

# Serbest Radikallerin Kalp-Damar Hastalıkları ile İlişkisi ve Savunma Mekanizmaları

Meral TORUN\*, Sevgi YARDIM\*

**Özet:** Son zamanlarda, enzimatik ve nonenzimatik savunma sistemlerinin güçlü singlet oksijen bastırıcısı ve serbest radikal temizleyicisi oldukları öne sürülmektedir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna neden olduklarından miyokard iskemisi ve enfarktüsünün patojenezinde önemli bir role sahiptirler. Bu derlemede serbest radikallerin miyokard iskemisi ve enfarktüsündeki etkileri ve aynı zamanda enzimatik ve nonenzimatik savunma sistemlerinin rolü de tartışılmıştır.

**Geliş tarihi :** 17.3.1993

**Kabul tarihi :** 10.9.1993

**Anahtar kelimeler :** Serbest radikal, savunma sistemleri, kardiyovasküler hastalıklar

**The Role of Free Radicals in Cardiovascular Diseases, and Defence Systems**

**Summary :** It is recently suggested that enzymatic and nonenzymatic defence systems are powerful quencher of singlet oxygen and scavenger of free radicals. Since the oxygen free radicals cause lipid peroxidation, they play an important role in the pathogenesis of myocardial ischemia and infarction. In this review, effects of free radicals were summarized on myocardial ischemia and infarction, and enzymatic, nonenzymatic defence system's role was also discussed.

**Key words :** Free radical, Defence systems, Cardiovascular diseases.

## Giriş

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar pek çok endüstrileşmiş ülkede ölümlerin en önemli sebebi olmaya devam etmektedir<sup>1</sup>. Kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda pek çok neden sorumlu tutulabilir. Bunlar arasında fizikososyal stres, sigara, lipid ve lipoprotein metabolizmasının etkileri, eser elementlerin rolü ve genetik faktörler sayılabilir<sup>2,3,4</sup>. Son yıllarda oksijen serbest radikallerinin miyokard iskemisi ve enfarktüsün patojenezindeki etkileri yoğun olarak araştırılmaya başlanmıştır<sup>5,6,7,8</sup>. Aerobik miyokard, çeşitli oksidanlar ve koruyucu antioksidan savunma mekanizması oluşturan hücresel sistemler arasındaki bozuk bir dengeye bağlı olarak ortaya çıkan devamlı serbest radikal oluşumunu kontrol eder ve işlevini sürdürür. Kalpteki bu savunma mekanizmalarının, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz gibi enzimleri ve vitamin C

(askorbik asit), vitamin E (tokoferol), β-karoten ve ürik asit gibi nonenzimatik radikal temizleyicileri içerdiği şeklinde yaygın deneysel kanıtlar vardır<sup>5,7,9,10-16</sup>.

## A) Serbest Radikaller

Moleküler oksijen, tek başına hiçbir canlıda toksik değildir, ancak hücrede metabolize edilirken bazı toksik ara ürünlere dönüşür<sup>17</sup>. Oldukça reaktif oksijen içeren moleküler türlerin oluşumu, başlıca biyokimyasal reaksiyonların bir sonucudur<sup>5,18</sup>.

Atomlardaki elektronlar, orbitaller olarak bilenen boş alanları işgal ederler. Her orbital, zıt yönde hareket eden maksimum 2 elektronu tutabilir. Bir serbest radikal, bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron taşıyabilen türler olarak tanımlanabilir (1 orbitalde 1 çiftleşmemiş elektron bulunur)<sup>19</sup>. Fizyolojide serbest radikaller tartışılırken çoğunlukla oksijen radikalleri gözönüne alınır. Oksijen serbest radikalleri ve oksidatif zararlarla ilişkili olan reaktif oksijen türlerinden, sing-

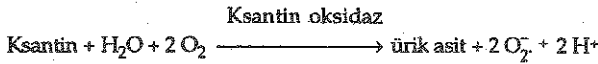
(\* G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Etiler/ANKARA

let oksijen ( $^1O_2$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) nonradikallerdir (çiftleşmiş elektron içerirler). Hidroksil radikali ( $^{\bullet}OH$ ), en reaktif olanıdır ve kısa ömürlüdür. Peroksil radikali ( $ROO^{\bullet}$ ) uzun ömürlüdür ve antioksidanlar tarafından deaktive edilmedikçe oluşum bölgesinden potansiyel olarak difüze edilebilirler.

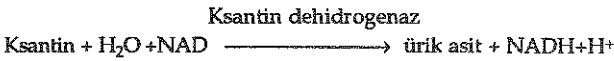
### Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikallerin endojen kaynakları intrasellüler kaynaklar olarak da bilinir<sup>5,20</sup>. Çözünbilir özelliği olan ve nötral sıvı ortamda oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına girebilen hücre komponentlerinin çoğu intrasellüler olarak serbest radikalleri açığa çıkarırlar. Bunlar arasında tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler ve tetrahidrokinonlar bulunur<sup>6,10,18,20,21</sup>.

Katalitik siklusları sırasında birçok enzim serbest radikallerin açığa çıkmasını sağlar. Bunlardan üzerinde en çok çalışılan ksantin oksidazdır<sup>5,17,18,22</sup>. Ksantin oksidaz sisteminin, iskemik miyokard reperfüzyonu sırasında serbest radikal oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür<sup>6,10,11,23,24</sup>. Ksantin oksidaz hipoksantin ksantine veya ksantin oksijen varlığında ürik aside dönüşümünü katalize ederken süperoksit anyonu ( $O_2^{\bullet-}$ ) oluşur<sup>7,10,11,21,23-25</sup>.



Enzimin doğal formu, moleküler oksijeni redükleyemeyen ve dolayısıyla süperoksit üretmeyen bir dehidrogenaz olmakla beraber<sup>7,11,23,25,25</sup> sağlıklı dokuların total enzimin ancak % 10'unu oksidaz formda içerdiği görülür<sup>7,26</sup>.



Bazı patolojik durumlarda (örneğin, iske mi sırasında) dokuda spesifik mekanizmalarla ve spesifik oranlarda ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza net bir dönüşümü vardır<sup>7,23,26</sup>.

İzole mitokondriyal ve submitokondriyal partiküllerle yapılan çalışmalarda, mitokondriyal serbest radikallerin kaynağının, mitokondriyal

membranda yer alan elektron transport zinciri olduğu anlaşılmıştır<sup>7,20</sup>.

Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda serbest radikaller, membrane bağlı sitokromların oksidasyonundan meydana gelirler<sup>5,20</sup>. Oluşan serbest radikaller hem intraorganel hem de sitozolik reaksiyonları başlatabilirler. Nükleer membrandan açığa çıkmış olan radikallerin varlığında özellikle DNA serbest radikal harabiyetine maruz kalabilmektedir<sup>20</sup>. Endoplazmik retikulum ve nükleer membranlar aynı elementleri, örneğin sitokrom  $P_{450}$  ve  $b_5$ 'i içerdikleri için ansatüre yağ asitlerini, ksenobiyotikleri okside edebilir ve dioksijeni indirgeyebilirler.

Oksijen serbest radikallerinin diğer muhtemel kaynakları aktive edilmiş nötrofillerdir<sup>22,24</sup>. Nötrofillerin bakterisidal etkisi, intrasellüler süperoksit oluşumuyla ilişkilidir<sup>10,23,26</sup>. Nötrofiller membrana bağlı bir NADPH-oksidaza sahiptir. Bu enzim "kasten" süperoksit üretir. Üretilen süperoksit radikali bu hücreler içine alınan bazı mikroorganizmaların öldürülmesine yardımcı olur<sup>10,19,26</sup>. İskemik miyokard izleyen reperfüzyonda biriken diğer nötrofilleri aktive eden ve zarar veren süperoksit salınımı ile zincir reaksiyonu başlatılabilir<sup>6,11,23</sup>.

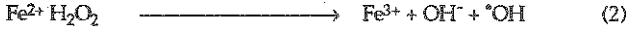
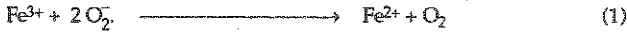
Peroksizomlar güçlü hücre sel  $H_2O_2$  kaynağıdır<sup>5,7,20,27</sup>. Bu yapılar, D-amino asit oksidaz, urat oksidaz, L-alfa hidroksi asit oksidaz ve yağ asidi açıl KoA oksidazdan yana zengin olup, bu enzimler  $H_2O_2$  açığa çıkarıcı özelliğe sahiptirler<sup>20</sup>.

İskemi ve reperfüzyon, araşidonik asitten prostaglandin ve lökotrienlerin sentezinde bir artmaya yol açar. Prostaglandin hiperoksidaz enzimi aracılığı ile prostaglandin  $G_2$ 'nin prostaglandin  $H_2$ 'ye dönüşümü süperoksit oluşumu ile sonuçlanır<sup>23,24</sup>.

Plazma membranı serbest radikal reaksiyonları için kritik bir bölgedir. Ekstrasellüler olarak açığa çıkan serbest radikaller, hücrenin diğer kompartmanları ile reaksiyona girebilmek için ya önce plazma membranını geçmeli ya da toksik reaksiyonları membranda başlatmalıdırlar<sup>20</sup>.

Fe, 2 stabil oksidasyon durumu oluşturma yeteneğine sahiptir.  $Fe^{2+}$  ve  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ 'nin standart

oksidasyon reaksiyon potansiyeli için kompleksler oluşturma yeteneğindedir. Fe'in bu fizikokimyasal özellikleri, aşağıda gösterilen Haber-Weiss reaksiyonunda çok uygun bir katalist metal yaratır<sup>1,17-19,28-33</sup>.



1. denklemden, süperoksit okside olmuş Fe ile reaksiyona girer. 2. denklem de Fenton reaksiyonu olarak bilinir ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ten \*OH oluşumu karakterize eder<sup>1,25,28,30,34,35</sup>. 3. denklem ise klasik Haber-Weiss reaksiyonudur. Metal katalist olmadığına biyolojik önemi yoktur.

#### Serbest Radikallerin Eksojen Kaynakları

Hücrelerde normal metabolizmanın yanısıra, bazı çevresel etkenlerle de fazla miktarda serbest radikal yapımı gerçekleşir. Bu etkenlerin başında hiperoksia, inflamasyon, ilaçlar (örneğin, anti-neoplastikler) ve yüksek enerjili ışınlar (radyasyon), tütün içimi, sigara dumanı, fotokimyasal hava kirliliği, organik solvanlar, anestezipler, pestisitler, aromatik hidrokarbonlar gibi çeşitli çevresel ajanlar sayılabilir<sup>5,9,19,20,36,37</sup>.

#### Serbest Radikallerin Hücresel Hedefleri ve Neden Oldukları Hastalıklar

Oksidatif reaksiyonların bir sonucu olarak, DNA ve nükleik asitler, proteinler, karbohidratlar ve lipidler gibi pek çok organik bileşikte yapısal zararlar oluşabilir<sup>12,13,21</sup>. Serbest radikallerin ilk hedefleri membran lipidlerindeki doymamış bağlardır<sup>5,38</sup>. Membran kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girerek peroksidasyon oluştururlar. Bir reaksiyon, otokatalitik olabilir ve lipid peroksit, lipid alkol ve aldehidik yapıda ürünler verebilir<sup>13,19,20</sup>. Peroksidasyon, membran akıcılığında, reseptör sıralamasında bir kayıp ve potansiyel olarak hücresel lizis ile sonuçlanır<sup>5,20</sup>.

Serbest radikallerin artmasının pek çok hastalığa eşlik ettiği bilinmektedir<sup>19</sup>. Bununla birlikte ser-

best radikal aktivitesinin göstergeleri, serbest radikallerin hastalığın birinci sebebi olduğunu göstermez. Doku hasarı serbest radikal reaksiyonlarının artmasına karşı çok duyarlıdır. Bundan dolayı serbest radikallerin varlığı orjinal hastalık durumunda ikincil bir sebep olarak da ortaya çıkabilir<sup>18</sup>.

Serbest radikaller, kardiyasküler hastalıklar<sup>19,26,39-41</sup>, romatoid artrit<sup>18,19</sup>, ARDS (Adult Respiratuvuar Distres Sendromu)<sup>19,22,24,26,39,41</sup>, santral sinir sistemine travmatik ve iskemik zarar<sup>18,19,26</sup>, kanser<sup>18,39-42</sup>, karaciğer hasarı<sup>33,43</sup>, aşırı demir yüklemesi ve yaşlılık, gastrointestinal rahatsızlıkları<sup>18</sup> kapsayan çeşitli hastalıkların etiolojisinde gösterilmiştir.

#### B) Kalp-Damar Hastalıklarında Serbest Radikallerin Rolü

Oksijen serbest radikalleri miyokard iskemisi ve enfarktüsün patojenezinde önemli rol oynarlar<sup>5,6,7,8</sup>.

