

NİTRİK OKSİT, NİTRİK OKSİT SENTAZ VE SARIMSAK

NİTRİK OKSİT, NİTRİK OKSİT SENTAZ VE SARIMSAK

Gülizar ATMACA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD / Edirne

ABSTRACT:In this review, nitric oxide, nitric oxide synthase and effects of garlic have been reviewed. Nitric oxide is produced from L-arginine by the enzyme nitric oxide synthase. There are two major classes of nitric oxide synthase enzymes. The constitutive isoforms of its is found in endothelial cells and neurons, where as inducible isoform of its is found in macrophages. Nitric oxide is produced in several tissues, such as the vascular endothelium, neurons and immune cells. In vascular system, nitric oxide released from vascular endothelial cells induces vasorelaxation and inhibits platelet aggregation and neutrophil infiltration. In addition, nitric oxide exerts a negative chronotropic effect on the heart and a negative inotropic effect on cardiac muscle cells. *Allium sativum* (garlic) has been employed as an herbal medicinal agent for thousands of years. The main active agent in garlic extracts is allicin, but several other chemicals have been isolated and studied. Garlic is thought to decrease blood pressure, inhibit platelet aggregation, reduce blood fat and cholesterol and to possess antibacterial and antifungal properties. Recent experimental studies have demonstrated several effects of garlic, including activation of endothelial nitric oxide synthase and smooth muscle cell membrane hyperpolarization, which could decrease pulmonary vascular tone. In addition, several studies have demonstrated that garlic dialysate has a significant antiarrhythmic effect in both ventricular and supraventricular arrhythmias.

[Key words: Nitric oxide, Nitric oxide synthase, Garlic]

ÖZET:Bu makalede, nitrik oksit, nitrik oksit sentaz ve sarımsağın etkileri gözden geçirilmiştir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enzimi vasıtasıyla L-argininden oluşur. Nitrik oksit sentaz enziminin iki ana sınıfı vardır. Yapısal izoformları endotelial hücreler ve nöronlarda, uyarılabilir izoformu ise makrofajlarda bulunur. Nitrik oksit vasküler endotelium, nöronlar ve immün hücreler gibi birçok dokuda yapılır. Vasküler sistemde, endotelial hücrelerden salınan nitrik oksit vazoreleksasyon oluşturur, trombosit agregasyonunu ve nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder. Nitrik oksit direkt damar düz kası hücrelerini gevşeterek kan damarlarını dilate eder. Ayrıca, nitrik oksit kalpte negatif bir kronotropik etki ve kalp kası hücrelerinde negatif bir inotropik etki ortaya koyar. Sarımsak binlerce yıldır bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır. Sarımsak ekstraktlarındaki temel aktif madde allicindir, ama başka birçok kimyasal madde de izole edilip incelenmiştir. Sarımsağın kan basıncını düşürdüğü, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, kan yağ ve kolesterolünü azalttığı, antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Son deneysel çalışmalar, endotelial nitrik oksit sentaz aktivasyonu ve pulmoner vasküler tonüs azalmasına neden olan düz kas hücresi membran hiperpolarizasyonu dahil, sarımsağın birçok etkileri olduğunu göstermiştir. Ayrıca, birçok çalışma sarımsak dializatlarının hem ventriküler hemde supraventriküler aritmilerde, önemli bir antiaritmik etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

[Anahtar Kelimeler: Nitrik Oksit, Nitrik Oksit Sentaz, Sarımsak]

1987 yılından itibaren endotelden salınan gevşetici faktör (1,2) olarak tanımlanan nitrik okside ilişkin çalışmalar giderek yoğunlaşmıştır. Bugün nitrik okside ilişkin 4000'in üzerinde makale olmasına karşın henüz nitrik okside dair bilinmeyen pek çok şey vardır. Ayrıca son yayınlarda nitrik oksit, nitrik oksit sentaz ve sarımsak arasında birçok etki bakımından benzerlikler olduğu ileri sürülmektedir. Bu yazıda nitrik oksit, nitrik oksit sentaz ve sarımsağın etkilerine değinilmiştir.

