

HAŞHAŞ BİTKİSİNİN PRE VE POSTNATAL DÖNEMDE TÜKETİMİNİN ANTIÖKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

RESEARCH OF THE ANTIOXIDANT EFFECTS OF POPPY CONSUMPTION IN PRENATAL AND POSTNATAL PERIODS

Nuray ÖZTAŞAN¹, Aysun ÇEVİK DEMİRKAN², Şule COŞKUN³

ÖZET

Haşhaş yetiştiriciliği yapılan bölgelerde haşhaşın tohum ve yağı çeşitli yiyeceklerle beraber yasal olarak kullanılmasına karşın, henüz olgunluğunu tamamlamamış bitkileri de tüketilmektedir. Çalışmamızda haşhaş bitkisi tüketiminin antioksidan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Gebe 21 sıçandan rastgele seçimle 3 grup oluşturuldu. Gruplardaki anne ve yavruları deney sürecince standart ve haşhaşlı yem ile beslendi. Çalışma sonunda büyümüş olan yavrulardan alınan kan örneklerin de NO değerleri kontrole göre anlamlı şekilde yüksekti. GSH seviyesi standart yem ve bitki tüketen grupta, en düşük, Serum MDA seviyesi ise sadece haşhaş bitkisi tüketen grupta çok az yüksekti. Serbest radikal oluşumunun ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi çeşitli hastalıklara yakalanma riskini azaltmak üzere antioksidan uygulanması ilaç kullanımı açısından önemli olmaktadır. Haşhaşın yeşil bitki olarak yenilmesinin etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha uzun süreli tüketiminin gerekli olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Haşhaş, Antioksidan, Malondialdehid

ABSTRACT

Although the legal use of poppy seed and oil with kinds of food in the regions that grow poppy, raw forms are also consumed. The aim of our study was to investigate the antioxidant effects of consumption of opium poppy. Three groups were created randomly from 21 pregnant rats. During the experiment process, mothers and the babies were fed with standart and poppy including forage.

At the end of the study, the NO values of the blood samples taken from the growing offspring were significantly higher than the control and GSH levels were measured the lowest in the group that consumes both standart and poppy including forage and the serum MDA level was measured slightly higher in the group that consumes only poppy including forage. The determination of the antioxidant capacity and free radical formation, applying antioxidant to reduce the risk of various diseases is important for drug use. We believe that to understand the affects of consuming the raw poppy exactly, there needs to be a longer period of consumption.

Keywords: Papaver somniferum, Antioxidant Malondialdehyde

¹Doç. Dr. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. Afyonkarahisar,

²Doç. Dr. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Anatomi AD. Afyonkarahisar,

³Prof. Dr. Gazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji AD. Ankara,

GİRİŞ VE AMAÇ

Haşhaş bitkisinin ülkemizde ve dünyanın birçok bölgesinde, çok eski dönemlerden beri yetiştirildiği bilinmektedir. Birçok kültür bitkisinin gen kaynağı olan Türkiye'de haşhaşın da özel bir yeri vardır. Anadolu, haşhaşın anavatanı ve kültür kaynağı olması bakımından üzerinde durulması gereken bir öneme sahiptir.¹ Ülkemiz çiftçisinin hayatında geleneksel bir bitki olarak tanımlanan haşhaş bitkisi (Papaver somniferum L.) tek yıllık bir kültür bitkisidir. Tüm dünyada ekiminden üretimine ve satışına kadar yasal izinle yetiştirilen haşhaş, kırsal bölgelerde değişik amaçlarla da yetiştirilmektedir. Haşhaş, tohumundan elde edilen yağı ve kapsülünde bulunan morfin ve diğer alkaloidler yönünden önemli bir endüstri bitkisi olma özelliği taşımaktadır.² Haşhaşın önemli iki ürünü vardır, bunlar tohumu ve kapsül kabuğudur. Bunların dışında henüz genç devresindeki bitkiler yeşil salata, bitki artığı sapsarı ise yakacak olarak ülkemizde değerlendirilmektedir.³ Haşhaş tohumunun en önemli özelliği % 45-54 yağ ve % 20-30 protein içeriğine sahip olmasıdır. Yağı özellikle oleik ve linoleik asit gibi doymamış yağ asitlerince zengin olup, çeşitli diyetlerde tavsiye edilmektedir. Haşhaş tohumu ile tohumdan preslenerek üretilen yağ evde mutfakta ve gıda sanayinde

