

DERLEME

REVIEW

Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi

Buket AYDEMİR, Ebru KARADAĞ SARI*

Kocatepe Vet J (2009) 2 (2): 56-60

Anahtar Kelimeler

Antioksidanlar
Büyüme Faktörleri
Serbest Radikaller

Key Words

Antioxidants
Free radicals
Growth factors

Kafkas Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı Paşaçayırı
KARS

* Corresponding author

Tel: 04742426800/1340
Email: ekaradag84@hotmail.com

Ö Z E T

Serbest radikaller, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküller olarak adlandırılmaktadır. Bu radikaller kararsız bir yapıya sahip oldukları için organizmadaki diğer kararlı moleküllerin yapılarını bozarlar ve bu moleküllerin kararsız hale geçmesine neden olurlar. Antioksidanlar ise, serbest radikallere uygun elektronlar sağlayarak kararlı hale geçmelerini sağlayan moleküllerdir. Antioksidanların büyüme faktörleri ile ilişkisinin varlığı yapılan çeşitli çalışmalarla saptanmıştır. Bu derlemede, serbest radikaller, bu radikallerin yapıları, organizmadaki zararları ve bu zararları ortadan kaldıran antioksidan savunma sistemi, bu savunma sisteminde yer alan alt gruplar ve antioksidanların büyüme faktörleri ile ilişkisi konu edilmiştir.



Antioxidants and Its Relations to Growth Factors

S U M M A R Y

Free radicals have been named as atom or molecule including unmapped electron. Because of these radicals have fluxional structure, they break down other stable molecules in organism and make them fluxional. Antioxidants are molecules that become stable free radicales as provide suitable electrons. It was demonstrated relationship between antioxidants and growth factors by a lot of studies. In this review, free radicals, structure of these radicals, their detrimental effects in organism and antioxidant defense system which removes these detrimental effects of the defense system, subgroups and relation of antioxidants and growth factors was explained.

GİRİŞ

Kuantum kimyasına göre ancak iki elektron bir bağın yapısına girebilir ve oluşan elektron çiftleri oldukça kararlıdır. İnsan vücudunun neredeyse tüm elektronları, elektron çifti halinde bulunur. Bir bağ koptuğunda elektronlar ya birlikte kalır (ikiside bir atoma katılır) ya da ayrılırlar (biri bir atoma diğeri bir başka atoma). Eğer birlikte kalırlarsa oluşan atom bir iyon olur. Eğer ayrılırlarsa da serbest radikaller oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp fonksiyonlarına engel olurlar. Sonuçta, serbest radikal kendine bir çift elektron alarak elektron çifti haline geçer, diğer elektron serbest radikale dönüşür.¹ Serbest radikaller, oksidatif reaksiyonlar sonucu, lipid, protein ve nükleik asitler gibi vücutta bulunan bileşiklere zarar vermekte ve bir çok biyolojik sorunlara neden olmaktadır.²

Antioksidanlar ise serbest radikaller için kolay bir elektron hedefi oluşturarak serbest radikallere uygun elektronun bağlanmasını sağlayarak stabil yapı oluşumunu sağlar.¹ Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarının yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Fakat çeşitli nedenlerle savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla radikal meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır.³ Metabolizmada kullanılan oksijen çeşitli etmenlerin etkisiyle aktif oksijen formları oluşumuna katılmaktadır. Oluşan aktif oksijen formları, protein, karbonhidrat ve lipidlerde yapısal bozukluklara neden olmaktadır.⁴ Oksidatif hasar meydana geldikten sonra telafi edilmezse zamanla artar ve ateroskleroz, diyabet, alzheimer, koroner kalp hastalıkları ve kanser gibi bir çok hastalığın oluşmasına neden olur.^{2,3,5}