Oksijen serbest radikallerinin sitotoksik etkisinin başlıca lipid peroksidasyonuna sebep olması nedeni ile olduğu öne sürülmüştür. Bazı bulgular, kalp hücre membranının lipid peroksidasyonunun, çeşitli elektrofizyolojik ve mekanik anormalliklere sebep olduğunu gösterir. Yağ ve arkadaşları, koroner arter endotel hücre membranlarının özellikle lipid peroksidasyonuna duyarlı olduğunu ileri sürmektedirler<sup>38</sup>.

Oksijen molekülü, oldukça reaktif serbest radikalleri oluşturarak membranların lipid peroksidasyonunu indüklemeye ve bu suretle membran bütünlüğünü değiştirerek, onların akışkanlığını ve permeabilitesini artırıp hücrede reaksiyonlar oluşturma yeteneğindedir<sup>5,6,7</sup>. İskemik ve reperfüze olmuş kardiyak hücre bu reaksiyon dizisi için ilk adaydır<sup>7</sup>. Reperfüzyonun iskemik miyokardın korunmasında merkezi bir rolü olduğu açıktır. Ancak reperfüzyon ile kalbin yeniden oksijenlendirilmesi negatif sonuçlar doğurabilir<sup>6</sup>. Yapılan çalışmalar, serbest radikallerin durumunun, iskemik/hipoksi ve sonucu olan reperfüzyon/reoksijenasyon sırasında arttığını ve bir oksijen radikali patlaması olduğunu ispatlamıştır<sup>25,44,45</sup>. Miyokard iskemisi ve re-

perfüzyonu sırasında oksijen serbest radikallerin oluşumundan çeşitli mekanizmaların sorumlu olabileceği görülür. Mitokondri, miyokarddaki serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynaklarından biridir ve onların  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  üretimi elektron transport zinciri redüklenmiş iskemi ve reperfüzyon altında arttırılır.

Özellikle iskemi sırasında sitozolik  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu arttığında ve ATP sonuçta hipoksantine metabolize edilen AMP'ye dönüştüğünde radikal üretiminin en önemli dalı ksantin oksidaz yolağıdır. Sitozolik  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunda yükselme, koroner arter kapillerinin endotelinde yerleşmiş bir enzim olan ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünü arttırır. Bu fikre göre moleküler oksijen yüksek konsantrasyonlarda hipoksantin içeren hücelere yeniden girdiğinde, bu enzim  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  salımına sebep olmaktadır. Bununla birlikte, insanlarda ve bazı hayvan türlerinde bu enzimin varlığı yeniden tayin edilmiştir<sup>46,47</sup>. Araşidonik asitin değişmesinden sonuçlanan endoperoksit ara ürünler de kalpteki diğer hücre tipleri lökositler tarafından radikal oluşumunun bir başka kaynağı da nötrofillerdir. Nötrofiller, reperfüze olmuş iskemik miyokardın (endotele yapışabildiği ve oksijen serbest radikali saldırdığı) vasküler tarafından kapiller olarak tıkanma, iskemik miyokard dokusunun reperfüzyonu sonrası "no-reflow" oluşumunu yürüttüğünü belirtmişlerdir. Katekolaminlerin otooksidasyonu serbest radikallerin bir başka kaynağını oluşturabilir<sup>6</sup>.

Ateroma gelişmesinde serbest radikallerin rolü üzerinde yoğunlaşan bir ilgi vardır. Endojen ya da eksojen kaynaklı serbest radikallerin hücre membranlarındaki lipidlerin doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmesi membranları oksidatif yıkıma uğratar<sup>9,13,41,44,45,48,49</sup>.

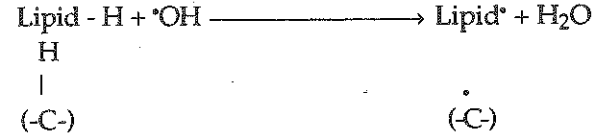
Plazma lipoproteinleri arasında düşük dansiteli lipoprotein (LDL) otooksidasyona ve radikaller tarafından denatürasyona çok fazla duyarlıdır<sup>50</sup>. Arteryal subendoteldeki LDL partiküllerindeki oksidatif değişim, doğal LDL'den daha aterojenik olan okside LDL'leri yaptığı varsayılan değişikliklerle sonuçlanır<sup>13,51,52</sup>. LDL'ler ateroskleroz gelişmesinde en aktif kan lipidleridir<sup>8,53,54</sup>. Yağlı çizgilerin oluşumu için arter duvarının endotel

hücreleri altında LDL'lerin birikimi, ateroskleroz gelişiminin ilk göstergesidir. Steinberg'e göre yağlı çizgilerdeki LDL'ler arteryal endotel ve düz kas hücreleri tarafından salınan oksijen serbest radikallerine maruz kalırlar<sup>39,55</sup>. Oksidatif olarak modifiye olmuş LDL'ler aterosklerotik lezyonların karakteristikleri olan makrofaj türevi köpük hücrelerinin oluşumunda önemli bir faktör olabilirler<sup>13,39,56-50</sup>.

### Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonu şu şekilde gelişir (Hidroksil radikali örnek olarak alınmıştır):

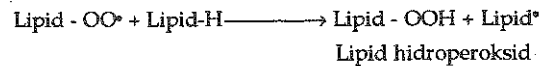
$\cdot OH$  (hidroksil radikali) membranlara yakın oluştuğunda membran fosfolipidlerinin yağ asiti yan zincirine, öncelikle poliansatüre yağ asiti (PUFA) yan zincirine hücum eder.  $\cdot OH$  yan zincirdeki karbon atomlarından birinden bir hidrojen atomu alır ve onunla su oluşturmak üzere birleşir.



Reaksiyon,  $\cdot OH$ 'ni uzaklaştırır, fakat membranda bir karbon merkezli radikal (-C-) bırakır. Oluşan bu radikal moleküler oksijenle reaksiyona girerek bir başka radikali, peroksil radikalini oluşturabilir.



Peroksil radikali, hidrojen çalmak için çok yakın yağ asitlerine saldırmaya yetecek kadar reaktif-tir.



Bir başka karbon merkezli radikal oluşturulur ve böylece zincir reaksiyonu devam eder<sup>13,19,35,61</sup>. Bir  $\cdot OH$ , birkaç yüz yağ asiti yan zincirinin lipid hidroperoksitlerine dönüşmesini sağlayabilir. Bir membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi,



olmuş LDL'nin varlığı, bir dizi olayları ilerletme potansiyeline sahiptir ve damar duvarında kolesterol birikmesini ve aterosklerotik plağın ortaya çıkmasını kolaylaştırır<sup>68</sup>.

