

# Vitamin E'nin Kanserde ve Kalp-Damar Hastalıklarındaki Rolü

Meral TORUN\*

**Özet:** Bu derlemede vitamin E'nin kanser ve kalp-damar hastalıkları ile ilişkisini inceleyen çalışmalar özetlenmektedir.

**The Role of Vitamin E in Cancer and Cardiovascular Diseases**

**Anahtar sözcükler :** Vitamin E, kanser, kalp-damar hastalıkları.

**Summary:** The aim of this review is to summarize the current knowledge of the effects of Vitamin E in cancer and cardiovascular diseases.

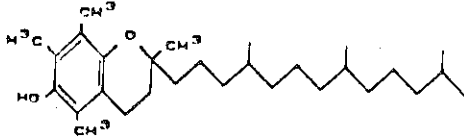
**Geliş tarihi :** 2.1.1995

**Kabul tarihi :** 2.5.1995

**Keywords :** Vitamin E, cancer, cardiovascular disease

## Vitamin E'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

E vitamini ( $\alpha$ - tokoferol) yağda eriyen bir vitamin ve önemli bir antioksidandır. E vitamini tahıl tanelerinde, mısır yağı, pamuk yağı, soya yağı ve diğer bitkisel sıvı yağlarda ve bunlardan yapılan margarinerde, et, hayvansal yağ, karaciğer, balık eti, tavuk eti ve yumurtada bulunur. Besinler içinde en fazla bulunan ve en güçlü Vitamin E etkinliği gösteren  $\alpha$ - tokoferoldür ve doğal olarak D izomeri şeklinde bulunur.



$\alpha$  - Tokoferol (5, 7, 8 Trimethyltokol)

Vitamin E'nin en çarpıcı özelliği antioksidan aktivitesidir. Bu etki 6.C atomundaki fenolik OH grubundan dolayıdır. Moleküldeki alifatik yan zinciri (fitil grubu) non-polar olduğu için tokoferoller suda çözünmezler<sup>1-6</sup>.

## Vitamin E'nin Metabolizması

E vitaminin emilimi yağların sindirim ve absorpsiyonu ile doğrudan ilişkilidir. Safra tuzları ve pankreas özsuyu aracılığı ile besinlerden lipidlerle birlikte

ince barsaktan emilirler. Tokoferol asetatlar duodenumda esterazlar tarafından tamamen hidroliz olur, daha sonra ince barsağa geçerler. Memelilerde vitamin E ince barsaktan lenf sistemi aracılığı ile karaciğere taşınır. Vitamin E, kolesterol ve vitamin A'nın aksine emilme sırasında tekrar esterifiye olmaz. Beslenme yoluyla vücuda giren tokoferol ve esterlerinin yalnızca % 20-40'ı hücrelerce emilebilmektedir. Doymamış yağ asitleri emilimi durdururken, orta uzunluktaki trigliseridler emilimi artırır.  $\alpha$ - tokoferolün % 85'e yakın kısmı absorbe olurken  $\beta$  ve  $\gamma$ - tokoferolün çok az bir kısmı lenf sistemine geçebilmektedir. Absorbe edilen vitamin E, lenf sistemine geçerek şilomikronlar ve düşük dansiteli lipoproteinler(LDL) ile taşınmaktadır. Bu nedenle potansiyel olarak LDL oksidasyonunun limite indirgenmesinde koruyucu rol oynayabilir<sup>7</sup>. Hücre içinde vitamin E mitokondri, mikrozom ve lizozomlarda konsantre olur. Organizmada ise kaslarda, kalpte, testislerde ve adrenaldeki vitamin E yoğunluğu, diğer dokulardan daha yüksektir. Diyetteki vitamin E absorbe olduktan sonra karaciğerde ve vücut yağlarında depolanmakta olup, vücuttaki vitamin E ile karaciğerdeki depo oranlıdır. Vitamin E'nin başlıca atılma yolu dışkı ile olur. İdrarda ise % 1 oranında atılır. Vitamin E'nin idrarda bulunan metabolitleri "simon's metabolites" olarak adlandırılır. Büyük bir kısmı glukronik asit ile konjuge halde atılır<sup>4</sup>.

\* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 06330-Etiler/ANKARA.

## E Vitamininin Biyokimyasal Fonksiyonları

### - Vitamin E'nin Antioksidan Etkisi

Biyolojik membranlar; özellikle hücrenin enerji kaynağını oluşturan mitokondri ve mikrozomlar yüksek oranda doymamış yağ asidi içerirler. Oksijen serbest radikalleri, ya da serbest radikal oluşturan maddelerin varlığında bu bileşikler okside olurlar. Hücre bileşenlerinin "lipit peroksidasyonu" olarak adlandırılan bu parçalanması hücrenin harabiyeti ile sonuçlanır. Hücre membranında bulunan E vitaminin zincir kırıcı bir ajan "chain breaking antioxidant" olarak işlev gördüğü yapılan in vivo-in vitro çalışmalarda gösterilmiştir<sup>8,9</sup>. E vitamini glutatyon peroksidaz GSH-Px (EC 1.11.1.9), superoksit dismutaz(SOD) (EC 1.15.1.1) ve katalaz(EC 1.11.1.6) gibi oksidatif hasara karşı savunma görevi olan enzimlerle birlikte işlev görür. Hücrenin normal metabolizması sırasında ortaya çıkan, ya da çevresel faktörlerden kaynaklanan okside edici radikaller tarafından harabiyetini önler<sup>10</sup>. E vitamini yağda çözünen bir antioksidandır ve yağda oluşan serbest radikalleri nötralize eder, böylece hidroperoksit oluşumu önlenir. Hidroperoksitler hücre membranından hücrenin sitoplazmasına geçebilirler ve burada selenyum ve glutatyon peroksidaz sistemi tarafından zararsız bileşiklere dönüştürülürler<sup>11-16</sup>.