NİTRİK OKSİT VE NİTRİK OKSİT SENTAZ

NO arginin ve oksijeni, sitrullin ve NO'e çeviren bir reaksiyonda nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından oluşturulur. Nitrik oksit (NO), nitrojen ve oksijenin her birinin bir atomundan oluşmuş küçük bir moleküldür. NO oldukça reaktif, yarılanma ömrü 2-30 sn olan radikal bir molekül olup, sinyal iletildikten sonra spontan olarak nitrite dönüşür. NO sentezi FAD, FMN, NADPH, tetrahidrobiopterin ve hem dahil çeşitli kofaktörler arasında elektron transferini içerir. (3,4). NO'in gerçekte üç formu vardır; NO'in kendisi, nitrosonyum katyonu ve nitroksil anyonu. Bunların biraz farklı özelliklere sahip olması, belki de NO'in çok yönlü etkilerini açıklayabilir (5). NO bazı etkilerini demir ihtiva eden enzimlere bağlanıp, enzimleri ya aktive ya da inhibe ederek gösterir. NO guanilat siklazın hem grubundaki demire bağlandığı zaman enzim aktive olur ve hücrede cGMP artışı ile hücresele olaylar aktive edilir (3).

NOS izoformları iki kategoriye ayrılır; 1) Yapısal izoformlar nöronal ve endotelial hücrelerde hemen her zaman bulunur. Yapısal NOS izoformları hücre içi Ca^{++} düzeyi artırıp, Ca^{++} bağlayıcı protein olan kalmomodülün Ca^{++} 'a bağlanıncaya ve Ca^{++} -kalmomodülün kompleksini NOS'a bağlanıp onu aktive edinceye kadar inaktiftir. 2) Uyarılabilir NOS izoformu normalde makrofajlarda ve hepatositlerde yoktur, ama bu hücreler spesifik sitokinlerle aktive edildiği zaman uyarılır ve NOS enzimi oluşturulur. Bir kez yapıldıktan

sonra hemen her zaman büyük miktarda NO sentezlerler. Büyük miktarda devamlı NO oluşumu patojenleri öldürür veya inhibe eder. NOS enzimi izoformları üzerinde kalmomodülün, FMN, FAD, NADPH bağlanma yerleri ve cAMP bağımlı protein kinazla fosforilasyon yeri belirlenmiştir (3,6-8).

Ayrıca NO toksik etkiler gösterir; NO makrofajların bazı sitotoksik etkilerine aracılık eden cis-akotinaz, NADH: ubikinin oksidoredüktaz ve NADH: suksinat oksidoredüktaz gibi demir-sülfür ihtiva eden enzimleri inhibe ederek, glikolitik yolda gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz ve DNA sentezindeki ribonukleotid redüktaz enzimini deaktive ederek ve DNA hasarı yaparak yan etkilerini gösterir (9). NO glikolitik enzim gliseraldehit-3-fosfatdehidrogenazı onun bir ADP-riboz grubuna tutunarak inaktive eder, bu yüzden glikolizden ATP yapımını bloke eder (3).

NO'in prekürsörü L-arginindir. Arginin metabolizmasının in vivo organizasyonu karmaşık olup birçok organ arginin homeostasisinde rol oynamaktadır. Aminoasit metabolizmasının absortif fazı esnasında argininin bir kısmı splanknik bölge tarafından alınıp NO'e çevrilir. Splanknik alandan argininin alımı net de novo arginin sentezinin regülasyonu açısından da önemlidir (10). Sağlıklı insanlara argininsiz diyet verilince plazma arginin konsantrasyonunun düştüğü gösterilmiştir. Castillo ve ark. diyetle alınan arginin miktarının değiştirilmesi ile arginin sentezinde adaptif değişiklikler olduğunu, ama argininin diyetten kısa süreli olarak çıkartılmasının bütün vücutta NO sentez hızını değiştirmediğini ifade etmişlerdir (11).