### C) Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidanlar, radikal proseslerin blokörleri olarak fonksiyon gösterirler<sup>25</sup>. Serbest radikaller, normal hücre metabolizması sırasında oluşturulabilirler. Normal şartlar altında proses, kanda karışık bir antioksidan savunma sistemi ile limite indirilir ve kanda ve hücrelerde lipid peroksidasyonunu indükleyen serbest radikal zincir reaksiyonu bloke edilir<sup>44</sup>. Serbest radikallere karşı savunma sağlayan küçük moleküller ve enzim sistemleri bu serbest radikallerin düşük steady-state konsantrasyonlarında kalmalarını sağlarlar. Bu savunma mekanizmalarının aerobik hücrelerin canlılığını sürdürmede ne derece kritik bir öneme sahip oldukları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>10</sup>.

#### Antioksidan Nedir?

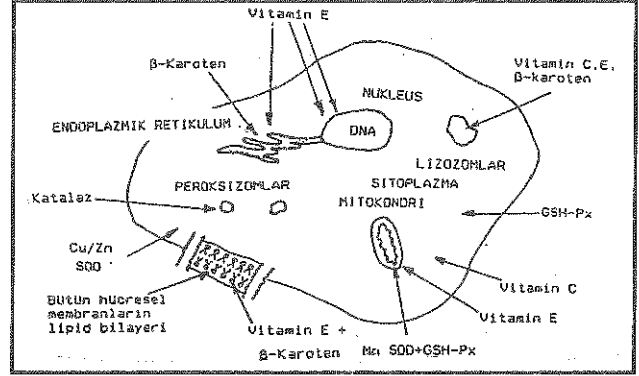
Çoğunlukla bu terim, tamamen lipid peroksidasyonunun inhibitörleri ya da zincir kıran antioksidan olarak sınırlandırılır. Bundan başka; antioksidan, düşük konsantrasyonlardaki varlığı okside olabilen bir madde ile karşılaştırıldığında, substratın oksidasyonunu belirgin bir şekilde önleyen ya da geciktiren bir maddedir. Oksitlenebilen madde terimi, canlı hücrelerde bulunan hemen hemen herşeyi, proteinleri, lipidleri, karbohidratları ve DNA'yı kapsar. Hastalık durumunda kullanılması teklif edilen antioksidanlarda, serbest radikaller tarafından oluşturulan hastalık patolojisinde kesin rol oynaması ve oksidatif zararın moleküler hedeflerini koruması gerektiği gibi özellikler aranır<sup>19</sup>.

#### Miyokardiyal Savunma Sistemleri

Antioksidan hipotezi, sağlığın, ya endojen oksijen radikalleri ile ya da PUFA peroksidasyonunun zincir reaksiyonundan ikincil olarak türeyen radikaller vasıtası ile ortaya çıkabilen serbest radikal hasarına karşı korunması gerektiğini şart koşar<sup>13</sup>.

Kalpdeki bu savunma mekanizmaları, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

ve katalaz gibi enzimler ve antioksidan olarak bilinen vitamin C (askorbik asit), vitamin E (tokoferol), β-karoten ve ürik asit gibi nonenzimatik radikal temizleyicilerinden oluşur (Şekil 2)<sup>5,7,9-15,62,72,73</sup>.

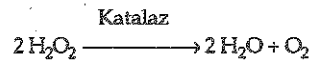


Şekil 2. Enzimatik (Katalaz, Glutatyon Peroksidaz ve Süperoksit Dismutaz) ve Non-Enzimatik (β-Karoten, Vitamin C, E) Hücre İçi Antioksidan Koruma<sup>5</sup>.

#### Enzimatik Savunma Sistemleri

Organizmalar, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna karşı ve radikal reaksiyonların yayılmasını önlemek için SOD, katalaz ve GSH-Px kullanırlar<sup>10,14,19,23,25,28,29,74,75</sup>. Koruyucu enzimler, optimal fonksiyonları için eser elementlere kesin gereksinim duyarlar<sup>9,41</sup>.

Katalaz ve peroksidazlar, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in steady-state konsantrasyonunu oluşturmaya yardım ettikleri için serbest radikal temizleyicileri olarak kabul edilirler. Böylece H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in sitotoksik gücü büyük ölçüde intrasellüler katalaz ve peroksidaz aktivitelerinin ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i hidroksil radikaline indirgeyebilen geçiş metallere bir fonksiyonu olmaktadır. Katalaz ve glutatyon peroksidazların subsellüler farkları henüz tanımlanmamış olmakla beraber peroksidazların yüksek katalaz aktivitesine sahip oldukları bilinmektedir<sup>20,33</sup>. Hem içeren katalaz enzimi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i oksijen ve suya çevirir<sup>10,25</sup>.



GSH-Px'da peroksidleri redükler. Selenyum bağlı GSH-Px, organik hidroperoksidlerle beraber H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i redükler. Selenyum bağlı olmayan GSH-Px, substrat olarak hidroperoksidleri alır<sup>7,25</sup>. GSH-Px,





etmek için suda çözünen antioksidanların etkisi biyolojik olarak önemlidir<sup>13,51,79-81</sup>. Kan plazmasında askorbik asit ve ürik asit, peroksil radikalini tuzağa düşürmede önemlidir<sup>12</sup>.

### Ürik Asit

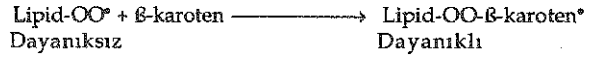
Ürik asit, kalpteki adenin ve guanin nükleotidlerinin major pürin katabolitidir<sup>82,83</sup>. Ürik asit insanlarda kalpten salınır ve oluşum yerinin de mikrovasküler endotel olduğu gösterilmiştir<sup>82,84</sup>.

Ürik asit radikal temizleme ve radikallerin etkilerini azaltmada güçlü bir antioksidan olarak kabul edilir<sup>19,58,82,83,85,86</sup>. Ürik asit singlet oksijeni ve hidroksil radikalini temizleme yeteneğindedir<sup>81,87-89</sup>. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve allantoin oksidasyonu sırasında çeşitli radikal türleri temizler<sup>73,83,86,87</sup>. Suda çözünen bir antioksidan olduğundan, suda radikaller tarafından başlatılan LDL oksidasyonunu bastırır fakat zincir uzama reaksiyonlarını kırmak için LDL içindeki lipofilik radikalleri temizleyemez<sup>90-92</sup>. Ürik asit sadece bir radikal temizleyici olarak davranmaz, biyolojik sıvılarda askorbik asiti de stabilize eder<sup>85</sup>. Koroner sistem içinde oluşan radikaller ya da hipoklorit gibi diğer oksidanların endojen olarak üretilen ürik asit ile etkileşimi vasıtasıyla elimine edilebileceğinin mümkün olduğu görülür. Ürik asit  $O_2^+$  ile direkt olarak etkileşmez fakat ikincil olarak oluşan  $+OH$ 'nin inaktivasyonuna neden olur.  $+OH$  gibi reaktif oksijen türleri tarafından vasküler endoteli zarardan korumada etkili olduğu düşünülmektedir<sup>84</sup>.