kullanılmaktadır. Ayrıca, kozmetik ve boya sanayinde de kullanıldığı bilinmektedir.⁴ Ülkemizde yetiştirilen haşhaş bitkisinin tohumlarından bir kısmı tohumluk ve üretici ihtiyaçları için ayrılmakta, geri kalan kısmı ise serbest piyasada işlem görmektedir.⁵ Haşhaş tohumu Slovakya ve Çek Cumhuriyeti'nde Geleneksel gıda ve kek hazırlanması için kullanılması çok yaygındır.⁶ Bazı ülkelerde araç sürücüleri için, alkol kontrolü dışında, haşhaş tohumunun gıda ile tüketilmesi sonucu uyuşturucu etkisi nedeniyle suç oluşturabileceğine ilişkin kararname çıkarılmıştır. Buna bağlı suç unsuru oluşturabilecek bir kaza durumunda kişinin toksikolojik kontrolleri istenmektedir.^{7,8} İdrar numunesinde morfinin pozitif bulgu vermesi numunede yabancı madde varlığı olarak yorumlanabilmektedir.^{9,10}

Ülkemizde de haşhaş yetiştiriciliği yapılan bölgelerde serbest şekilde tohum ve yağının yanı sıra yeşil bitkinin de yenilmesine karşılık pek fazla araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmada haşhaş bitkisinin tek başına veya çeşitli yiyeceklere eklenecek tüketilmesi sonucunda kandaki antioksidan parametreler üzerinde yapmış olduğu değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Deneysel işlemler için AKÜ Hayvan Etik Kurulu'ndan izin (B.30.2.AKÜ.097.00.0067) alındıktan sonra araştırmamıza başlandı. Çalışma için 21 tane erişkin dişi Wistar sıçan kullanıldı. Rastgele seçimle eşit 3 ayrı grup oluşturularak ikisi çalışma, diğeri kontrol grubu yapıldı. Dişi sıçanların hepsinde hamilelik oluştuktan sonra çalışmaya başlandı. Kontrol grubunu oluşturan 7 sıçan gebelik esnasında ve doğum sonrası yavruları standart yem ile beslendi. Çalışma için ilk grupta yer alan sıçanlar prenatal dönemde standart yem ile, postnatal dönemde, yani yavrular doğduktan sonra da tam

olgunlaşmamış haşhaş bitkisi ile beslendi (haşhaş bitkisi 1,4g/kg/gün yemlerine karıştırıldı). Diğer çalışma grubunda yer alan 7 adet gebe sıçan gebeliği sürecince ve onlardan olan yavrular doğduktan sonra da yeşil haşhaş bitkisi ile beslendi. Haşhaşın henüz olgunluğa erişmemiş yeşil bitkisi kurutulup toz haline getirildikten sonra 1,4g/kg/gün olacak şekilde (300g yeşil bitki) standart yemlerle (toz haline dönüştürülmüş) karıştırılarak hayvanların tüketmesi sağlandı. Bu yöntem uygulanırken aynı şekilde toz haldeki Yucca ekstraktı kullandığımız çalışmalarımız referans alındı.¹¹ Çalışma

grublarına verilen miktarlar yasal olarak izin verilen haşhaş tohumu tüketim miktarları üzerinden hesaplandı.^{7,8}

Her üç gruptaki yavrular doğduktan sonra 180-200g arası olduklarında çalışma sonlandırıldı ve rastgele seçimle her grup için 7 rat denek olarak seçildi. Bu süre sonunda hayvanlar uygun şekilde ksilazin 6mg/kg (Bayer), ketamin 60mg/kg (Parke-Davis) kombinasyonu ile ötanazi edilerek kanları alındı.