Büyüme faktörleri, ağırlıkları 4000-60000 dalton arasında değişen, çok az miktarları bile hücrel aktiviteyi etkileyebilen proteinlerdir.⁶ Büyüme faktörleri, çeşitli hücre tiplerinde büyüme ve çoğalmayı sağlayan maddelerdir. Başta, epidermal büyüme faktörü (EGF), mezodermal büyüme faktörü (MGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-KUF), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-KUF) gibi çok sayıda büyüme faktörü izole edilmiştir.⁷ Antioksidanlarla yapılan çalışmalar sonucunda, antioksidanların, büyüme faktörleriyle ortak fonksiyona sahip olabileceği ve aynı zamanda büyüme faktörleri üzerine etkileri olduğu açıklanmıştır.⁸

ANTIOKSIDANLAR

Organizma serbest radikallere ve bunların neden olduğu zararlara karşı bir savunma sistemine sahiptir. Serbest radikalleri ve bunların meydana getirdiği za-

rarları önleyen maddeler antioksidanlar olarak adlandırılırlar.^{3,9}

ANTIOKSIDAN KAYNAKLARI

Antioksidanlar, endojen ve eksojen kaynaklı olabilirler.³

Endojen kaynaklı antioksidanlar: Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar.³

Enzimatik antioksidanlar

Çizelge 1. Başlıca enzimatik endojen antioksidanlar^{3,10-12}

Table 1. Main enzymatic endogenous antioxidants^{3,10-12}

Antioksidan	Reaksiyonu
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Süperoksit serbest radikalının ($O_2^{\cdot -}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) radikallerinin moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. ($2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$)
Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimdir. $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$
Glutasyon Redüktaz	GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan Okside Glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş Glutayona (GSH) dönüşümünü kataliz eder.
Glutasyon S-Transferaz (GST)	Lipid peroksitlere karşı GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.
Katalaz	Hidrojen peroksidi (H_2O_2) ve hidroksil (OH) radikallerinin oluşumunu önlemek için bunları suya ve oksijene parçalar.
Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz	Solunumun zincirinin son enzimi olup, Süperoksidi ($O_2^{\cdot -}$) detoksifiye eder.

Enzimatik olmayan antioksidanlar

Çizelge 2. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar^{3,10}

Table 2. Non-enzymatic antioxidants^{3,10}

Antioksidan	Reaksiyonu
Melatonin	Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine hatta hücrelerine kadar ulaşarak geniş bir dağılım gösteren melatonin, hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Seruloplazmin	Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu önler
Laktoferrin	Düşük pH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar.
Glutasyon (GSH)	Karaciğerde sentezlenen bir tripeptittir. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrositleri, lökositleri, göz lensini oksidatif hasara karşı korur.
Sistein	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleride toplar.
Glikoz	Hidroksil radikali gidericisidir.
Albumin	HOCl radikali toplar. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.

Eksojen kaynaklı antioksidanlar: Eksojen antioksidanlar; vitaminler ve ilaç antioksidanları olarak sınıflandırılır.³

Vitamin antioksidanlar

Çizelge 3. Vitamin eksojen antioksidanlar⁹
Table 3. Vitamin exogen anti oxidants

Antioksidan	Reaksiyonu
Vitamin E (α-tokoferol)	Süperoksit, hidroksil radikallerini indirger. Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
B-karoten	Serbest radikal türlerini toplar.
Vitamin C (askorbik asit)	Hidroksil radikal gidericidir ve tokoferolu indirger. Kollagen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir.
Koenzim Q (ubikinon)	Mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan ve bütün canlılarda çeşitli oranlarda bulunan vitamin benzeri bir antioksidandır. B3 vitamini ile DNA onarımında rol almaktadır. Vücut tarafından sentezlendiği gibi dışarıdan besinlerle de alınabilir.

İlaç olarak kullanılan antioksidanlar

Çizelge 4. İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar.^{3,13}
Table 4. Exogen anti oxidants used as drug

Antioksidan	Reaksiyonu
Allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder.
Adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuarlar	NADPH oksidaz inhibitörüdürler.
Trolox-C	Vitamin E analogu olarak görev yapar.
Ebselen, asetilsistein	Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) artırır.
Mannitol	Hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterirler.
Desferoksamin	Serbest ferri demiri (Fe ³⁺) bağlar.
Demir şelatörleri	Hücre içine girerek serbest demiri bağlayarak, fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.