### $\beta$ -Karoten

Yapılan son çalışmalar vitamin A prekürsörü olan  $\beta$ -karotenin doğada bilinen en etkili singlet oksijen bastırıcısı olduğunu ve bir antioksidan olarak da fonksiyonu olduğunu göstermiştir<sup>5,12,13,78,92,93,94</sup>. Bununla birlikte, vitamin A singlet oksijeni bastıramaz ve serbest radikal temizlemede çok küçük bir kapasiteye sahiptir<sup>5</sup>. Japonların sağlıklı bireylerde yaptığı bir çalışmada serum  $\beta$ -karoten düzeylerinin lipid peroksidasyonu düzeyleri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yani  $\beta$ -karoten lipid peroksidasyon oluşumunu önler<sup>28,44,95,96</sup>. Kellog ve Fridovich,  $\beta$ -karotenin, ksantin oksidazla

başlatılmış lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir<sup>95</sup>.  $\beta$ -karoten bu antioksidan özelliğinden dolayı iskemi ve reperfüzyonda önemli sayılabilir. Ayrıca  $\beta$ -karoten hücre kültürlerinde süperoksit radikalini de temizler<sup>18</sup>. İn vitro olarak eritrositler tarafından malonaldehit oluşumu da  $\beta$ -karoten içeriği ile ters orantılıdır<sup>13</sup>.  $\beta$ -karoten çoğu dokularda fizyolojik şartlarda düşük kısmi oksijen basıncında özellikle etkili olmasından dolayı lipid fazda vitamin E'nin (yüksek kısmi oksijen basıncında etkilidir) zincir kırma özelliklerini tamamlayabilir<sup>13,95,97</sup>. Burton ve Ingold  $\beta$ -karotenin düşük oksijen basıncında mükemmel bir radikal tutucu antioksidan olduğunu rapor etmişlerdir<sup>95</sup>. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil radikalının rezonans-stabilize olmuş bir karbon merkezli radikali meydana getirmek için  $\beta$ -karoten ile reaksiyona girebildiğini öne sürmektedir<sup>32,95,97</sup>.



Bir antioksidan olarak fonksiyon gören  $\beta$ -karotenin tam mekanizması bilinmemekle birlikte, serbest radikaller tarafından başlatılan zarardan hücreleri korumada önemli bir biyolojik fonksiyona sahip olabileceği görülmektedir.

Radikal temizleyici enzimler ve radikal söndürücü antioksidanlar, radikal hasara karşı sinerjistik bir antilevel savunma sistemi ile birlikte bulunmaktadır. Yani birinin eksikliği durumunda diğeri onun etkisini gösterir. Örneğin, normal dozlarda askorbik asit verilmesi, vitamin E eksikliği ile indüklenen lipid peroksidasyonunu azaltır ya da vitamin E'nin yüksek kısmi oksijen basıncında özellikle aktif olmasının tersine  $\beta$ -karoten düşük kısmi oksijen basıncında etkili olduğundan esas olarak  $\beta$ -karoten lipid fazda vitamin E'nin tamamlayıcısı olabilir<sup>13</sup>. SOD enzim aktivitesinin özellikle diğer enzimatik radikal temizleyicilerin aktivitelerinde azalmanın söz konusu olduğu klinik durumlarda arttığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir<sup>20</sup>. Bu nedenle organizmanın antioksidan savunma faktörü, ayrı ayrı antioksidanların düzeyleri ile değerlendirilmemeli, bir bütün olarak ele alınmalıdır.



## Kaynaklar

1. Asbeck, B. S.: "Oxygen Toxicity: Role of Hydrogen Peroxide and Iron", in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, New York, Plenum Press, Emerit, I., Packer, L., Auclair, C (eds), 264, p. 235-246, 1990.
2. Torun, M., Akın, G., Günaydın, M., Hacısalihoğlu, A., Kır, S.: "Akut Miyokard Enfarktüsde Serum Magnezyum Düzeylerinin Diğer Parametreler ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi." *Optimal Tıp Dergisi*, 2, 51-54, 1989.
3. Torun, M.: "Kalp Hastalıklarında Magnezyumun Rolü." *FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi*, 14, 115-124, 1989.
4. Ringstad, J., Jacobsen, B. A., Thomassen, Y., Thelle, D.: The Troms Heart Study: "Serum Selenium and Risk of Myocardial Infarction-a Nested Case-Control Study". *J. Epid. Com. Health*, 41, 329-332, 1987.
5. Lawrence, J. M., Bendich, A.: "Free Radical Tissue Damage: Protective Role of Antioxidant Nutrients" *Clin. Nutr.*, 1, 441-445, 1987.
6. Ferrari, R., Curello, S., Boffa, G. M., Condorelli, E., Pasini, E., Guarnieri, G., Albertini, A.: "Oxygen Free Radical-Mediated Heart Injury in Animal Models and During Bypass Surgery in Humans". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 570, 237-253, 1990.
7. Ferrari, R., Ceconi, C., Curello, S., Cargnoni, A., Alfieri, O., Pardini, A., Marzollo, P., Visiol, O.: "Oxygen Free Radicals and Myocardial Damage: Protective Role of Thiol-Containing Agents". *Am. J. Med.*, 91, 95-105, 1991.
8. Mulholland, C. W., Strain, J.J.: "Total Peroxyl Radical Trapping Ability of Serum: Relationship to Secondary Antioxidant Concentrations". *Biochem. Soc. Trans.*, 18, 1169-70, 1990.
9. Sies, H.: "Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application". *Am. J. Med.*, 91, 31-38, 1991.
10. Ferrari, R., Ceconi, C., Curello, S., Cargnoni, A., Pasini, E., De Giuli, F., Albertini, A.: "Role of Oxygen Free Radicals in Ischemic and Reperfused Myocardium." *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 215-222, 1991.
11. Tanabe, M., Kito, G.: "Effects of CV-3611, a New Free Radical Scavenger, on Ischemic Heart Failure in Conscious Beagle Dogs." *Japan J. Pharmacol.*, 50, 467-476, 1989.
12. Başağa, H.: "Proteinlerin Radikaller Tarafından İnaktivasyonu ve Antioksidan Maddelerin Rolü". *Biyokimya Dergisi*, 12, 25-33, 1987.
13. Gey, K. F.: "On the Antioxidant Hypothesis with Regard to Arteriosclerosis." *Biolthca. Nutr. Dieta.*, 37, 53-91, 1986.
14. Gey, K. F., Brubacher, G. B., Stahelin, H. B.: "Plasma Levels of Antioxidant Vitamins in Relation to Ischemic Heart Disease and Cancer." *Am. J. Clin. Nutr.*, 45, 1368-77, 1987.
15. Cutler, R. G.: "Antioxidants and Aging". *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 373-379, 1991.
16. Yardım, S.: "Akut Miyokard Enfarktüs ve Aterosklerotik Kalp Hastalıklarında Serum  $\beta$ -Karoten Düzeylerinin Değerlendirilmesi." *Yüksek Lisans Tezi*, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1992.
17. Kılınç, K.: "Kanserde Oksijen Radikalleri ve Süperoksit Dismutaz." *Biyokimya Dergisi* 9, 59-76, 1986.
18. Duthie, G.G., Wahle, K. W. J., James, W. P. T.: Oxidants, Antioxidants and Cardiovascular Disease. *Nutr. Res. Rev.*, 2: 51-62, 1989.
19. Halliwell, B.: "Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease." *Am. J. Med.*, 91, 14-22, 1991.
20. Kavas (Özelçi), G.: "Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri", *Türkiye Klinikleri*, 9, 1-8, 1989.
21. Silva, J. M. R., Darmon, N., Fernandez, Y., Mitjavila, S.: "Oxygen Free Radical Scavenger Capacity in Aqueous Models of Different Procyanidins from Grape Seeds". *J. Agric. Food Chem.*, 39, 1549-1552, 1991.
22. Repine, J. E.: "Oxidant-Antioxidant Balance: Some Observations From Studies of Ischemia-Reperfusion in Isolated Perfused Rat Hearts". *Am. J. Med.*, 91, 45-53, 1991.
23. Flaherty, J. T.: "Myocardial Injury Mediated by Oxygen Free Radicals." *Am. J. Med.*, 91, 79-85, 1991.
24. Johnson, A., Blumenstock, F.A., Malik, A. B.: "Role of Oxygen Radicals in Pulmonary Vascular Injury". Bors. W., Saran, M., Tait, D., (eds), in *Oxygen Radicals in Chemistry and Biology*, Berlin, Walterde Groyter, p. 931-938, 1984.
25. Bast, A., Haenen, G. R. M.M., Doelman, C. J. A.: "Oxidants and Antioxidants: State of the Art." *Am. J. Med.*, 91, 2-13, 1991.
26. McCORD, J. M.: "Free Radicals and Myocardial Ischemia: Overview and Outlook." *Free Radical Biology, Medicine*, 4, 9-714, 1988.