Serum NO, Malondialdehyde (MDA) ve Glutathione (GSH) seviyelerinin ölçülmesi

NO Seviyesinin Ölçümü

Biyolojik numunelerde nitrik oksit göstergesi olarak (nitrit ve nitrat toplamı) NO belirlemek için Griess yöntemi kullanılmıştır.¹² 0,5ml serum, 0,3ml NaOH eklendi ve oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildikten sonra deproteinizasyon için 0,25 ml % 5 ZnSO₄ ilave edildi. Bu karışım daha sonra 3.000 devirde 20 dakika santrifüje tabi tutuldu. Numunelerdeki nitrat seviyeleri, 540nm'de VCl₃ ile nitratın nitrite indirgenmesine dayanılarak spektrofotometrik olarak belirlendi. Sodyum nitrit ve nitrat solüsyonları (1, 10, 50, 100 µM) standart olarak kullanıldı.

TBARs Düzeyinin Ölçülmesi

TBARs seviyesi, Kurtel ve arkadaşlarının yöntemine göre belirlendi. % 15 TCA, % 0,375 tiyobarbitürik asit ve 0,25 N HCl 1ml bulunan tüplere 0,5ml serum ilave edildi.

10.000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi ve sonra süpernatantlar, % 0,02 bütillenmiş hidroksitoluen içeren cam test tüplerine aktarıldı. Numuneler sonra 100°C'de 15 dakika ısıtıldı, soğutuldu ve çökeltiliyi çıkarmak için santrifüjlendi. Her numunenin absorbansı 532 nm'de belirlendi. TBARs konsantrasyonları, 1,1,3,3 tetraetoksi-propandan hazırlanan ve nmol / ml olarak ifade edilen standart eğriden hesaplandı.¹³

RSH Gruplarının Belirlenmesi

Toplam sülfhidril gruplarının belirlenmesi için, 0,5 ml'lik serum, 100 mM Tris-HCl (pH: 8.2), % 1 sodyum dodesil sülfat ve 2 mM EDTA içeren 1 ml'lik bir çözelti ile karıştırıldı. Karışım, 25°C'de 5 dakika inkübe edildi ve 5 dakika boyunca 10.000 devirde santrifüj edildi. Daha sonra her birine 10 mM DTNB ilave edildi ve tiyonitrobenzoik asit (TNB) oluşumuna izin vermek için 15 dakika 37° C'de inkübe edildi. Her numunenin absorbansı 412 nm'de belirlendi. RSH içeriği, TNB için 412 nm'de hesaplandı.¹³

İstatistiksel analizler SPSS 18,0 kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar ise ANOVA testinin uygun olmadığı yerlerde Kruskal Wallis H testi (parametrik olmayan ANOVA versiyonu) kullanıldı. Gruplarının posthoc karşılaştırmaları için Duncan testi uygulandı.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışma verilerimiz stres markırları açısından değerlendirildiğinde; grubların NO sonuçlarında istatistiksel açıdan anlamlılık bulundu (Tablo 1). En Fazla bitki tüketen grubun NO seviyelerinin Mean Rank değerleri de kontrol grubuna oranla yüksekti. Grubların GSH seviyeleri standart yem ve bitki tüketen grupta, kontrol ve sadece bitki tüketen gruba oranla en düşük seviyede idi.

Serum MDA seviyesi ise sadece haşhaş bitkisi tüketen grub, kontrol grubundan çok az yüksekti. Hem haşhaş bitkisi, hem de standart yem ile beslenen grubunun MDA seviyesi yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 1).