- Araşidonik Asit ve Prostaglandin Metabolizması  
Araşidonik asit metabolizmasında hem lipooksijenaz, hem de siklooksijenaz yolağında serbest radikaller de (oksijen radikalleri) açığa çıkar. Yüksek dozda vitamin E'nin tromboksan oluşumunu inhibe ettiği, prostasiklin sentezini etkilemediği gösterilmiştir. Vitamin E'nin lipooksijenaza etki ederek kontrolsüz lökotrien sentezini önlediği bildirilmiştir. E vitaminin trombotik hastalıklarda ve enflamasyonda profilaktik ve belki de terapötik etkisi olabileceği savunulmaktadır<sup>16,17</sup>.

### - Nükleik Asit ve Protein Sentezi

Vitamin E eksikliği oluşturulan tavşanların kaslarında ve maymunların kemik iliğinde DNA sentezinde artış gözlenmiştir. Bu, vitamin E'nin DNA sentezine direkt olarak katılmadığını, ancak vitamin E eksikliğine bağlı olarak erotropoezin artmasını yansıtabilir. Aynı şekilde vitamin E'nin RNA veya protein sentezindeki direkt rolü de tam olarak bilinmemektedir. Vitamin E eksikliği oluşturulan deney

hayvanlarında bazı enzim(ksantin oksidaz, kreatin kinaz) düzeyleri değişiklik göstermiştir. Bu bulguda, E vitamininin bazı enzimlerin sentezinde repressör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir<sup>16</sup>.

### - Mitokondrial Fonksiyon

Mitokondri, özellikle mitokondri iç membranı, yüksek düzeyde E vitamini içerir. E vitamini eksikliği oluşturulan hayvanlara, özellikle vücudun yüksek düzeyde enerjiye gereksinimi olan kalp kası ve akciğer gibi dokuların mitokondrilerinde elektron transport sistemi bozuklukları gözlenmiştir<sup>16</sup>.

### - Hormonal Fonksiyon

E vitamini eksikliği oluşturulan erkek hayvanlarda spermatogenez güçlü olarak inhibe olmakta, dişilerde ise cinsiyet hormonları normal düzeylerde olmasına karşın üreme bozuklukları gözlenmektedir. Meme displazisi olan kadınların serumlarındaki anormal progesteron/östrojen oranı E vitamini uygulandığında normale dönmektedir<sup>16</sup>.

## Vitamin E ve Kanser

Vitamin E'nin antikanserojenik etkisi yaklaşık 50 yıldan beri araştırılmakta olup, çelişkili görüşler ileri sürülmektedir. Bunun nedeni, vitamin E'nin antikanserojenik etki mekanizmasının hücrenel ve moleküler düzeyde tam olarak açıklanamamış olmasıdır.

Vitamin E'nin günümüze kadar öne sürülen antikanserojenik etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Vitamin E'nin Başlıca Antikanserojenik Etkileri<sup>13</sup>

	Major Etkiler	Minör Etkiler
Vit E ( $\alpha$ -tokoferol)	- Antioksidan	- İmmün fonksiyon
	- Serbest radikal tutucusu	- Nitrozamin oluşum inhibisyonu
	- Membran biogenezi	- Mutajenez
	- Sitotoksosite	- Selenyum ve vitamin C ile sinerjizm
	- Hücre farklılaşması	
	- DNA, RNA, proteinler	

Vitamin E'nin en önemli biyokimyasal özelliği antioksidan etkinliğinin olması ve serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesidir. Vitamin E kolayca okside olabilmesinden ötürü, diğer biyolojik moleküllerin istenmeyen oksidasyonunu önler<sup>1,2,4</sup>. Vita-

min E, antioksidan özelliği ile hücre membranlarını peroksidasyondan korur; mutajenik aktiviteyi azaltır; kanser hücresinin büyümesini ve radyasyon ile olan değişimini inhibe eder<sup>18</sup>. Adenilat siklaz aktivitesine aracılık eder<sup>19</sup>, genotoksik serbest radikallerle reaksiyona girer. Hücre membranını oksijen radikallerine karşı korur. Vitamin C ile sinerjik olarak etkileşir. Vitamin C, Vitamin E'yi rejenere eder<sup>20,21</sup>. Kanser hücresinde DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder<sup>22</sup>. Vitamin E'nin hem in vitro, hem de in vivo olarak çok etkili bir nitrozamin blokörü olduğu gösterilmiştir. Nitrozaminler ve nitrozamidler özellikle gastrointestinal(GI) sistem üzerine etkili karsinojenlerdir. E vitamini, nitratlardan, nitrit ve nitritten de nitrozamin oluşumunu inhibe eder.  $\alpha$ -tokoferol bu inhibe edici etkisini, özellikle lipit fazda gösterir ve bir nitrozolayıcı ajan ile reaksiyona girerek  $\alpha$ -tokoferilkinona dönüşür<sup>23,24</sup>.

Vitamin E, membran fosfolipitlerinin yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önleyerek hücre membranının bütünlüğünü sağlar<sup>2</sup>. İmmün sistemi stimüle ederek, kanserin gelişme safhasında etkili olur<sup>4,25</sup>. Selenyum(Se), vitamin E'nin etkisini potansiyalize eder. Vitamin E, Se ile sinerjik olarak etkileşir<sup>26</sup>.