27. Gerrity, R.G.: "The Role of the Monocyte in Atherogenesis. I. Transition of Blood-Borne Monocytes Into Foam Cells in Fatty Lesions". *Am. J. Pathol.*, 103, 181-190, 1981.
28. Zamora, R., Hidalgo, F. J., Tappel, A.L.: Comparative Antioxidant Effectiveness of Dietary  $\beta$ -Carotene, Vitamin E, Selenium and Coenzyme Q10 in Rat Erythrocytes and Plasma", *J. Nutr.*, 121, 50-56, 1991.
29. Kellogg, E. W., Fridowich, I.: "Superoxide, Hydrogen Peroxide, and Singlet Oxygen in Lipid Peroxidation by a Xanthine Oxidase System". *J. Biol. Chem.*, 250, 22, 8812-8817, 1975.
30. Forni, L. G., Willson, R. L.: "Electron and Hydrogen Atom Transfer Reactions: Determination of Free Radical Redox Potentials by Pulse Radiolysis". *Met. Enzym.*, 105, 179-220, 1984.
31. Cad, W., Carney, J. M., Duchon, A., Floyd, R. A., Chevion, M.: "Oxygen Free Radical Involvement in Ischemia and Reperfusion Injury to Brain". *Neuroscience Letters*, 88; 233-238, 1988.
32. Sies, H.: "Free Radicals and Vitamins, Preventive Potential., Elevated Dosages of Vitamins." Walter, P., Brubacher, G., Stahelin, H. (eds), Hans Huber Publishers, Toronto, Lewiston, p. 215, 1989.
33. Brent, J. A., Rumack, B. H.: "Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. I. Free Radical Biochemistry". *Clin. Toxicol.*, 31, 139-171, 1993.
34. Parmley, W. W., Chatterjee, K.: "Acute Myocardial Infarction: Pathophysiology", in Cardiology Lew, W. Y. W., Le Winter, M. (eds), New York, Lippincott, 2, 1-38, 1990.
35. Saran, M., Bors, W.: "Radical Reactions In Vivo-An Overview." *Radiat. Environ. Biophys.*, 29; 249-262, 1990.
36. Fukuzawa, K., Gebicki, J. M.: "Oxidation of  $\alpha$ -Tocopherol in Micelles and Liposomes by the Hydroxyl, Peroxyl, and Superoxide Free Radicals". *Arch. Biochem. Biophys.*, 226, 1, 242-251, 1983.
37. Feeman, B.A., Crapo, J. D., "Free Radicals and Tissue Injury", *Lab. invest.*, 47, 412-426, 1982.
38. Sklidowska, M., Waswicz, W., Gromadzinska, J., Mirosław, W., Strzelczyk, M., Malczyk, J., Goch, J. H.: "Selenium and Vitamin E Concentrations in Plasma and Erythrocytes of Angina Pectoris Patients." *Trace Elements in Medicine*, 8, 113-117, 1991.
39. Marx, J. L.: "Oxygen Free Radicals Linked to Many Disease." *Science*, 30, 529-531, 1987.
40. Moore, G. W., Strain, J. J., Nevin, G. B., Livingstone, M. B.E., Hannigan, B. M., McKenna, P. G.: "Blood and Urinary Measures of Oxidant Damage in Healthy Human Subjects." *Biochem. Soc. Trans.*, 1168-69, 1990.
41. Abdulla, M.: "Trace Elements and Free Radicals in Health and Disease. Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease, Liss, A.R. (ed.) in *Current Topics in Nutrition and Disease*, New York, 18, p. 409-414, 1988.
42. Weitzman, S. A., Gordon, L. I.: "Inflammation and Cancer: Role of Phagocyte-Generated Oxidants in Carcinogenesis." *Blood*, 76, 655-663, 1990.
43. Brent, J. A., Rumack, B. H.: "Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. II. Are Free Radicals the Cause of Toxin-Induced Liver Injury?" *Clin. Toxicol.*, 31, 173-196, 1993.
44. Gerster, H.: "Potential Role of Beta-Carotene in the Prevention of Cardiovascular Disease." *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 61, 277-291, 1991.
45. Ambrosio, G., Chiariello, M.: "Myocardial Reperfusion Injury: Mechanisms and Management: A Review." *Am. J. Med.*, 91, 86-88, 1991.
46. Hellsten Westing, Y., Ekblom, B., Sjödin, B.: "The Metabolic Relation between Hypoxanthine and Uric Acid in Man Following Maximal Short-Distance Running." *Acta. Physiol. Scand.*, 137, 341-345, 1989.
47. Elsayed, N. M., Tierney, D. F.: "Hyperoxia and Xanthine Dehydrogenase/Oxidase Activities in Rat Lung and Heart." *Arch. Biochem. Biophys.* 273, 281-286, 1989.
48. Niki, E., Yamamoto, Y., Komura, E., Sato, K.: "Membrane Damage Due to Lipid Oxidation" *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 201-5, 1991.
49. Fraser, G.E.: "Determinants of Ischemic Heart Disease in Seventh-day Adventists: A Review." *Am. J. Clin. Nutr.*, 48, 833-6, 1988.
50. Aronovitch, J., Godinger, B., Samuni, A.: The Effect of Cell-Bound Copper on the Toxicity Superoxide and Vitamin C. Bors, W., Saran, M., Tait, D. (eds), in *Oxygen Radicals in Chemistry and Biology*, Berlin, Walter de Gruyter, p. 219-223, 1984.
51. Riemersma, R. A., Wood, D. A., Macintyre, C. C.A., Elton, R. A., Gey, K. F., Oliver, M. F.: "Risk of Angina Pectoris and Plasma Concentrations of Vitamins A, C, and E and Carotene". *Lancet*, 337, 1-5, 1991.
52. Alcindor, L. G., Antebi, H., Fadel-Khadra, M., Piot, M.-C., Giudicelli, Y., Nordmann, R.: "Abnormal Susceptibility to Lipid Peroxidation of Plasma