Tablo 1. Deney gruplarında serum NO, GSH ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	Ort	F	p	
NO	I.	7	4,5194±,749 ^a	4,57 ^a	27,035	<0.001
	II.	7	5,675±,603 ^b	10,57 ^b		
	III.	7	7,3195±,782	17,86 ^c		
GSH	I.	5	149,466±30,733 ^a	13,21 ^a	19,686	<0.001
	II.	5	89,135±7,528 ^b	4,00 ^b		
	III.	5	171,007±30,334 ^c	15,79 ^c		
MDA	I.	5	2,574±,872 ^a	6,86 ^a	11,439	<0.001
	II.	5	3,487±,284 ^b	18,00 ^b		
	III.	5	2,698±,362 ^c	8,14 ^c		

^{a,b,c} aynı sütunda değerler arasındaki anlamlı bir farkı göstermektedir.

Çalışmamızda, yöresel olarak yasal izinle haşhaş yetiştiriciliği yapılan bölgelerde serbest şekilde tohum ve yağının yanı sıra, bitki olarak tüketilen haşhaşın antioksidan belirteçlerine etkileri araştırılmıştır.

Hücrede fizyolojik şartlarda gerçekleşen normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda, enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluşur. Bazen bu serbest radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızmakta ve serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır.^{14,15} Oluşan serbest radikaller, aralarında ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, amfizem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunurlar.^{16,17} Modern tıp bir yandan hastalıkların tedavisinde yeni seçenekler araştırırken bir yandan da sağlıklı bir yaşam sürdürme ve hastalıkları önleme alanında yoğun çalışmalar yapmaktadır.¹⁸ Bundan dolayı serbest radikal oluşumunun ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi çeşitli hastalıklara yakalanma riskini azaltmak üzere antioksidan uygulanması ilaç kullanımı açısından önemli olmaktadır.^{18,19} Sacheck ve ark. özellikle suda çözünür antioksidanların tercih edildiğini rapor etmişlerdir.²⁰

Haşhaş bitkisinin günlük tüketilmesi açısından etkilerini araştırdığımız çalışmamızda, serbest radikalleri artırdığı görülmüştür. Tam olgunlaşmamış olsa bile içeriğinin insanların genel sağlığı açısından çok yararlı olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda NO seviyesi kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yükselmişti. NO sentezi bazı hücrelerde bir reseptöre bir stimülatörün bağlanmasına veya nöronlarda bir sinir uyarısına yanıt olarak meydana gelir. NO muskarinik veya histamin reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu L-arjinin ve oksijenden, nitrik oksit sentaz etkisiyle sentezlenir.²¹ NO hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldır. Beyin iskemisi sonrası oksidan oluşumu göstergesi olarak ölçülmüştür.²² Haşhaş yağının kullanıldığı bir çalışmada da aynı şekilde NO düzeyleri kontrole göre yüksek bulunmuştur.²² Bu sonuçlar bize haşhaş bitkisinin ve yağının tüketiminde dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Besin olarak tükettiğimiz bazı yiyecekler veya hücredeki moleküller antioksidanlar, hücre içi ortamı redükte (indirgenmiş) halde tutma ve dokuları oksidatif hasardan koruma ile ilgili bir çok fonksiyon görür.²³ Glutasyon radikal kaynaklı hasara karşı koyarken antioksidan enzimlere substrat olarak görev yapar ve bir radikal tutucusu (scavenger) gibi davranır.²⁴ Yağ oksidasyonunu önlemek için antioksidanlar kullanılması popüler ve yaygın bir uygulamadır.²⁵ Kenan ve ark. E vitamini

antioksidan etkisi nedeniyle serum GSH seviyesinin arttığını gözlemlemişlerdir.²⁶ Goldfarb çalışmasında glutatyonun katalizlenmesi aşamasında önemli rol oynayan selenyumun da antioksidan kullanımının önemli olduğunu bildirmiştir.²⁷ Bizim GSH sonuçları da kontrol grubuna oranla yüksek bulundu, fakat haşhaşın antioksidan bir etkisinin olabileceğini belirtmek için daha uzun süreli çalışmalar gerekli olduğu kanısındayız.