Vitamin E'nin antikanserojenik etki mekanizması ile ilgili bu hipotezler, hayvan deneylerinde ve epidemiyolojik çalışmalara dayanarak ileri sürülmektedir. Klinik gözlemlere ve kontrollü hayvan deneylerine göre E vitamini tek başına veya diğer antioksidanlarla birlikte bazı kanser türlerinin gelişmesini engellemektedir<sup>27</sup>. Değişik tip kimyasal kanserojenlerle, deney hayvanlarında oluşturulan değişik tip kanserlerde vitamin E'nin diyetle katılması kolon kanserinde etkili bulunmuştur<sup>28-31</sup>. Dimetil benzantresen ile farelerde oluşturulan deri kanserine vitamin E'nin topik olarak uygulanması olumlu sonuç vermiştir<sup>32,33</sup>. Ancak diğer kanser türlerinde vitamin E'nin antikanserojenik etkisi görülmemiştir<sup>34-36</sup>.

Diyetle vitamin E alımı ile kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Özefagus kanseri ve melanoma ile vitamin E alımı arasında ters bir korelasyon bulunmuştur<sup>37,38</sup>. Akciğer, kolon, meme, tiroid ve diğer kanserler ile günlük vitamin E alım düzeyleri arasında bir ilişki bulun-

mamıştır<sup>39-47</sup>. Akciğer, GI kanal ve meme kanseri vakalarında serum vitamin E düzeyleri kontrollerden düşük bulunmuştur<sup>48-51</sup>. (Tablo 2). Kanserde, serum vitamin E düzeyinin kontrollere oranla düşük bulunduğu bildirilmişse de<sup>52-55</sup>, bu konu tartışmalıdır<sup>56-66</sup>. Vitamin E'nin  $\beta$ -karoten, vitamin A, vitamin C, Se gibi diğer antikanserojenik maddelerle birlikte alınmasının bu etkiyi güçlendirdiği öne sürülmektedir<sup>67-73</sup>. Vitamin E'nin yeterli alınmasının ve dolayısıyla yüksek serum vitamin E düzeylerinin kanser riskini azalttığı hipotezi, in vitro çalışmalar, hayvansal deneyler, vaka-kontrol çalışmaları ile kısmen desteklenmektedir, ancak vitamin E'nin bu koruyucu etkisi tam açıklanamamıştır. Geniş popülasyonlarda uzun süreli uygulamalar gerektiren, daha detaylı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca antikanserojenik mekanizmanın moleküler düzeyde açıklanabilmesi için sitogenetik çalışmalar da gerekmektedir.

#### Vitamin E ve Kalp-Damar Hastalıkları

Antioksidan vitaminlerin (vitamin E,  $\beta$ -karoten, vitamin C) kalp-damar hastalıkları ile ilişkisi son yıllarda yoğun bir araştırma odağı oluşturmaktadır<sup>12,74-76</sup>. Vitamin E'nin aterosklerozun erken safhalarında köpük hücre ve yağlı çizgilerin oluşumunu önlediği, LDL'den daha aterojenik olan okside LDL oluşumunu engellediği deneysel olarak gösterilmiştir<sup>77</sup>. Serbest radikallerce indüklenen trombogenesisin antioksidan vitaminler ile inhibe edilebileceği bildirilmiştir<sup>78-80</sup>. Lipid peroksidlerin tromboksan sentezini stimüle ederek platelet agregasyonunu uyardığı, prostasiklin sentezini ise inhibe ettiği ileri sürülmektedir<sup>81-83</sup>. Böylece damarlarda vazokonstriksiyon artmakta ve platelet agregasyonu sonucu trombozlar oluşmaktadır. Bu mekanizma aterosklerozun ileri safhalarında ve kalp-damar hastalıklarında önemli rol oynamaktadır. Plasmada vitamin E'nin düşük konsantrasyonda bulunmasının erken angina pectoris için risk faktörü olduğu<sup>40,84</sup>, E vitamininin, eicosanoidlerin oluşumunda<sup>85,86</sup>, bağışıklık yanıtlarında<sup>87,88</sup> ve trombosit fonksiyonlarında<sup>89</sup> değişiklik yaparak ve membran stabilitesini sağlayarak<sup>90</sup> antiaterosklerotik fonksiyon gördüğü saptanmıştır. Vitamin E antioksidan özelliği nedeni ile endotelial harabiyeti önler, homeostasisi sağlar, makrofajların oksidatif sitotoksik etkisini azaltır, yumuşak doku proliferasyonunu azaltır ve LDL oksidasyonunu önler<sup>91</sup>. Plasmada lipoproteinlerle taşınır. İnsan-

Tablo 2. Serum veya Plazma Vitamin E Düzeyleri ile Kansere Oluşumu Arasındaki İlişki<sup>66</sup>

Kaynaklar	Vaka Sayısı	Kontrol Sayısı	Kanser Tipi	İstatistiksel Sonuç
Aturokola <sup>56</sup>	26	21	Akciğer	NS*
Lopez <sup>42</sup>	29	29	Akciğer	p<0.05
Miyamoto <sup>48</sup>	37	56	Akciğer	p<0.001
Yeum <sup>57</sup>	20		Akciğer	NS
	15	21	Mide	NS
Stryker <sup>38</sup>	204	248	Melonom	NS
Rougereau <sup>49</sup>	190	880	GI*	p<0.001
	570		GI	p<0.001
	197		Hormonal	p<0.001
	71		Akciğer	p<0.001
	40		Beyin	p<0.001
Hayes <sup>58</sup>	134	130	Prostat	NS
Gerber <sup>43</sup>	314	344	Meme	p<0.001
Heinonen <sup>59</sup>	88	31	Jinekolojik	NS
Heinonen <sup>60</sup>	11	8	Yumurtalık	NS
Torun <sup>50</sup>	70	100	Meme	p<0.05
Torun <sup>51</sup>	59	156	Meme	p<0.05
	38		Baş-boyun	p<0.05
	46		Genito-üriner	p<0.05
	12		Akciğer	p<0.05
	20		GI	p<0.05
	33		Diğer	p<0.05

