy Y, Kaplan M, Ben Amotz A, Aviram M. Effect of dietary supplementation of beta-carotene on human monocyte-macrophage-mediated oxidation of low density lipoprotein. *Isr J Med Sci* 1996; 32(6): 473-8.
45. Auge N, Fitoussi G, Bascands JL *ve ark*. Mildly oxidized LDL evokes a sustained Ca<sup>2+</sup>-dependent retraction of vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1996; 79(4): 871-80.
46. O'Leary VJ, Tilling L, Fleetwood G, Stone D, Darley-Usmar V. The resistance of low density lipoprotein to oxidation promoted by copper and its use as an index of antioxidant therapy. *Atherosclerosis* 1996; 119(2): 169-79.
47. Fuller CJ, Grundy SM, Norkus EP, Jialal I. Effect of ascorbate supplementation on low density lipoprotein oxidation in smokers. *Atherosclerosis* 1996; 119(2): 139-50.
48. Guyton JR, Lenz ML, Mathews B *ve ark*. Toxicity of oxidized low density lipoproteins for vascular smooth muscle cells and partial protection by antioxidants. *Atherosclerosis* 1995; 118(2): 237-49.
49. Evans PJ, Smith C, Mitchinson MJ, Halliwell B. Metal ion release from mechanically-disrupted human arterial wall. Implications for the development of atherosclerosis. *Free Radic Res* 1995; 23(5): 465-9.
50. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996; 33(3): 181-94.
51. Syrkin AL, Barsel' VA, Alliluev IG *ve ark*. [Changes in indicators of the antioxidant defense system in patients with ischemic heart disease treated conventionally]. *Klin Med Mosk* 1996; 74(3): 24-7.
52. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 1996; 20(5): 707-27.
53. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19(3): 257-67.
54. Ndahimana J, Dorchy H, Vertongen F. [Erythrocyte and plasma antioxidant activity in diabetes mellitus type I]. *Presse Med* 1996; 25(5): 188-92.
55. Olczyk K, Koscielniak-Kocurek E, Sonecki P, Zdenkowski W. The lipid peroxidation products and the enzymes of antioxidant system in patients with diabetes mellitus. *Roc Akad Med Bialymst* 1994; 39: 93-9.
56. Rosen P, Ballhausen T, Bloch W, Addicks K. Endothelial relaxation is disturbed by oxidative stress in the diabetic rat heart: influence of tocopherol as antioxidant. *Diabetologia* 1995; 38(10): 1157-68.
57. Jenkins AJ, Klein RL, Chassereau CN, Hermayer KL, Lopes-Virella MF. LDL from patients with well-controlled IDDM is not more susceptible to in vitro oxidation. *Diabetes* 1996; 45(6): 762-7.
58. Reaven P. Dietary and pharmacologic regimens to reduce lipid peroxidation in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(Suppl 6): 1483-9.
59. Kakkar R, Kalra J, Mantha SV, Prasad K. Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 1995; 151(2): 113-9.
60. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97(1): 22-8.
61. Waufler JL, Zoukourian C, Chappay O *ve ark*. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996; 97(1): 238-43.
62. Paolisso G, Balbi V, Volpe C *ve ark*. Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetics. *J Am Coll Nutr* 1995; 14(4): 387-92.
63. Ramesh B. Dietary management of pancreatic beta-cell homeostasis and control of diabetes. *Med Hypotheses* 1996; 46(4): 357-61.
64. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ *ve ark*. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38(12): 1425-33.
65. Ar'Rajab A, Dawidson I, Fabia R. Reperfusion injury. *New Horiz* 1996; 4(2): 224-34.
66. Piette LH, McNamara JJ, Premaratne S, Zhang W. Failure to detect free radicals in the isolated perfused rat heart. *Angiology* 1996; 47(1): 1-7.
67. Giusti P, Lipartiti M, Franceschini D, Schiavo N, Floreani M, Manev H. Neuroprotection by melatonin from kainate-induced excitotoxicity in rats. *FASEB J* 1996; 10(8): 891-6.
68. Hall ED. Inhibition of lipid peroxidation in central nervous system trauma and ischemia. *J Neurol Sci* 1995; 134(Suppl): 79-83.
69. Dawson VL, Dawson TM. Nitric oxide neurotoxicity. *J Chem Neuroanat* 1996; 10(3-4): 179-90.
70. Rokyta R, Racek J, Holecek V. Volne radikaly v centralnim nervovem systemu. [Free radicals in the central nervous system]. *Cesk Fysiol* 1996; 45(1): 4-12.
71. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Pathol Biol Paris* 1996; 44(1): 57-64.
72. Ahlskog JE, Uitti RJ, Low PA *ve ark*. No evidence for systemic oxidant stress in Parkinson's or Alzheimer's disease. *Mov Disord* 1995; 10(5): 566-73.
73. Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1996; 39(1): 89-94.
74. Tripathi YB, Chaurasia S, Tripathi E, Upadhyay A, Dubey GP. *Bacopa monniera* Linn. as an antioxidant: mechanism of action. *Indian J Exp Biol* 1996; 34(6): 523-6.