Radikaller membranlara saldırdığı- da, reaksiyon, başlangıç, ilerleme ve sonlanma aşamalarından geçerek ilerler.²⁴ MDA direkt olarak membran yapısına ürettiği reaktif aldehyitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur.

MDA kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksidasyon seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.^{28,29} Çalışmamızda MDA seviyesi kontrol grubuna oranla çok az yükselmiştir. Haşhaş yağının da besin olarak tüketilmesi MDA düzeyini çok az etkilemiştir. Antioksidan kullanımının etkileri araştırmacılar tarafından farklı şekillerde rapor edilmiştir. Bunun sebebini, Bloomer ve ark antioksidanların farklılıklarına, uygulanma yöntemine, süresine, türü, ve dozajına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.³⁰

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonunda GSH haşhaş bitkisi tüketen grupta, kontrol grubuna oranla yüksek çıkarken, hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikal NO seviyesinde kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yükselmiştir. MDA seviyesi de kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Haşhaş bitkisi, ülkemizde bazı yörelerde yetiştirilmesinin

yanısına çiğ olarak tüketilmesi nedeniyle etkileri açısından araştırılması gereklidir.

Sonuçlarımızın literatürle paralellik gösterdiği çalışmamız da, daha iyi sonuçlar elde edilebilmesi açısından daha uzun süreli bir çalışma ile haşhaş bitkisinin çiğ olarak tüketilmesinin olumlu ve olumsuz etkilerinin araştırılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Baydar, H. Turgut, İ. (1999). "Yağlı Tohumlu Bitkilerde Yağ Asitleri Kompozisyonunun Bazı Morfolojik ve Fizyolojik özelliklere ve Ekolojik Bölgelere Göre Değişimi". Tr. J. of Agriculture and Forestry, 23(Ek Sayı)1: 81-86.
2. Kalay, YN. Sariyar, G. (1989). "Alkaloids from Turkish Papaver rhoeas". Planta Med. 55(5): 488.
3. Özcan, MM. Atalay, Ç. (2006). "Determination of seed and oil properties of some poppy (Papaver somniferum L.) varieties". Grasas Yaceites. 57(2): 169-174.
4. Yazıcıoğlu, T. Karaali, A. (1983). "Türk Bitkisel Yağların Yağ asitleri bileşimi". TÜBİTAK, Marmara ve Bilimsel ve Endüstriyel Araştırma Enstitüsü Yayınları. 102.
5. Lo, DST. Chua, TH.(1992). "Poppy seeds: implication of consumption". Med. Sci. Law. 32: 296-302.
6. Hayes, LW. Krasselt, WG. Mueggler, PA. (1987). "Concentrations of morphine and codeine in serum and urine after ingestion of poppy seeds". Clin Chem. 33(6): 806-8.
7. Jankovic, K. Ulbrich, P. Fuknova, M. (2009). "Effect of poppy seed consumption on the positive results of opiates screening in biological samples". Legal Medicine. 11: 416-418.
8. Rohrig, TP. Moore, C. (2003). "The determination of morphine in urine and oral fluid following ingestion of poppy seeds". J. Anal. Toxicol. 27: 449-452.
9. Manfred, RM. Hammer, K. Engel, O. (2004). Poppy seed consumption and toxicological analysis of blood and urine samples. Forensic Science International. 143: 183-186.
10. Thevis, M. Opfermann, G. Schünzer, W. (2003). "Urinary Concentrations of Morphine and Codeine After Consumption of Poppy Seeds". Journal of Analytical Toxicology, 27: 53-56.
11. Öztaşan, N. Bülbül, A. Eryavuz, A. Avcı, G. Küçükkurt, İ. (2008). "Effect of Yucca Schidigera Extract On Blood Pressure, Antioxidant Activity and Some Blood Parameters in the L-NAME- Induced Hypertensive Rats". Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 55: 149-153.
12. Miranda, KM. Espey, MG. Wink, DA. (2001). "A rapid simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite". Nitric Oxide. 5(1): 62-71.
13. Kurtel, H. Granger, DN. Tso, P. Grisham, MB. (1992). "Vulnerability of intestinal fluid oxidant stress". Am. J. Physiol. 263(4): 573-578.
14. Chan, PH. (2001). "Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain". J Cereb Blood Flow Metab. 21(1): 2-14.
15. Groussard, CF. Rannou-Bekono, G. Machefer, F. et al. (2003). "Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise". Eur. J. Appl. Physiol. 89: 14-20.