DOĞAL ANTIOKSIDAN KAYNAKLARI

Bazı bitkiler iyi bir doğal antioksidan kaynağıdır. Meyvelerde bulunan antioksidan bileşiklerle yapılan çalışmalarda, çilekçiller, kirazçiller, turuncçiller, kivi, kuru erik ve zeytinde önemli miktarda antioksidanların bulunduğu bildirilmiştir.¹⁴ Limon ve portakal, yüksek miktarda C vitamini konsantrasyonuna sahiptirler ve bu özelliklerinden dolayı iyi bir antioksidan kapasiteye sahiptirler.¹⁵ Sebzelelerin büyük bir bölümünde özellikle kakao fasülyesi, patates, domates, ıspanak, Phaseolus vulgaris gibi acıbakla tohumu, karabuğday, ayçiçeği veya kırmızıbiber gibi sebzelerde ve mısır koçanında antioksidan potansiyel analiz edilmiştir¹⁴.

Özellikle Amerika ve Avrupa'da en çok tüketilen sebzeler arasında olan brokoli vitaminler (A, E, C) ve Flaavonoidlerce ve antioksidan özellik kazanmasını sağlayan quercetin ve kaempferol içermesinden dolayı hem bağışıklığı artırıcı hem de antioksidan özellik taşımaktadır. Lifli bir yapıya sahip olan brokoli barsaklardan ağır metallerin dışarı atılmasını sağlar. Bu özelliğinin yanında birçok faydası olan brokoli özellikle prostat ve meme kanseri önleyici güce sahiptir.¹⁶

Karotenler yağda çözülebilen bitkisel pigmentlerin son derece renkli (kırmızı, turuncu,sarı) bir grubudur. İnsan vücudunda önemli rol oynayan karotenler vücutta A vitaminine dönüştürülür ve antioksidan etki gösterirler. Bunlar “provitamin A” olarak adlandırılır. Bu karoten grubuna lutein, likopen, zeaxanthin örnek verilebilir.¹⁷ Anavatani Meksika ve Peru olan ve tek yıllık bir bitki olan domates, içeriğindeki likopenden dolayı doğal antioksidan olarak kabul edilmektedir. Likopen, bazı sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan karoten ailesine ait bir pigmenttir. İnsan vücudu likopen üretmez ve bu maddeyi dışarıdan alması gerekir. Karotenler ve prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, likopen olarak adlandırılan bir karotenin bu kanser riskine karşı koruyucu özelliği olduğu açıklanmıştır. Günlük beslenmesinde yüksek miktarda (6,5 mg/gün veya daha yüksek) likopen alan erkeklerde daha az likopen alanlara göre prostat kanseri riskinin %21 azaldığı gösterilmiştir.¹⁸

Ratların karaciğer ve testis dokusundaki antioksidan aktivite üzerine nar suyunun etkisinin olup olmadığıyla ilgili yapılan çalışmada, nar suyu verilen ratların karaciğer ve testis dokularında lipid peroksidasyonu azalırken glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalazın (CAT) arttığı gözlenmiştir.¹⁹

Yeşil çay, polifenol bileşenleri camellia sinensis yapraklarının oksidasyona uğratılmadan dehidratasyonundan elde edilmektedir.²⁰ Çayın çok güçlü antioksidan etkisinin yapısındaki flavonoidler olduğu ve bu flavonoidlerin hücreleri serbest radikallerin yarattığı hasardan koruduğu gösterilmiştir.²¹