- LDL and Its Prevention By  $\alpha$ -Tocopherol During Experimental CholestAsis." Emerit, I., Packer, L., Auclair, C. (eds), in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, New York, Plenum Press, 264, p. 133-137, 1990.
53. Frei, B., Forte, T. M., Ames, B. N. Cross, C. E.: "Gas Phase Oxidants of Cigarette Smoke Induce Lipid Peroxidation and Changes in Lipoprotein Properties in Human Blood Plasma. Protective Effects of Ascorbic Acid", *Biochem. J.*, 277, 133-138, 1991.
  54. Addis, P. B.: "Role of Lipid Oxidation Products in Atherosclerosis." Taylor, S.L., Scanlan, R.A. (eds), in *Food Toxicology: A Perspective on the Relative Risks*. New York, p. 297-330, 1989.
  55. Jürgens, G., Hoff, H. F., Chisolm III, G.M., Esterbauer, H.: "Modification of Human Serum Low Density Lipoprotein by Oxidation-Characterization and Pathophysiological Implications." *Chem. Phys. Lipids*, 45, 315-336, 1987.
  56. Stone, W. L.: "The Effects of Cholesterol Supplementation On Plasma Lipoprotein-Cholesterol Levels in Rats Fed Diets Deficient in Vitamin E and/or Selenium", *Nutr. Res.*, 8, 1061-1071, 1988.
  57. Esterbauer, H., Jurgens, G., Quehenberger, O., Koler, E.: "Autoxidation of Human Low Density Lipoprotein: Loss of Polyunsaturated Fatty Acids and Vitamin E and Generation of Aldehydes", *J. Lip. Res.*, 28, 495-509, 1987.
  58. Sato, K., Niki, E., Shimasaki, H.: "Free Radical-Mediated Chain Oxidation of Low Density Lipoprotein and Its Synergistic Inhibition by Vitamin E and Vitamin C." *Arch. Biochem. Biophys.*, 279, 402-405, 1990.
  59. Gerrity, R. G.: "The Role of the Monocyte in Atherogenesis. I. Migration of Foam Cells From Atherosclerotic Lesions". *Am. J. Pathol.*, 103, 191-198, 1981.
  60. Wilkins, G. E., Leake, D. S.: "Free Radicals and Low-Density Lipoprotein Oxidation by Macrophages". *Biochem. Soc. Trans.*, 18, 1170-71, 1990.
  61. Aikens, J., Dix, T.A.: "Perhydroxyl Radical (HOO $\cdot$ ) Initiated Lipid Peroxidation." *J. Biol. Chem.*, 266, 23, 15091-15098, 1991.
  62. Wayner, D. D. M., Burton, G. W., Ingold, K. U., Barclay, L. R. C., Locke, S. J.: "The Relative Contributions of Vitamin E, Urate, Ascorbate and Proteins to the Total Peroxyl Radical-Trapping Antioxidant Activity of Human Blood Plasma". *Biochim. Biophys. Acta*, 924, 408-419, 1987.
  63. Wald, N.: "Retinol, Beta-Carotene and Cancer". *Can. Surv.*, 6, 635-51, 1987.
  64. Clemens, M. R., Laoner, C., Ehninger, G., Einsele, H., Renn, W., Bühler, E., Waller, H. D., Gey, K. F.: "Plasma Vitamin E and  $\beta$ -Carotene Concentrations During Radiochemotherapy Preceding Bone Marrow Transplantation." *Am. J. Clin. Nutr.*, 51, 216-9, 1990.
  65. Riemersma, R. A., Wood, D. A., Macintyre, C. C.A., Elton, R. A., Gey, K. F., Oliver, M. F.: "Antioxidants, and Pro-oxidants in Coronary Heart Disease", *Lancet*, 337, 677, 1991.
  66. Özcan, R., "Koroner Arter Hastalıkları ve Koroner Kalb Hastalığı", Özcan, R. (ed), *Kalb Hastalıkları*, İstanbul, Sanal Matbaacılık, s. 457-578, 1983.
  67. Salonen, J. T., Salonen, R., Penttila, I., Herranen, J., Jauhianen, M., Kantola, M., Lappeteläinen, R., Mäenpää, P. H., Alfthan, G., Puska, P.: "Serum Fatty Acids, Apolipoproteins, Selenium and Vitamin Antioxidants and the Risk of Death from Coronary Artery Disease". *Am. J. Cardiol.*, 56, 226-231, 1985.
  68. Maxwell, S. R.J.: "Can Anti-oxidants Prevent Ischemic Heart Disease." *J. Clin. Therap.*, 85-95, 1993.
  69. Ross, R.: "The Pathogenesis of Atherosclerosis-An Update. The New England Journal of Medicine", 314, 488-499, 1986.
  70. Henriksen, T., Mahoney, E. M., Steinberg, D.: "Enhanced Macrophage Degradation of Low Density Lipoprotein Previously Incubated with Cultured Endothelial Cells: "Recognition by Receptors for Acetylated Low Density Lipoproteins." *Proc. Natl. Acad.*, 78, 6499-6503, 1981.
  71. Steinberg, G., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J. C., Witztum, J. L.: "Modifications of Low-Density Lipoprotein That Increase Its Atherogenicity", *Eng. J. Med.*, 320, 915-923, 1989.
  72. Myers, A. R., Epstein, F. H., Dodge, H. J., Mikkelson, W. M.: "The Relationship of Serum Uric Acid to Risk Factors in Coronary Heart Disease". *Am. J. Med.*, 45, 520-528, 1968.
  73. Nishida, Y.: "Inhibition of Lipid Peroxidation by Methylated Analogues of Uric Acid", *J. Pharm. Pharmacol.*, 43: 885-887, 1991.
  74. Kloner, R. A.: "Introduction to the Role of Oxygen Radicals in Myocardial Ischemia and Infarction." *Free Radical Biol. Med.*, 5-7, 1988.
  75. Anderson, R.: "Assesment of the Roles of Human Vitamin C, Vitamin E, and  $\beta$ -Carotene in the Modulation of Oxidant Stress Mediated by Cigarette Smoke-Activated Phagocytes", *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 358-61, 1991.