NO'in stabil metabolitleri nitrit ve nitrat olup, termal hasar, yaşlanma, böbrek yetmezliği gibi birçok faktör bu maddelerin plazma konsantrasyonlarını ve üriner atımları etkilemektedir (12-14). Reckelhoff ve ark. ratlarda hem serum L-arginin düzeylerinde hem de üriner nitrat/nitrit atılımında yaşla birlikte bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (12). Başka bir çalışmada ise termal hasar sonrası plazma ve idrar NO, nitrit ve nitrat konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir (13). Blum ve ark. ise kronik böbrek

yetmezliğin NO yapımında ve atılımında bir azalmaya yol açtığını bildirmişler ve L-arginin verilmesinin renal yetmezliğin ilerlemesi üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğunu ifade etmişlerdir (14).

NO trombositler üzerine direkt etki ile pıhtılaşmayı azaltır. NOS trombositler içinde de bulunur. NO trombosit adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eder. Trombosit fosfolipaz-C'yi inhibe eden yada ADP-ribozun trombosit gliseralehit 3-fosfat dehidrojenaza tutunmasını sağlayan trombosit guanilat siklazı ve adenilat siklazı aktive eden olası mekanizmalar NO içeririr (3). Nöronal ve endotelial NOS'ın aksine uyarılabilir makrofaq NOS büyük miktarda NO oluşumunu sağlar. Büyük miktardaki NO bakteriler, mantarlar, parazitler dahil birçok patojenin etkisiz kılınmasını sağlar. Özellikle mycobakterium tuberculosis gibi hücre içi patojenleri elimine eder (3).

Aşırı miktarda NO yapımının hipotansiyona neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle sepsisle ilgili hipotansiyondan NO salınımı sorumlu tutulmaktadır. NO'in fazla miktarda kan dolaşımına salınması arteryel düz kasda aşırı dilatasyona ve sonuçta hipotansiyona neden olur (3,15,16).

NO periferik ve MSS de önemli bir biyolojik messengerdir. NO beyinde cGMP düzeyini artırarak nörotransmitter görevi yapar. NOS medüller ve pontin respiratuvar bölgelerde gösterilmiş olup, NO'in solunum kimyasal kontrolü üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir. NO'in beyin sapı solunum nukleuslarında eksitatör bir rol oynadığı bildirilmiştir (17-19).

NO hem'e bağlı bir mekanizma ile guanilat siklazın aktivasyonunu sağlar ve cGMP konsantrasyonunda bir artışa neden olur; bu yolla kardiovasküler etkilerini gösterir. Damar endoteli damar düz kas tonusunun kontrolünde az miktarda ve devamlı NO salınımı vasıtasıyla anahtar bir rol oynar (3, 20-23). Bir damardan kan akım hızı artışı ile ortaya çıkan sürtünme stressi (Shear-Stress) fiziksel bir uyarın olup, endotel hücreleri buna NO üretimini artırarak cevap verir. Basınç değil kan akımındaki artış NO üretiminde ve damarlarda dilatasyona neden olur (3,20,21).

NO'in kalp üzerinde (-) kronotrop etkisi ve düz kas hücrelerini gevşetmesine benzer şekilde kalp kası hücresi üzerinde (-) inotropik etkisi olduğu bildirilmiştir (3).

NO pulmoner ve sistemik vasküler yatakta güçlü düz kas gevşetici özelliklere sahip lipofilik bir gazdır ve normal vasküler tonusun devam ettirilmesinde önemli bir rol oynar. Eksogen NO normal pulmoner vasküler yatak üzerinde etkili değildir, hipoksi ve diğer bazı patolojik koşullarda daralmış vasküler yatak üzerinde etkilidir (24, 25).