Antioksidanların etki mekanizmaları

- 1. Toplayıcı etki;** Serbest oksijen radikallerini tutarak veya daha zayıf moleküllere dönüştürerek etki gösterirler. Antioksidan enzimler bu şekilde işlev görürler.
- 2. Bastırıcı etki;** Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen ekleyerek aktivitelelerini azaltarak veya inaktif hale dönüştürerek etki gösterirler. Vitaminler ve flavanoidler bu özellikteki antioksidanlardır.
- 3. Zincir kırıcı etki;** Serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırıcı etki gösterirler. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- 4. Onarıcı etki;** Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı onarıcı etkiye sahiptirler.
- 5. Hücresel kinaz kayıplarını önleme;** Oksidasyon reaksiyonlarını durdururlar.
- 6. Enzimatik etki;** SOD gibi antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttırarak etkilerini gösterirler.³

ANTIOKSIDANLARIN BÜYÜME FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

Takechi ve arkadaşlarının FGF-2 (Fibroblast Growth Factor) ve melatoninin implant kemik iyileşmesi üzerinde etkili olup olmadıklarını saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada melatonin ve FGF-2'nin kemik iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerin olduğu ve osteogenezisi arttırdığı gözlenmiştir.⁷

Antioksidanların büyüme faktörleri üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yetişkin Swiss albino cinsi farelere 30 gün süreyle 1 mg melatonin enjekte edilmiş ve NGF (Nerve Growth Factor) miktarının ve glandula submandibularis ağırlığının arttığı görülmüştür. Melatonin uygulanmayan grupta ise immunohistokimyasal olarak değerlendirilen bu sonuçlar görülemezdir.²²

J. Öner ve arkadaşlarının, kısırlaştırılmış ratlarda kas artrofi oranını artışı önlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, melatonin ve testosteron uygulanan kısırlaştırılmış ratlarda, IGF-I (Insulin Like Growth Factor) sekresyonunun arttığı ve kas artrofisini önlediği görülmüştür. Melatonin ve testosteron uygulanmayan grupta ise kas dejenerasyonlarına bağlı olarak modifikasyonlar görülmüştür.²³

Karaciğerde siroza neden olan serbest oksijen radikallerinden biri olan hidroksil radikali (OH), hem hücrelerin membranlarında lipid peroksidasyonuna hem de DNA zararlarına neden olmaktadır. IGF-1'in bu serbest radikalin zararlı etkilerine karşı tedavi edici etkisinin olduğu ve bir antioksidan gibi etki ettiği bildirilmiştir.²⁴ Diğer bir çalışmada ise, etanol uygulanan ratlarda, mide mukozasında etanole bağlı yaralar üzerine EGF'nin (Epidermal Growth Factor) koruyucu etkisi incelenmiş; mide dokusunda melondialdehit (MDA), protein sülfürid grupları (SH) ve protein karbonil değerleri ölçülmüştür. Etanol+EGF uygulanan grupta, ülser indeksleri, histamin, MDA ve protein karbonil değerlerinin azaldığı görülmüştür. Bu değerler EGF uygulanmayan hayvanların değerleriyle karşılaştırıldığında, EGF'nin mide ile ilgili mukoza yaralanmaları üzerine koruyucu etkisinin olduğu hatta antioksidan gibi davrandığı bildirilmiştir.²⁵

Diyabetik vasküler komplikasyonların şekillenmesinde serbest oksijen radikalleri etkili olabilir. Yüksek glikozun serbest oksijen radikallerini arttırdığı yapılan çalışmalarla görülmüştür. Podositlerden salınan radikaller çeşitli glomerular hastalıkların şekillenmesine neden olmaktadır. Podosit kültüründe, yüksek glikozda, intraselüler radikallerin kontrol gruplarına göre yüksek değerde olduğu görülmüştür. Yüksek glikoz artışında, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve protein ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu durum çeşitli antioksidanlar tarafından tedavi edilebilmektedir.²⁶ Domatesin yapısında bulunan ve antioksidan özellik gösteren provitamin A karotenoid içeren