\*NS: Anlamli değil

\*\* GI: Gastro İntestinal

larda total serumun vitamin E düzeyinin % 90'ı lipoproteinlerde bulunur. Bu nedenle abeta lipoproteinemia vakalarında vitamin E eksikliği kaçınılmazdır. Vitamin E lipoprotein yapısındaki lipidleri (PUFA) (polyunsaturated fatty acid) oksidatif stresten korur<sup>92</sup>. Yaklaşık olarak bir LDL partikülü altı tokoferol molekülü ve 1000 molekül PUFA içerir. Bir molekül vitamin E 3000 PUFA molekülünü serbest radikal harabiyetinden korur<sup>93</sup>. Tokoferoller hücreye LDL reseptörleri aracılığı ile girer. Hücrelerde LDL reseptörlerinin az olması vitamin E alınımı da etkiler<sup>94</sup>. Vitamin E'nin antioksidan özelliğinin yanısıra plazma lipidlerinin düzeylerini de etkilediği öne sürülmektedir. Hayvan deneyleri vitamin E'nin diyetle eklenmesi ile aterosklerotik lezyonların önlediğini bildirmişlerdir<sup>95-97</sup>. Kümes hayvanlarında yapılan deneylerde ise vitamin E uygulamasının aterosklerozu önlediği, ancak plazma kolesterol düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir<sup>98,99</sup>. 12 Avrupa ülkesini kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada

serum vitamin E düzeyleri 11 mg olarak belirlenmiş ve iskemik kalp hastalıkları mortalitesinin düşük olduğu belirtilmiştir<sup>84,100</sup>. Serum vitamin E düzeyi ile kalp-damar hastalıkları oluşum riskini inceleyen çalışmalarda negatif korelasyon olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır<sup>101-103</sup>. Ancak, bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur<sup>104-106</sup>. Vitamin E'nin aterosklerozu önlemesi için değişik dozlar da diyetle ilavesi ile ilgili araştırmalar 1948 yılından beri devam etmekte ve bu konuda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir<sup>107-110</sup>. Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı iki prospektif çalışmada 200 IU/gün vitamin E'nin diyetle katılmasının kalp-damar hastalıkları riskini % 35-40 azalttığı bildirilmiştir<sup>111,112</sup>. Vitamin E'nin iskemik kalp hastalıklarını önleyebilmesi için serum düzeyi 25 mM olarak bildirilmiştir<sup>100</sup>. Serumda bu düzeyi sağlayabilmek için günde 60-100 IU vitamin E alınması gerekmektedir. Bu dozlar, NRC(National Research Council) tarafından belirlenen 30 IU/gün RDA(Recomended Daily

Allowance) değerinin çok üzerindedir(1 mg DL  $\alpha$ -tokoferol asetat = 1.0 IU vitamin E)<sup>113</sup>. Diğer taraftan vitamin E'nin yüksek dozlarda uzun süre kullanımı sonucunda kanamaların arttığı, immün aktiviteyi arttırdığı ve bunun sonucunda da immün ve otoimmün bazı hastalıkların (astım, gıda allerjisi, şeker hastalığı, romatoid artrit, multiplesklerozis ve lupus) oluşumunu stimüle edebileceği belirtilmiştir<sup>70,114</sup>.

Sonuç olarak, aterosklerozisin gelişiminde oksidatif proseslerin rol oynadığına dair deliller mevcuttur. Hayvan deneylerinden elde edilen veriler, epidemiyolojik çalışmalar, geniş çaplı prospektif çalışmalar ve klinik denemeler, yiyeceklerle ya da vitamin desteği ile tüketilen antioksidan vitaminlerin ateroskleroziste yararlı etkileri oluşturabileceğini göstermiştir. Ancak antioksidan vitaminlerin mega dozlarının uzun süre kullanımının güvenilirliğine ait açık bir kanıt henüz mevcut değildir. Bu nedenle, henüz antioksidan vitamin kullanımında sınırlı uygulamaya devam edilmelidir.