76. Czapski, G., Goldstein, S.: "Superoxide and SOD or SOD Mimics". E I., Packer, L., Auclair, C., (eds), in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, New York, Plenum Press, p. 45-51, 1990.
77. Scarpa, M, Rogo, A., Arsega, E. F., Viglino, P.: "Generation of the Superoxide Radical in the Red Blood Cell". Bors, W., Saran, M., Tait, D., (eds.) *Oxygen Radicals in Chemistry and Biology*, Berlin, Walter de Gruyter, p. 207-210, 1984.
78. Mascio, P. D., Murphy, M. E., Sies, H.: "Antioxidant Defense Systems: The Role of Carotenoids, Tocopherols, and Thiols", *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 194-200, 1991.
79. Meister, A.: "On the Antioxidant Effects of Ascorbic Acid and Glutathione". *Biochem. Pharmacol.*, 44, 1905-1915, 1992.
80. Sevanian, A., Davies, K. J. A., Hochstein, P.: "Serum Urate as an Antioxidant for Ascorbic Acid." *Am. J. Clin. Nutr.*, 54, 1129-34, 1991.
81. Niki, E.: "Lipid Antioxidants: How They May Act in Biological Systems", *Br. J. Cancer*, 55 (Suppl. 8), 153-157, 1987.
82. Kaur, H., Halliwell, B.: "Action of Biologically-Relevant Oxidizing Species Upon Uric Acid. Identification of Uric Acid Oxidation Products", *Chem. Biol. Interact.*, 73, 235-47, 1990.
83. Becker, B. F., Reinholz, N., Leipert, B., Raschke, P., Permanetter, B., Gerlach, E.: "Role of Uric Acid as an Endogenous Radical Scavenger and Antioxidant". *Chest*. 100 (suppl. 3), 176-181, 1991.
84. Becker, B. F., Reinholz, N., Özçelik, T., Leipert, B., Gerlach, E.: "Uric Acid as Radical Scavenger and Antioxidant in the Heart". *Eur. J. Phys.*, 415, 127-135, 1989.
85. Levine, W., Dyer, A. R., Shekelle, R. B., Schoenberger, J. A., Stamler, V.: "Serum Uric Acid and 11.5 Year Mortality of Middle-Aged Women. Findings of the Chicago Heart Association Decetion Project in Industry", *J. Clin. Epidimiol.*, 42, 257-67, 1989.
86. Schneidau, A., Harison, M. J., Hurst, C., Wilkes, H.C., Meade, T. W.: "Arterial Disease Risk Factors and Angiographic Evidence of Atheroma of the Carotid Artery", *Stroke*, 20, 1466-71 (1989).
87. Kromhout, D.: "Essential Micronutrients in Relation to Carcinogenesis", *Am. J. Clin. Nutr.*, 45, 1361-7, 1987.
88. Sato, K., Niki, E., Shimasari, H.: "Free Radical-Mediated Chain Oxidation of Low Density Lipoprotein and its Synergistic Inhibition by Vitamin E and Vitamin C", *Arch. Biochem. Biophys.*, 279, 402-5, 1990.
89. Maples, K. R., Mason, R. P.: "Free Radical Metabolite of Disease", *Eng. J. Med.*, 310, 1023-1031, 1984.
90. Franklin, H., Epstein, M. D.: "Mechanisms of Disease", *Eng. J. Med.*, 310, 1023-1031, 1984.
91. Torun, M., Burgaz, S., Yardım, S., Özdamar, Y. N., Sargın, H.: "Serum Ürik Asit Düzeyleri ve Kanser." *Biyokimya Dergisi*, Özel Sayı, C-06, 1992.
92. Torun, M., Burgaz, S., Yardım, S., Özdamar, Y. N., Sargın, H.: "Serum Beta-Carotene and Uric Acid Levels in Several Sites of Cancer." *Toxicology Letters*, 356 (Suppl 1), 311-312, 1992.
93. Yardım, S., Y. N., Sargın, H., Şimşek, B, Torun, M.: "Serum β-Karoten Düzeyleri ve Kardiyovasküler Hastalıklar". *Biyokimya Dergisi*, Özel Sayı, C-65, 1992.
94. Colacchio, T. A., Memoli, V. A., Hildebrandt, L.: "Antioxidants Vs Carotenoids", *Arch. Surg.*, 124, 217-221, 1989.
95. Burton, G. W., Ingold, K. U.: "β-Carotene: An Unusual Type of Lipid Antioxidant." *Science*, 224, 569-73, 1984.
96. Leibovitz, B., Hu, M-L., Tappel, A. L.: "Dietary Supplements of Vitamin E, β-Carotene, Conzyme Q10 and Selenium Protect Tissues Against Lipid Peroxidation in Rat Tissue Slices." *J. Nutr.*, 120, 97-104, 1990.
97. Krinsky, N. I.: "Beta-Carotene: Functions." in *New Protective Roles for Selected Nutrients*. New York, p. 1-15, 1989.

Önyargılar, insanları birbirinden uzak tutmak için bilgisizlikten yapılmış zincirlerdir.

Countess of Blessington