likopenin, normal prostat dokusunda hücre çoğalmasını teşvik ettiği ve IGF-I sekresyonunu arttırdığı görülürken, tümörlü prostat dokusunda, IGF-I ve IL-6 gibi lokal androjenlerin çoğalmayı ve büyümeyi arttırıcı etkileri üzerine inhibe edici etki gösterdiği saptanmıştır.²⁷ Akciğer kanserli hücrelerde yapılmış olan çalışmalar sonucunda, melatoninin, bir büyüme faktörü olan TGF'nin (Transforming Growth factor) sekresyonunu inhibe ederek çoğalmayı durdurduğu gözlenmiştir.²⁸ Benzer özellikteki başka bir çalışmada, melatoninin, insan akciğer MCH-7 hücrelerinde büyüme faktör aktivitesini düzenlediği görülmüştür. In vitro çalışmada melatoninin, EGF'nin sekresyonunu azaltarak çoğalmayı durdurduğu görülmüştür. Burada, büyüme inhibitör faktörlerinin sekresyonunu arttırarak ve büyümeyi arttırıcı faktörlerin etkisini azaltarak yaptığı düşünülmektedir.²⁹

Periferel sinir sisteminde yapılan çalışmada, periferel sinirlerde hasarlar meydana getirilmiş ve EGF, TGF- β ve melatonin ayrı ayrı uygulanan gruplarda yapılan değerlendirmeler sonucu, kollagen üretimini arttırdığı bilinen EGF, TGF- β gibi melatonin uygulanan grupta da aynı etki görüldüğü ve kontrol grubuna göre bu gruplarda iyileşmenin daha hızlı olduğu görülmüştür.³⁰

SONUÇ

Sonuç olarak serbest radikallerin zararlarına karşı savunma sistemi oluşturan antioksidanlar, gerek metabolizma işleyişi sırasında gerekse dışarıdan alınan ve antioksidan özellik gösteren gıdalarla bu radikallerin meydana getirdiği zararların oluşumunu engelleyen moleküllerdir. *Antioksidanların büyüme faktörleri gibi davrandığı ve bazı durumlarda büyüme faktörleri üzerine etki ederek proliferasyonu sağladığı, tümör oluşumu gibi patolojik durumlarda ise büyüme faktörü inhibitörlerinin sekresyonunu uyararak büyüme faktörlerinin etkisini ortadan kaldırdığı görülmüştür* ■■■