#### Kaynaklar

1. Bender, D. A., "Vitamin E: Tocopherol and Tocotrienols", *Nutritional Biochemistry of the Vitamins*, Cambridge University Press, Cambridge, 87-105, 1992.
2. Anderson, R., Theron, A. J., "Antioxidant and Tissue Protective Functions of Ascorbate,  $\alpha$  Tocopherol and  $\beta$  Carotene", Bourne, G. H., "Aspects of Some Vitamins, Minerals and Enzymes in Health and Disease", Karger, 37-40, Karger, 1992.
3. Machlin, J. L., "Use and Safety of Elevated Dosages of Vitamin E in Adults" Walter P., Brubacher, G., Stahelin, H., "Elevated Dosages of Vitamins Benefits and Hazards", 56-69, Hans Huber Publishers, Toronto, 1989.
4. Alan, R. L., "Vitamin E, Pharmacology of Micronutrients", *Current Topics in Nutrition and Disease*, New York, 59-91, 1990.
5. Bieri, J. G., Gorash, L., Hubbard, U. S., "Medical Uses of Vitamin E", *New Engl. J. Med.*, 308 (18), 1063-1071, 1983.
6. Mergers, W. J., Bhagavan, H. N., " $\alpha$ Tocopherol (Vitamin E) Nutrition and Cancer Prevention", New York and Basel, 305-340, 1989.
7. Esterbauer, P. H., Rotheneder, M. D., Waeg, G., Rabl, H., "Effects of Antioxidants on Oxidative Modification of LDL", *Ann. Med.*, 23, 573-581, 1991.
8. Horwitt, M. K., "The Promotion of Vitamin E", *J. Nutr.*, 116, 1371-1377, 1992.
9. Collacchio, T. A., Memoli, V. A., Hildebert, L., "Antioxidants", *Arch. Surg.*, 124, 217-221, 1989.
10. Hennekens, C. H., "Micronutrients and Cancer Prevention", *New Engl. J. Med.*, 315 (20), 1280-1289, 1986.
11. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., "Free Radicals in Biology and Medicine" "Protection against Lipid Peroxidation" Clarendon Press, Oxford, 234-266, 1991.
12. Gey, K. F., "Prospects for the Prevention of Free Radical Disease, Regarding Cancer and Cardiovascular Disease", *Brit. Med. Bull.*, 49 (3), 679-699, 1993.
13. Lupulescu, A., "The Role of Vitamins A,  $\beta$ -carotene, E and C in Cancer Cell Biology", *Intern. J. Vit. Nutr. Res.*, 63, 3-14, 1993.
14. Maccio, 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.
15. Machlin, L. J., Bendin, A., "Free Radical Tissue Damage: Protective Role of Antioxidant Nutrients" *Free Radical and Antioxidant Nutrients (FASEB J)*, 1, 441-445, 1987.
16. Machlin, L. J., "Handbook of Vitamins" "Vitamin E", Dekker, Newyork, 99-145, 1984.
17. Stampfer, M. J., Jakubdwsk, J. A., Faigel, D., Deykin, D., "Vitamin E Supplementation, Arachidonic Acid Metabolism and Prostacyclin Levels", *Am. J. Clin. Nutr.*, 47, 700-706, 1988.
18. Helson, L., Verma, M., Helson, C., "Vitamin E and Human Neuroblastoma", Prasad, K. N., Meyskens, F. L., (ed.) "Modulation and Medical of Cancer by Vitamins", 258-526, Karger, Basel, 1983.
19. Sahu, S. N., Prasad, J. E., Prasad, K. N., "Effect of Alpha-tocopherol Succinate on Adenylate Cyclase Activity in Murine Neuroblastoma Cells in Culture", *J. Am. Coll. Nutr.*, 7, 285-293, 1988.
20. Niki, E., "Interaction of Ascorbate and  $\alpha$  Tocopherol", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 498, 186-199, 1987.
21. Shklar, G., Schwartz, J., Trickler, D., Cheverie, S. R., "The Effectiveness of a Mixture of  $\beta$ -Carotene,  $\alpha$ -Tocopherol, Glutathione, and Ascorbic Acid for

- Cancer Prevention", *Nutr. Cancer*, 20 (2), 145-151, 1993.
22. Elias, P. M., Friend, D. S., "Vitamin A Induces Mucous Metaplasia", *J. Cell. Biol.*, 68, 173-188, 1976.
  23. Moon, R. C., Mehta, R. G., "Anticarcinogenic Effects of Retinoids in Animals", *Adv. Exp. Med. Biol.*, 206, 399-411, 1986.
  24. Mirvish, S. S., "Effects of Vitamins C and E on N-Nitroso Compounds Formation, Carcinogenesis and Cancer", *Cancer*, 58, 1842-1850, 1986.
  25. Chen, L. H., Boissonneault, G. A., Glavert, H. P., "Vitamin C, Vitamin E and Cancer", *Anticancer Res.*, 8, 739-748, 1988.
  26. Takada, H., Hirooka, T., Hatano, T., Hamada, Y., Tamamoto, M., "Inhibition of 7,12-dimethylbenz (a) anthracene Induced Lipid Peroxidation and Mammary Tumor Development in Rats by Vitamin E in Conjunction with Selenium", *Nutr. Cancer*, 17, 115-122, 1992.
  27. Watson, R. R., Leonard, T. K., "Selenium and Vitamin A, E and C: Nutrients with Cancer Prevention Properties", *J. Am. Diet. Assoc.*, 86, 505-512, 1986.
  28. Chester, J. F., Gaissert, H. A., Ross, J. S., Malt R. A., Weitzman S. A., "Augmentation of 1,2-dimethylhydrazine-induced Colon Cancer by Experimental Colitis in Mice: Role of Dietary Vitamin E", *J. Natl. Cancer Insts.*, 76, 939-1042, 1986.
  29. Sumiyoshi, H., "Effects of Vitamin E Deficiency on 1,2-dimethylhydrazine-induced Intestinal Carcinogenesis in Rats", *H. J. Med. Sci.*, 34, 363-369, 1985.
  30. Toth, B., Patil, K., "Enhancing Effect of Vitamin E on Murine Intestinal Tumorigenesis by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride", *J. Natl. Cancer Insts.*, 70, 1107-1111, 1983.
  31. Temple, N. J., El-Khatip, S. M., "Cabbage and Vitamin E: Their Effect on Colon Tumor Formation in Mice", *Cancer Letters*, 35, 71-77, 1987.
  32. Perchellet, J. P., Abney, N. L., Thomas, R. M., Gusslain, Y. L., Perchellet E. M., "Effects of Combined Treatments with Selenium, Glutathione and Vitamin E on Glutathione Peroxidase Activity, Ornithin Decarboxylase Induction and Complete and Multistage Carcinogenesis on Mouse Skin", *Cancer. Res.*, 47, 477-485, 1987.
  33. Lambert, L. A., Wamer, G. W., Rong, R. W., Suka-dev, L., "The Protective but Nonsynergistic Effect of Dietary  $\beta$  Carotene and Vitamin E on Skin Tumorigenesis in Skh Mice", *Nutr. Cancer*, 21, 1-21, 1994.
  34. Horvath, P. M., Ip, C., "Synergistic Effect of Vitamin E and Selenium in the Chemoprevention of Mammary Carcinogenesis in Rats", *Cancer Res.*, 43, 5335-5341, 1983.
  35. Hirose, M., Masuda, A., Inove, T., Fukushima, S., Ito, N., "Modification by Antioxidants and p,p'-diaminodiphenyl methane of 1,2-dimethylbenz (a) anthracene-induced Carcinogenesis of Mammary Gland and Eart Duct in CD Rats", *Carcinogenesis*, 7, 1155-1159, 1986.
  36. Trickler, D., Shklar, G., "Prevention by Vitamin E of Experimental Oral Carcinogenesis", *J. Natl. Cancer Inst.*, 78, 165-169, 1987.
  37. Tuyns, A. J., Riboli, E., Doornbos, G., "Nutrition and Cancer of the Esophagus", *Diet and Human Cave.*, 3, 71-79, 1985.
  38. Stryker, W. S., Stampfer, M. J., Stein, E. V., "Diet, Plasma Levels of Beta-carotene and Alphatocopherol and Risk of Malignant Melanoma", *Am. J. Epidemiol.*, 128, 889-890, 1988.
  39. Risch, H. A., Jain, M., Choi, N. W., "Dietary Factors and the Incidence of Cancer of the Stomach", *Am. J. Epidemiol.*, 122, 947-959, 1985.
  40. Graham, S., Marshall, J., Havghay, B., "Dietary Epidemiology of Cancer of the Colon in Western New York", *Am. J. Epidemiol.*, 128, 490-503, 1988.
  41. Byers, T. E., Graham, S., Havghay, B. P., Marshall, J. R., Swanson, M. K., "Diet and Lung Cancer Risk: Findings from the Western New York Diet Study", *Am. J. Epidemiol.*, 125, 351-363, 1987.
  42. Lopez, S. A., LeGardeur, B. Y., "Vitamins A, C, and E in Relation to Lung Cancer Incidence", *Am. J. Clin. Nutr.*, 35, 851 (Abstract), 1982.
  43. Gerber, M., Cavallo, F., Murobini, E., "Liposoluble Vitamins and Lipid Parameters in Breast Cancer. A Joint Study in Northern Italy and Southern France", *Int. J. Cancer*, 42, 489-494, 1988.
  44. Toniolo, P., Riboli, E., Protta, F., Charrel, M., Cappel A. P. M., "Calorie-providing Nutrients and Risk of Breast Cancer", *J. Natl. Cancer Inst.*, 81, 278-286, 1989.
  45. Connett, J. E., Kuller, L. H., Kjelsberg, M. O., "Relationship Between Carotenoids and Cancer. The Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT) Study", *Cancer*, 64, 126-134, 1989.