SARIMSAK VE NİTRİK OKSİT SENTAZ

Sarımsak binlerce yıldır bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır. Sarımsak yağı birçok komponent ihtiva etmesine ve yaygın bir şekilde incelenmesine rağmen, en iyi bilinen bileşeni allicinin farmakolojik etkisi tam anlamıyla anlaşılamamıştır (26, 27). Ama yapılan birçok çalışma sarımsağın hipotansif, antitrombotik, antiinfeksiyöz, hipolipidemik, ve vasküler özellikler gibi birçok farklı etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ve hatta lipid peroksidasyonundan membranların korunmasında sarımsağın etkili olduğu ileri sürülmüştür (26-29). Ayrıca sarımsağın antitumajenik ve anti kanser etkilerinin olduğu bilinmektedir (30,31).

Pişmemiş sarımsağın temel komponenti olan allicinden elde edilen ajoene bir organo sülfür bileşigidir. Ajoene (E, Z- 4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene 9- oxide)'nin in vitro granül salınımını ve fibrinojen bağlanmasını inhibe ederek, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (32, 33). Başka çalışmalarda da sarımsak ekstrelerinin trombosit agregasyonunu inhibe edici etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (27, 33, 34). Yapılan son çalışmalarda sarımsağın terapötik etkilerinin çoğunun NO'in fizyolojik etkileri ile paralel olduğu ve sarımsağın hücrede NOS'ın aktivitesini artırıcı etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir. Bu yönde yapılan yayınlardan biri Das ve ark. larına aittir. Das ve ark. ları sarımsak ekstrelerinin epinefrin ve ADP tarafından oluşturulan trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini ve in vitro izole trombositlerde NOS

aktivitesini aktive ettiğini bildirmişlerdir (27). Sarımsak ekstraları yüksek dozda trombosit fosfolipid degradasyonunu inhibe eder, trombositlerden tromboksan B₂ ve lipooksijenazdan oluşan ürünlerin oluşumunu azaltır. Düşük dozda ise trombosit fosfolipid degradasyonunu etkilemez, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe eder (34).

Yapılan yayınlarda sarımsağın kan lipidlerini ve kolesterolünü azalttığı ifade edilmektedir (27,28,35). Ama bazı yayınlarda ise lipid ve lipoproteinler üzerinde sarımsağın gösterilebilir bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (36,37). Simons ve ark. ları yaptığı bir çalışmada (sarımsak ve placebo kontrollü) sarımsak grubunda LDL-kolesterolün 4.64 ± 0.52 mmol/l ve plasebo grubunda ise 4.60 ± 0.59 mmol/l olduğunu ve ayrıca HDL-kolesterol , plazma trigliserit ve lipoprotein (a) konsantrasyonlarında da anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (36).

Sarımsak uygulaması doza bağımlı bir şekilde diüretik ve natriüretik etkiye neden olur. Sarımsak uygulamasından ortalama 1 saat sonra maksimum bir yanıt ortaya çıkar, 1.5-2 saat sonra ise yanıt bazal seviyelere iner (38,39). Pantoja ve ark.ları anestezili ratlara 2,4,ve 6 µg/kg (kuru ağırlık) dozunda sarımsak uyguladıktan sonra diüretik ve natriüretik etkiyle birlikte kalp atım hızında dereceli bir azalma görüldüğünü ,ama kan basıncı ve ECG'nin etkilenmediğini bildirmişlerdir (39). Aynı araştırmacı tarafından anestezili köpeklerle yapılan bir çalışmada ise 2.5-15 mg/kg intragastrik uygulanan sarımsağın diüretik ve natriüretik etki ile birlikte kan basıncının azaldığı, yüksek dozda ise(15-20 mg/kg) deneyin ilk 15 dakikası esnasında bradikardi ve T-dalgası inversiyonu ortaya çıktığı bildirilmiştir (38).