75. Niketic V, Ristic S, Saicic ZS, Spasic M, Buzadze B, Stojkovic M. Activities of antioxidant enzymes and formation of the glutathione adduct of hemoglobin (Hb ASSG) in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy. *Farmacol* 1995; 50(11): 811-3.
76. Gozlan H, Ben Ari Y. NMDA receptor redox sites: are they targets for selective neuronal protection? *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16(11): 368-74.
77. Yokoi I, Toma J, Liu J, Kabuto H, Mori A. Adenosines scavenged hydroxyl radicals and prevented posttraumatic epilepsy. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(4): 473-9.
78. Hall ED, Andrus PK, Smith SL ve ark. Neuroprotective efficacy of microvascularly-localized versus brain-penetrating antioxidants. *Acta Neurochir Suppl Wien* 1996; 66: 107-13.
79. The RANTTAS Investigators. A randomized trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). *Stroke* 1996; 27(9): 1453-8.
80. Pecci L, Montefoschi G, Antonucci A, Cavallini D. Antioxidant properties of the decarboxylated dimer of aminoethylcysteine ketimine. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1995; 27(3): 223-9.

Geliş tarihi: 17. 12. 1998

Kabul tarihi: 08. 02. 1999

İletişim adresi:

Prof. Dr. A. Gökhan Akkan  
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
K.M.Paşa 34303 İSTANBUL  
Tel: (0212) 588 48 00

## TIP DÜNYASINDAN HABERLER

Hazırlayanlar:  
Ecz. Duygu Yazıcıoğlu  
Dr. Egrel Yazıcıoğlu

### AMELİYAT ÖNCESİ RUTİN KANAMA-PIHTILAŞMA TESTLERİ ARAŞTIRMASI ARTIK GEREKSİZ BULUNUYOR

Bir cerrahi girişimden önce, kanama riskini azaltmak gayesiyle rutin hemostaz testleri istemek hala sıklıkla uygulanmaktadır (Trombosit sayısı, Ouick zamanı, TF, aPTT ve bazen fibrinojen).

Günümüzde böyle rutin bir tetkik artık istenmemektedir. İyi bir anamnez ve klinik muayenenin preoperatuvar dönemde daha iyi bir tarama yöntemi olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan klinik muayene ile araştırılmamış koagülopatiler çok nadirdir (%0.5'ten daha az). Ayrıca rutin koagülasyon testleri bazı koagülopatilerin varlığına rağmen normal olabilmektedir. Artık basit koagülasyon testleri hemorajik risk taşıyan, ancak bazı özel durumlarda yapılmamalıdır.

Bunlar:

- 1- Pediatrik cerrahi: Küçüklerin ilk cerrahi girişimlerinden önce.
- 2- Kalp cerrahisi ve karaciğer transplantasyonu, lokal kanamaların önemli olduğu bazı organ cerrahileri (beyin ve göz cerrahisi gibi).
- 3- Acil cerrahi (yaşlı-şuru yerinde olmayan-anamnezi bilinmeyen olgular gibi).

Bu arada trombo-emboli risk prevalansının, hemorajik riske göre daha yüksek olduğunu da unutmamak gerekir,

*Médecine* 1999; 57E: 134