46. Glattre, E., Thomassen, Y., Thoresen, S. O., "Prediagnostic Serum Selenium in a Case-Control Study of Thyroid Cancer", *Int. J. Epidemiol.*, 18, 45-49, 1989.
47. Heilbrun, L. K., Nomura, A., Hankin, J. H., Stemmermann, G. N., "Diet and Colorectal Cancer with Special Reference to Fibre Intake", *Int. J. Cancer*, 44, 1-6, 1989.
48. Miyamoto, H., Araya, Y., Ito, M., "Serum Selenium and Vitamin E Concentrations in Families of Lung Cancer Patients", *Cancer*, 60, 1159-1162, 1987.
49. Rougereau, A., Person, O., Rougereau, G., "Fat Soluble Vitamins and Cancer Localization Associated to an Abnormal Ketone Derivative of D3 Vitamin: Carcinomedin", *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 57, 367-373, 1987.
50. Torun, M., Akgül, S., Sargın, H., "Serum Vitamin E Level in the Patients with Breast Cancer", *J. Clin. Pharm. Ther.*, 20, (3), 173-178, 1995.
51. Torun, M., Yardım, S., Sargın, H., Şimşek, B., Menevşe A., "Kanserde Serum  $\beta$ -Karoten, Vitamin E, Vitamin C Düzeyleri ve Lipid Peroksidasyonu", G. Ü. Araştırma Fonu Projesi, (EF 02/93-4) 1994.
52. Wald, N. J., Boreham, J., Hayward, J. L., Bulbrook, R. D., "Plasma Retinol, Beta-carotene and Vitamin E Levels in Relation to the Future Risk of Breast Cancer", *Br. J. Cancer*, 49, 321-324, 1984.
53. Menkes, M. S., Comstock, G. W., Vuilleumeier, J. P., Helgsing, K. J., Rider, A. A., Brookmeyer, R., "Serum Beta-carotene, Vitamin A and E, Selenium and the Risk of Lung Cancer", *New Engl. J. Med.*, 315, 1250-1254, 1986.
54. Knekt, P., "Serum Vitamin E Level and Risk of Female Cancers", *Int. J. Epidemiol.*, 17, 281-286, 1988.
55. Knekt, P., Aromaa, A., Maatela, J., "Serum Vitamin E and Risk of Cancer Finnish Men During a 10-Year Follow-up", *Am. J. Epidemiol.*, 127, 28-41, 1988.
56. Atukorala, S., Basu, T.K., Dickerson, J. W. T., Donaldson, D., Sakula, A., "Vitamin A, Zinc, and Lung Cancer", *Br. J. Cancer*, 40, 927-931, 1979.
57. Yeum, K. J., Lee-Kim, Y. C., Lee, K. Y., Kim, B. S., Russell, R. M., "The Serum Levels of Retinol Beta-carotene and Alpha-tocopherol of Cancer Patients in Korea", (Abstract) *Proceedings of the 14th International Congress of Nutrition*, Seoul, 665, 1989.
58. Hayes, R. B., Bogdanovicz, J. F. A. T., Schroeder, F. H., "Serum Retinol and Prostate Cancer", *Cancer*, 62, 2021-2026, 1988.
59. Heinonen, P. K., Kuoppala, T., Koskinen, T., Punnonen, R., "Serum Vitamins A and E and Carotene in Patients with Gynecologic Cancer", *Arch. Gynecol. Obstet.*, 241, 151-156, 1987.
60. Heinonen, P. K., Koskinen, T., Tuimala, R., "Serum Levels of Vitamins A and E in Women with Ovarian Cancer", *Arch. Gynecol.*, 237, 37-40, 1985.
61. Stähelin, H. B., Rösel F., Buess, E., Brubacher, G., "Cancer Vitamins and Plasma Lipids: Prospective Basel Study", *J. Natl. Cancer Inst.*, 73, 1463-1468, 1984.
62. Salonen, J. T., Salonen, R., Lappetelainen, R., "Risk of Cancer in Relation to Ischemic Heart Disease and Cancer", *Am. J. Clin. Nutr.*, 290, 417-420, 1985.
63. Willett, W. C., Polk, B. F., Underwood, B. A., "Relation of Serum Vitamins A and E Carotenoids to the Risk of Cancer", *New Engl. J. Med.*, 310, 430-443, 1984.
64. Nomura, M. Y., Stemmermann, G. N., Heilbrun, L. K., Salkeld, R. M., Vuillemier, J. P., "Serum Vitamin Levels and the Risk of Cancer of Specific Sites in Men of Japanese Ancestry in Hawaii", *Cancer. Res.*, 45, 2369-2372, 1985.
65. Russell, M. J., Thomas, B. S., Bulbrook, R. D., "A Prospective Study of the Relationship Between Serum Vitamins A and E and Risk of Breast Cancer", *Br. J. Cancer*, 57, 213-215, 1988.
66. Knekt, P., "Role of Vitamin E in the Prophylaxis of Cancer", *Ann. Med.*, 23, 3-12, 1991.
67. Chen, L. H., Boissonneault, G. A., Glavert, H. P., "Vitamin C, Vitamin E and Cancer", *Anticancer Research*, 8, 739-748, 1988.
68. London, R. S., Murphy, L., Kitlowski, K. E., "Hypothesis: Breast Cancer Prevention by Supplemental Vitamin-E", *J. Am. Coll. Nutr.*, 4, 559-564, 1985.
69. Ernster, V. L., Goodson, W. H., Hunt, T. K., Petrakis, N. L., "Vitamin E and Bening Breast "disease" a Double-blind, Randomized Clinical Trial", *Surgery*, 97, 490-494, 1985.
70. Herbert, V., "The Antioxidant Myth", *Am. J. Clin. Nutr.*, 60 (2), 157-158, 1994.
71. Szarka, C. E., Grana, G., Engstrom, P. F., "Chemoprevention of Cancer", *Curr. Probl. Cancer*, 18 (1), 60-79, 1994.
72. Michels, K. B., Willett, W. C., "Vitamins and Cancer: a Practical Means of Prevention", *Important Adv. Oncol.*, 2, 85-115, 1994.