Bir kısım çalışmada sarımsağın arteryel kan basıncını etkilemediği (36, 37, 39), bazılarında ise arteryel kan basıncını düşürdüğü (28, 38, 40) ifade edilmiştir. Literatürdeki bu farklılıklar kullanılan sarımsak dozuna ve sarımsak preparatına bağlı olabilir. Pedraza-Chaverri ve ark.ları sarımsağın NOS'ın kronik inhibisyonu ile oluşan hipertansiyonu önlediğini bildirmişlerdir. Kontrol ratlarda L-NAME (NOS inhibitörü) 'in

hipertansiyon oluşturduğu, ama sarımsakla beslenen ratlarda oluşturmadığı saptanmıştır. Ayrıca idrarla nitrit/nitrat atılımının sarımsakla beslenen ratlarda arttığı bildirilmiştir (41).

Hayvan deneylerinde sarımsak tedavisinin isoprenalin ile oluşan kalp, karaciğer ve pankreas hasarı üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu (28,42,43) ve ouabain intoksikasyonuna bağlı prematüre ventriküler kontraksiyonlar ve ventriküler taşikardiye baskıladığı gözlemlenmiştir. Sarımsağın doza bağımlı bir şekilde isoprenalinin (+) inotrop ve kronotrop etkisini azalttığı ifade edilmiştir (28). Sarımsağın aortanın yaşlanmayla ilgili olan elastik özellikleri üzerine, ateroskleroza ve kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkili olduğu bilinmektedir. İskemi ve reperfüzyon sonrası ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon görülmesi sarımsak kullanımı ile önemli ölçüde azalır (37,44). Allicin ve ajoene ateroskleroza sarımsağın faydalı etkileri olan aktif bileşikleri olarak kabul edilir. Dirsch ve ark.ları allicin ve ajoenenin lipopolisakkaridle uyarılmış makrofajlarda uyarılabilir NOS ekspresyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (45).

Yüksek irtifa pulmoner ödem gelişiminin altında yatan neden hipoksik pulmoner vazokonstriksiyondur. Fallon ve ark.ları sarımsağın ratlarda akut hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ettiğini, ayrıca hem endoteli sağlam hemde endoteli çıkarılmış pulmoner arter halkalarında doza bağımlı bir vazodilatasyon yaptığını bildirmişler, ve yüksek irtifa semptomlarının önlenmesinde sarımsağın faydalı olacağını ifade etmişlerdir (46).