KAYNAKLAR

1. Serbest radikaller. http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller Erişim: 10 Haziran 2009
2. **Halliwell B, Gutteridge JM** (1986) Oxygen Free Radicals and Iron in Relation to Biology and Medicine. Some Problems and Concepts. *Arch Biochem Biophys*, 246: 501-514.
3. **Akkuş İ** (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimosa Yayınları*, Konya.
4. **Öneç SS, Zümrüt A** (2005) Aromatik Bitkilerin Hayvansal Ürünlerde Antioksidan Etkileri. *Hay Üret*, 46 (1): 50-55.
5. **Kim JV, No JK, Ikeno Y** (2002) Age-Related Changes in Redox Status of Rat Serum. *Arch Gerontol Geriatr*, 34: 9-17.
6. Yara iyileşmesi. http://www.dermaneturk.com/yara_online/buyume_factor.doc, Erişim: 10 Haziran 2009.
7. **Sorrentino V** (1989) Growth Factors, Growth Inhibitors and Cell Cycle Control. *Antican Res*, 9:1925-36.
8. **Takechi M, Tatehara S, Satomura K, ve ark** (2008) Effect of FGF-2 and Melatonin on Implant Bone Healing: a Hystometric Study. *Mater. Sci. Med*, 19(8):2949-52.
9. **Aslan R, Dündar Y** (1999) Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. *İnsizyon Cer. Tıp Bil. Der*, 2(2):134-42.
10. **Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F** (1995) Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Hücrel Antioksidan Savunma. *Sağl. Bil. Der*, 2:137-42.
11. **Halliwell B, Auroma OI** (1991) DNA Damage By Oxygen-Derived Species Its Mechanism and Measurement in Mammalian Systems. *FEBS Letters*, 281:9-19.
12. **Madi BC, Sandal J, Bannett R** (1999) Effects of Female Relative in Labor. *Birth*, 26:9-10.
13. **Aslan, R** (1999) Homostatik Mekanizmanın Korunması ve Sağaltımında Antioksidanlar. *İlaç Ted. Der*, 8(12):475-80.
14. **Moure A, Cruz JM, Franco D** (2001) Antioxidants From Residual Sources. *Food Chem*, 72 :145-171.
15. **Zulueta A, Esteu MJ, Frasquet I** (2007) Vitamin C, Vitamin A, Phenolic Compounds and Total Antioxidant Capacity of New Fruit Juice and Skin Milk Mixture Beverages Marketed in Spain. *Food Chem*,103:1365-1374.
16. Bitkisel Sağlık Rehberi. <http://www.saracoğlu.at/bolum.php=bitki> Erişim: 10 Haziran 2009.
17. **Krnisky NI** (1998) The Antioxidant and Biological Properties of the Carotenoids. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 854: 443-47.
18. **Giovannuci E, Asherio A, Rimm EB** (1995) Intake of Carotenoids and Retinol in Relation to Risk of Prostate Cancer. *J. Natl. Can. Inst*, 87:1767-76.
19. **Yüce A, Aksakal M** (2007) Ratların Karaciğer ve Testis Dokusundaki Antioksidan Aktivite Üzerine Nar Suyunun Etkisi. *Fırat Üniv. Vet. Fak. Der*, 21:253-256
20. **Halsam E** (2003) Thoughts on Thearubigins. *Phytochem* 64:61-73.
21. **Vinson JA, Dabbagh YA, Serry MM** (1995) Plant Flavonoids, Especially Tea Flavonoids are Powerful Antioxidants Using an In Vitro Oxidation Model for Heart Disease. *J. Agricul. Food Chem*, 43:2-2800.
22. **Pongsa-Asawapaiboon A, Asavanritikrai P, Withyachumnarnkul B, Sumridthong A** (1998) Melatonin Increases Nerve Growth Factor in Mouse Submandibular Gland. *J. Pineal Res*, 24:73-77.
23. **Oner J, Oner H, Sahin Z** (2008) Melatonin is as Effective as testosterone in the Prevention of Serves Muscle Atrophy Induced by Castration in Rats. *Anat. Rec*, 291:(4):448-55.
24. **Garcia -Fernandez M, Castilla- Cartazar I, Diaz- Sanchez M** (2005) Antioxidant Effects of Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) in Rats with Advanced Liver Cirrhosis. *BMC Gast. Entr*, 5:5-7.
25. **Erkasap S, Erkasap N, Aral E, ve ark** (2005) Mast Cell Stabilizator and Antioxidant Effects of Epidermal Growth Factor on Gastric Mucosal Injury Induced by Ethanol in Rats. *Chine. Journl. Phy*, 48:1-6.
26. **Lee EY, Chung CH, Kim JH, ve ark** (2006) Antioxidants Ameliorate the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Mediated Protein Kinase C in Diabetic Podocytes. *OXF. Journ. Med*, 21(6):1496-1503.
27. **Siler U, Herzog A, Spitzer V, ve ark** (2005) Lycopene Effects on Rat Normal Prostate and Prostate Tumor Tissue. *Amer. soci. form. Sci*, 135:2050-2052.
28. **Molis TM, Spriggs LL, Jupiter Y, Hill SM** (1995) Melatonin Modulation of Estrogen-Regulated Proteins, Growth Factor and Protooncogenes in Human Breast Cancer. *J. Pineal Res*, 18:93-103.
29. **Cos S, Blask DE** (1994) Melatonin Modulates Growth Factor Activity in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *J. Pine. Re.*, 17:25-32.
30. **Turgut M Öktem G, Uysal A, Yurtseven ME** (2006) Immunohistochemical Profile of Transforming Growth Factor-β1 and Pinealectomy and Exogenous Melatonin Administration in Rats. *J. Clin. Neurosci*, 753-758.