73. Hennekens, C. H., Buring, J. E., Peto, R., "Antioxidant Vitamins Benefits Not Yet Proved", *New Engl. J. Med.*, 330 (15), 1080-1081, 1994.
74. Torun, M., Yardım, S., Sargın, H., Şimşek, B., "Evaluation of Serum  $\beta$ -carotene Levels in Patients with Cardiovascular Disease", *J. Clin. Pharm. Ther.*, 19, 61-64, 1994.
75. Torun, M., Yardım, S., "Serbest Radikallerin Kalp-Damar Hastalıkları ile İlişkisi ve Savunma Mekanizmaları" *FABAD, J. Pharm. Sci.*, 18, 173-184, 1993.
76. Maxwell, S. R. J., "Can Anti-oxidants Prevent Ischemic Heart Disease", *J. Clin. Pharm. Ther.*, 18, 85-95, 1993.
77. Steinberg, D., Parthasaraty, S., Carew, T. E., Khoo, J. C., Witztum, J. L., "Beyond Cholesterol", *New Engl. J. Med.*, 320, 915-924, 1989.
78. Toivanen, J. L., "Effects of Selenium, Vitamin E and Vitamin C on Human Prostacyclin and Thromboxane Synthesis in Vitro Prostaglandins Leukotriens", *Medicine*, 26, 265-280, 1987.
79. Salonen, J. T., Salonen, R., Seppanen, K., Kantola, M., Parvianen, M., Alfthan, G., "Relationship of Serum Selenium and Antioxidant to Plasma Lipoproteins Platelet Aggregability and Prevalant Ischemic Heart Disease in Eastern Finnish Men", *Atherosclerosis*, 70, 155-160, 1988.
80. Salonen, J. T., Salonen, R., Seppanen, K., Rintakiiikka, S., "Effects of Antioxidant Supplementation on Platelet Function: A Randomized Pair-matched Placebo-controlled, Double-blind Trial in Men with Low Antioxidant Status", *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 1222-1229, 1991.
81. Halliwell, B., "Current Status Review: Free Radicals, Reactive Oxygen Species and Human Disease: A Critical Evaluation with Special Reference to Atherosclerosis", *Br. J. Exp. Pathol.*, 70, 737-757, 1989.
82. Nordoy, A., Goodnight, S. H., "Dietary Lipids and Thrombosis Relationship to Atherosclerosis" *Atherosclerosis*, 10, 149-163, 1990.
83. Warso, M. A., Lands, W.E.M., "Lipid Peroxidation in Relation to Prostacyclin and Thromboxane Physiology and Pathophysiology", *Brit. Med. Bull.*, 39, 75-83, 1983.
84. Gey, K. F., "Plasma Vitamins E and A Inversaly Correlated to Mortality from Ischemic Heart Disease in Cross-cultural Epidemiology", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 471, 268-282, 1988.
85. Chan, A. C., Leith, M. K., "Decreased Prostacyclin Synthesis in Vitamin E Deficient Rabbit Aorta", *Am. J. Clin. Nutr.*, 34, 2341-2344, 1981.
86. Douglas, C. E., Chan, A. C., "Vitamin E Inhibits Platelet Phospholipase A2", *Biochim. Biophys. Acta*, 876, 639-642, 1986.
87. Meydani, S. N., Meydani, P. M., "Effect of Vitamin E Supplementation on Immune Responsiveness of the Aged", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 570, 187-189, 1989.
88. Tengerdy, R. P., "Vitamin E, Immune Response and Disease Resistance", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 570, 202-204, 1989.
89. Jandak, J., Steiner, M., "Reduction of Platelet Adhesiveness by Vitamin E Supplementation in Humans", *Thromb. Res.*, 49, 393-341, 1988.
90. Diplock, A. T., Luxu G., "Relation of Tocopherol Structure to Biological Activity, Tissue Uptake and Prostaglandin Biosynthesis", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 570, 72-76, 1989.
91. Janero, D. R., "Therapeutic Potential of Vitamin E in the Pathogenesis of Spontaneous Atherosclerosis", *Free Radical Biol. Med.*, 41, 129-144, 1991.
92. Jessup, W., Rankin, S. M., Hoult, J. R. S., Scott, J., "Alpha-tocopherol Consumption During Low-density Lipoprotein Oxidation", *Biochem. J.*, 265, 399-405, 1990.
93. Gey, K. F., Stahelin, H. B., Puska, P., Evans, A., "Relationship of Plasma Level of Vitamin C to Mortality from Ischemic Heart Disease", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 498, 110-121, 1987.
94. Burton, G. W., Traber, M. G., "Vitamin E, Antioxidant Activity Biokinetics and Bioavailability" *Ann. Rev. Nutr.*, 10, 357-382, 1990.
95. Wilson, R. B., Middleton, C. C., Sun, G. U. "Vitamin E Antioxidants and Lipid Peroxidation in Experimental Atherosclerosis of Rabbits", *J. Nutr.*, 108, 1858-1867, 1978.
96. Szczelik, A., Gryglewski, R. J., Domagala, B., Dworcki, R., "Dietary Supplementation with Vitamin E Hyperlipoproteinemia: Effects on Plasma Lipid Peroxidas, Antioxidant Activity, Prostacyclin Generation and Platelet Aggregability", *Thromb. Haemost.*, 54, 425-430, 1985.
97. Brasttsand, R., "Actions of Vitamin A and E and Some Nicotinic Acid Derivatives on Plasma Lipids and on Lipids Infiltration of Aorta in Cholesterol-fed Rabbits" *Atherosclerosis*, 22, 47-61, 1975.