Sarımsak nadiren besin allerjisine neden olabilir, ayrıca kontakt dermatit ve asthma görülebilir. Özellikle bu etkiler duyarlı kişilerde ortaya çıkabilir (47). Ayrıca uzun süre aç bırakılan ve ardından yüksek dozda sarımsak uygulanan ratlarda akut pulmoner ödem nedeniyle ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (48). Kısaca sarımsağın fizyolojik etkileri doza bağımlı olup, çok yönlüdür. Duyarlılığı olmayan kişilerde, birçok hastalıkta temel medikal tedaviye yardımcı olarak uygun dozda kullanılabilir, ve hatta sağlık açısından faydalı bir besin olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor: *Nature* 11-17:327(6122):524-6, 1987
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*:84(24):9265-9, 1987
3. Lowenstein CJ, Dimerman JL, Synder SH: Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med.*:120;227-237,1994
4. White KA, Marletta MA: Nitric oxide synthase is a cytochrome P-450 type hemoprotein: *Biochemistry*. 28 : 31(29): 6627-31, 1992
5. Ganong WF: *Tıbbi Fizyoloji*.17.Baskı. Barış Kitabevi/ Ankara: 591 -724, 1996
6. Busse R, Mulisch A: Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin: *Febs. Lett.* 4 : 265 (1-2): 133-6, 1990
7. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, et al: Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase: *Nature*. 27 : 351 (6329): 714-8,1991
8. Bredt DS, Ferris CD, Synder SH: Nitric oxide synthase regulatory sites. Phosphorylation by cyclic AMP-dependent protein kinase, protein kinase C, and calcium/calmodulin protein kinase; identification of flavin and calmodulin binding sites: *J. Biol. Chem.* 5:267(16):10976-81,1992
9. Kwon SN, Lee SH, Choi CS, et al: Nitric oxide generation from Streptozotocin: *Faseb J*:8: 529-533,1994
10. Castillo L, Chapman TE, Yu YM, et al: Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans: *Am. J. Physiol* :265 : E 532-E539,1993
11. Castillo L, Sanchez M, Vogt J, et al: Plasma arginine, citrulline and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis: *Am. J. Physiol*:268:E360-E367,1995
12. Reckelhoff JF, Kellum JA, Blanchard EJ, et al: Changes in nitric oxide precursor L-arginine and metabolites, nitrate and nitrite with aging: *Life-Sci*:55(24):1895-1902,1994
13. do Rosario Caneria da Silva M., Mota Filipe H, Pinto RM, et al : Nitric oxide and human thermal injury short term outcome: *Burns*: 24 (3):207-212,1998
14. Blum M, Yachin T, Wollman Y, et al: Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure: *Nephron* : 79(3):265-268,1998
15. Meyer J, Lentz CW, Stothert JC, et al: Effects of nitric oxide synthesis inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Crit. Care Med.*22(2):306-312,1994
16. Ahlborg G and Lundberg JM: Nitric oxide-endothelin-1 interaction in humans. *J. Appl. Physiol.*82(5):1593-1600,1997
17. Ocakçioğlu B, and Yavuzer S: Learning and nitric oxide : *J. of Ankara Med. School* :17(2):69-72,1997
18. Teppema L, Berkenbosch A And Olievier C: Effect of N^w- nitro-L- arginine on ventilatory response to hypercapnia in anesthetized cats: *J. Appl. Physiol.* 82(1): 292-297,1997
19. Garthwaite J: Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system: *Trends. Neurosci*, Feb: 14(2):60-7,1991
20. Baynes J and Dominiczak MH: *Medical Biochemistry*. London: 57-58,1999
21. Tünerir B, Beşoğul Y, Yavuz T, ve ark: Nitrovazodilatörlerin kardio pulmoner Bypass sırasında nitrik oksit-cGMP yoluna etkisi: *Türk Kardio. Der. Arş.* 26: (9):534-537,1998
22. Angele MK, Smail N, Wang P, et al: L-Arginine restores the depressed cardiac output and regional perfusion after trauma-hemorrhage: *Surgery*. 124:394-402,1998
23. Blatter LA, Wier WG: Nitric oxide decreases [Ca⁺²]_i in vascular smooth muscle by inhibition of the calcium current: *Cell-Calcium*. 15(2): 122-31,1994