16. Chan, PH. (1996). "Role of oxidants in ischemic brain damage". *Stroke*. 27(6): 1124-1129.
17. Kahles, T. Luedike, P. Endres, M. Galla, HJ. Steinmetz, H. Busse, R. Neumann-Haefelin, T. Brandes, RP. (2007). "NADPH oxidase plays a central role in blood-brain barrier damage in experimental stroke". *Stroke*. 38: 3000-3006.
18. Shahidi, F. (2000). "Antioxidants in food and food antioxidants". *Nahrung*, 44(3): 158-163.
19. Moyad, MA. (2005). "An introduction to dietary/supplemental omega-3 fatty acids for general health and prevention. Part I Urologic Oncology". *Seminars and Original Investigations*. 23: 23-35.
20. Satchek, JM. Milbury, JG. Cannon, R. et al. (2000). "Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men". *Free Radic. Biol. Med.* 34: 1575-1588.
21. Poladia, DP. Bauer, JA. (2003). "Early cell-specific changes in nitric oxide synthases, reactive nitrogen species formation, and ubiquitinylation during diabetes-related bladder remodeling Diabetes". *Metab Res Rev*. 19(4): 313-9.
22. Demirkan, AC. Oztasan, N. Oguzhan, EO. Cil, N. Coskun, S. (2012). "Poppy seed oil protection of the hippocampus after cerebral ischemia and re-perfusion in rats". *Biotechnic & Histochemistry*. Online. 1-7.
23. Meister, A. Anderson, ME. (1993). "Glutathion". *Annual Review of Biochemistry*. 52: 711-760.
24. Jenkins, RR. Goldfarb, A. (1993). "Introduction: oxidant stress, aging, and exercise". *Med Sci Sports Exerc*. 25(2): 210-2.
25. Liu, TT. Yang, TS. (2008). "Effects of Water-Soluble Natural Antioxidants on Photosensitized Oxidation of Conjugated Linoleic Acid in an Oil-in-Water Emulsion System". *Journal of Food Science*. 73(4): 256-261.
26. Gumustekin, K. Altinkaynak, K. Timur, H. et al. (2003). "Vitamin E but not Hippophea rhamnoides L. prevented nicotine-induced oxidative stress in rat brain". *Hum Exp Toxicol*. 22(8): 425-31.
27. Goldfarb, AH. (1999). "Nutritional antioxidants as therapeutic and preventive modalities in exercise-induced muscle damage". *Can. J. Appl. Physiol*. 24: 249-266.
28. Steinberg, D. Lewis, A. (1997). "Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis". *Circulation*. 95: 1062-71.
29. Karadeniz, G. Acikgo, S. Tekin, IO. ve ark. (2008). "Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis". *Clinics*. 63: 4.
30. Bloomer, RJ. AH. Goldfarb, M. Mckenzie, T. You, L. (2007). "Effects of antioxidant therapy in females exposed to eccentric exercise". *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 4(9): 1-10.