98. Smith, T. L., Kummerow, F. A., "Effect of Dietary Vitamin E and Plasma Lipids on Atherogenesis in Restricted Ovulation Chickens", *Atherosclerosis*, 75, 105-109, 1989.
99. Donaldson, W. E., "Atherosclerosis in Cholesterol-fed Japanese Quail: Evidence for Amelioration by Dietary Vitamin E", *Poultry Sci.*, 61, 2097-2102, 1982.
100. Gey, K. F., "On the Antioxidant Hypothesis with Regard to Atherosclerosis", *Biol. Coll. Nutr. Diet.*, 37, 53-91, 1986.
101. 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, 1-4, 1991.
102. Avcı, N., "Çeşitli Kalp-Damar Hastalıklarında Serum Vitamin E Düzeylerinin Serum Lipoprotein Düzeyleriyle Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi", Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 1994.
103. Torun, M., Avcı, N., Yardım, S., "Serum Levels of Vitamin E in Relation to Cardiovascular Disease", *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1994, Gönderildi.
104. Salonen, J. T., Salonen, R., Penttila, I., "Serum Fatty Acids, Apolipoproteins Selenium and Vitamin Antioxidants and the Risk of Death from Coronary Artery Disease", *Am. J. Cardiol.*, 56, 226-231, 1985.
105. 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, 1368-1377, 1987.
106. Kok, F. J., De Bruijn, A. M., "Serum Selenium, Vitamin Antioxidants and Cardiovascular Mortality: A 9 Year Follow-up Study in Netherlands", *Am. J. Clin. Nutr.*, 45, 462-468, 1987.
107. Anderson, T. W., "Vitamin E in Angina Pectoris", *Can. Med. Assoc. J.*, 110, 401-406, 1974.
108. Rinzler, S. H., Bakst, Z. H., Bobb, A. I., Travell, J., "Failure of Alpha-tocopherol to Influence Chest Pain in Patients with Heart Disease", *Circulation*, 1, 288-293, 1950.
109. Kelijnen, J., Knipschild, P., "Vitamin E and Cardiovascular Disease", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 37, 541-544, 1989.
110. Yau, T., Weisel, R. D., Mickle, D. A. G., "Vitamin E Improved Myocardial Protection" (Abstract), *Circulation*, 82, 146, 1990.
111. Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Ascheria, A., "Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease in Men", *New Engl. J. Med.*, 328, 1450-1456, 1993.
112. Stampfer, M. J., Hennekens, C. H., Manson, J. E., Willett, W. C., "Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease in Women", *New Engl. J. Med.*, 328, 1444-1449, 1993.
113. Meyers, D. G., Maloley, P. A., "The Antioxidant Vitamins Impact on Atherosclerosis", *Pharmacotherapy*, 13 (6), 574-582, 1993.
114. Herbert, V., "Vitamin E Supplementation of Elderly People", *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 976-978, 1991.