24. Koizumi T, Gupta R, Banerjee M, et al: Changes in pulmonary vascular tone during exercise. Effects of nitric oxide (NO) synthase inhibition, L-arginine infusion, and NO inhalation: *J. Clin. Invest.* 94(6): 2275-82, 1994
25. Charan NB, Johnson SR, Lakshminarayan S, et al: Nitric oxide and β adrenergic agonist-induced bronchial arterial vasodilation: *J. Appl. Physiol.* 82 (2): 686-692, 1997
26. Mayeux PR, Agrawal KC, Tou JS, et al: The pharmacological effects of allicin, a constituent of garlic oil: *Agents. Actions.* 25(1-2):182-90, 1988
27. Das I, Khan NS, Sooranna SR: Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications: *Curr. Med. Res. Opin.* 13(5):257-263, 1995
28. Martin N, Bardisa L, Pantoja C, et al: Anti-arrhythmic profile of a garlic dialysate assayed in dogs and isolated atrial preparations: *J of Ethnopharmacology* 43(1):1-8, 1994
29. Horie T, Murayama T, Mishima T, et al: Protection of liver microsomal membranes from lipid peroxidation by garlic extract: *Planta. Med.* 55(6):506-8, 1989
30. Wargovich MJ, Woods C, Eng VW: Chemoprevention of N-nitrosomethylbenzyl amine-induced oesophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether, diallyl sulfide: *Cancer. Res.* 48(23):6872-5, 1988
31. Zhang YS, Chen XR, Yu YN: Antimutagenic effect of garlic (*Allium sativum* L) on 4 N^oO-induced mutagenesis in *Escherichia coli* WP2: *Mutat. Res.* 227(4):215-9, 1989
32. Jamaluddin MP, Krishnan LK, Thomas A: Ajoene inhibition of platelet aggregation: possible mediation by a hemoprotein: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153(1):479-86, 1988
33. Rendu F, Daveloose D, Debouzy JC, et al: Ajoene, the antiplatelet compound derived from garlic, specifically inhibits platelet release reaction by affecting the plasma membrane internal microviscosity: *Biochem. Pharmacol.* 38(8):1321-8, 1989
34. Srivastava KC, Justesen U: Isolation and effects of some garlic components on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in human blood platelets: *Wien. Klin. Wochenschr.* 101(8):293-9, 1989
35. Harenberg J, Giese C, Zimmermann R: Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 74 (3):247-9, 1988
36. Simons LA, Balasubramaniam S, von Konigsmark M, et al: On the effect of garlic on plasma lipids and lipoproteins in mild hypercholesterolaemia: *Atherosclerosis* 113(2):219-25, 1995
37. Breithaupt-Grogler K, Ling M, Boudoulas H, et al: Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly: *Circulation* 96(8):2619-25, 1997
38. Pantoja CV, Chiang IC, Norris BC, et al: Diuretic, natriuretic and hypotensive effects produced by *Allium sativum* (garlic) in anaesthetized dogs: *J-Ethnopharmacol* 31(3):325-31, 1991
39. Pantoja CV, Norris BC, Contreras CM: Diuretic and natriuretic effects of chromatographically purified fraction of garlic (*Allium sativum*): *J-Ethnopharmacol* 52(2):101-5, 1996
40. Brandle M, al-Makdessi S, Weber RK, et al: Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil. *Basic. Ras. Cardiol.* 92(4):223-32, 1997
41. Pedraza-Chaverri J, Tapia E, Medina-Campos ON, et al: Garlic prevents hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis: *Life-Sci.* 62(6):71-7, 1998
42. Ciplea AG, Richter KD: The protective effect of *Allium sativum* and *Crataegus* on isoprenaline induced tissue necrosis in rats: *Arzneimittelforschung* 38(11):1583-92, 1988

43. Saxena KK, Gupta B, Kulshrestha VK: Effect of garlic pretreatment on isoprenaline-induced myocardial necrosis in albino rats: Indian J Physiol Pharmacol 24(3):233-6,1980
44. TsenseeH, Rietz B, Jacob R, et al: Cardioprotective actions of garlic (Allium sativum): Arzneimittelforschung 43(2):94-8,1993
45. Dirsch VM, Kierner AK, Wagner H: Effect of allicin and ajoene , two compounds of garlic, on inducible nitric oxide synthase: Atherosclerosis 139(2):333-9,1998
46. Fallon MB, Abrams GA, Abdel-Razek TT, et al: Garlic prevents hypoxic pulmonary hypertension in rats: Am.J.Physiol. L283-L287,1998
47. Perez Pimiento AJ, Moneo I, Santauolalla M, et al: Anaphylactic reaction to young garlic: Allergy 54(6):626-9,1999
48. Joseph PK, Rao KR, Sundaresh CS: Toxic effects of garlic extract and garlic oil in rats: Indian.J.Exp.Biol. 27(11):977-9,1989

Yazarlar:

G. ATMACA: Yrd. Doç. Dr. , Trakya Ü. Tıp Fak. Fizioloji A.B.D.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Gülizar ATMACA, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizioloji ABD / EDİRNE
Tel: 2357641/1423