

DERLEME

Sarmısağın ve Tiol İçeren Bazı Bileşiklerin Antioksidatif Etkileri

Antioxidative Effects of Garlic and Some Thiol-Containing Compounds

Gülizar ATMACA

Tiol terimi sülfür içeren bileşikler ifade eder. Tiol içeren bileşikler tüm vücut hücrelerinde bulunur ve yaşamsaldır. Tiol içeren antioksidan bileşiklerden bazıları, sistein, metionin, taurin, glutatyon, lipoik asit, merkaptopropionilglisin, N-asetilsistein ve sarmısak yağının üç temel organosülfid bileşiği olan dialilsülfid, dialildisülfid ve dialiltrisülfididir. Yapı-işlev ilişkisinin karşılaştırılmasında, tiol içeren antioksidan bileşikler arasında, dihidrolipoik asit en etkili olanıdır. Dihidrolipoik asit iki sülfidril içerir ve lipoik asit oluşumunda daha fazla oksidasyon reaksiyonuna uğrayabilir. Tiol içeren bileşiklerin indirgenmiş formları daha iyi antioksidan etki gösterirler; sülfür atomlarının sayısı glutatyonla ilgili antioksidan enzimlerin aktivitelerini kısmen etkiler. Bu yazıda, sarmısağın ve tiol içeren bazı bileşiklerin antioksidan ve antioksidatif etkileri gözden geçirildi.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan/terapötik kullanım; sistein; disülfid; serbest radikal temizleyicileri; sarmısak/kimya; glutatyon; lipid peroksidasyonu; beslenme; oksidasyon-redüksiyon; oksidatif stres; sülfidril bileşikleri/terapötik kullanım; sülfür.

The term thiol refers to compounds containing sulfur. Thiol-containing compounds are found in all body cells and are indispensable for life. Some of these include cysteine, methionine, taurine, glutathione, lipoic acid, mercaptopropionylglycine, N-acetylcysteine, and the three major organosulfur compounds of garlic oil, namely, diallylsulfide, diallyldisulfide, and diallyltrisulfide. With respect to structure-function relationship, dihydrolipoic acid is the most effective antioxidant. Dihydrolipoic acid has two sulfhydryl groups and it can undergo further oxidation reaction forming lipoic acid. The more highly reduced form a thiol-containing compound has, the more stronger antioxidative activity it exerts. The number of sulfur atoms determines, at least in part, the modulatory activity on the glutathione-related antioxidant enzymes. In this article, antioxidant and antioxidative effects of garlic and some thiol-containing compounds are reviewed.

Key Words: Antioxidants/therapeutic use; cysteine; disulfides; free radical scavengers; garlic/chemistry; glutathione; lipid peroxidation; nutrition; oxidation-reduction; oxidative stress; sulfhydryl compounds/therapeutic use; sulfur.

Sarmısak antioksidan, bakterisidal, antifungal, antitrombotik, antikarsinogenik, hipolipidemik ve diğer birçok etkiye sahiptir.^[1,2] Özellikle son 10-15 yıldır sarmısağın antioksidan, antikanserojen özelliklerinin yanı sıra yaşlanmaya bağlı hastalıkları önleyici etkisi üzerinde durulmaktadır.^[1,3]

Tiol terimi sülfür içeren bileşikler ifade eder. Sülfür, aminoasit, protein, enzim, vitamin ve diğer biyomoleküllerin biyolojik yapıtaşları için gerekli olan önemli bir inorganik elementtir.^[4] İnsan ve tek-mideli (monogastrik) hayvanların aksine, bitkiler inorganik sülfürü kullanabilir, metionin ve sistein gibi tiol (sülfür) içeren ami-

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı (Atmaca, Yrd. Doç. Dr.).

İletişim adresi: Dr. Gülizar Atmaca. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 76 41 / 1423 Faks: 0284 - 235 76 52 e-posta: gulatmaca@mynet.com

noasitleri sentezleyebilir. Sistein, metionin, taurin, glutatyon (GSH), lipoik asit (LA), N-asetil-sistein (NAC), merkaptopropionilglisin (MPG) ve sarmısak yağında bulunan dialilsülfid (DAS), dialildisülfid (DADS) ve dialiltrisülfid (DATS) gibi tiol içeren bileşikler çeşitli oksidantları indirgeyerek ve temizleyerek biyolojik sistemleri oksidatif strese karşı korurlar.^[2,5-7] Bu yazıda tiol içeren bileşiklerin genel antioksidatif aktiviteleri ve bu olayda yer alan yapı-işlev ilişkisi gözden geçirildi.

SARMISAK

Sarmısağın ortalama %65'i sudur, kalanı ise fruktoz içeren karbonhidrat, sülfür bileşikleri, protein, serbest aminoasitler, vitamin ve mineraller gibi birçok değişik maddeden oluşur. Ayrıca alliinaz ve katalaz enzimleri, B kompleks, A ve C vitaminlerini içerir.^[1]

Sarmısağın terapötik olarak aktif sülfür komponenti alliin'dir.^[1] Sarmısak ezildiğinde, kesildiğinde veya çiğnendiğinde alliin alliinaz enzimiyle tiyosülfat allisin'e dönüşür. Allisin hızla çeşitli organosülfür bileşiklerine ayrışır. Sarmısaktaki aktif komponentler, organosülfür bileşikleri olan DAS, DADS, DATS'dır.^[2,8,9] Bu bileşiklerin antikanserijen, antiproliferatif, antioksidan etkilerinin tedavi edici gücü birbirinden oldukça farklıdır.^[8,9]

Sarmısak preparatları farklı biyoaktif komponentler içerir ve bazı preparatlar antioksidan, bazıları oksidan etkiye sahiptir. Ayrıca, kuru sarmısak ekstralarının antioksidan aktivitesinden S-alil-L-sistein, alil-merkapt-L-sistein ve N:(alfa)-fruktosil arginin gibi organosülfür bileşikleri sorumludur.^[9,10]

Birçok epidemiyolojik çalışma, bitkisel besin ağırlıklı bir diyetin kanser ve ateroskleroz gibi hastalıkların oluşumunu azaltabileceğini göstermiştir. Bu bitkisel besinlerden biri de sarmısaktır. Bugün sarmısak tüm dünyada ateroskleroz, kanser, immün bozukluklar, serebral yaşlanma, artrit, katarakt, enfeksiyon, tromboz başta olmak üzere çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.^[1,3,11]

Son deneysel çalışmalar, sarmısağın endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu, düz

kas hücre membranı hiperpolarizasyonu, pulmoner vasküler tonusta ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesinde azalma gibi birçok farklı etkisi olduğunu ortaya koymuştur.^[12-16] İn vivo ve in vitro koşullarda sarmısağın, NOS'den bağımlı ve bağımsız olduğu ileri sürülen mekanizmalar sayesinde pulmoner vasküler tonusu azaltarak hipoksik pulmoner hipertansiyonda yararlı olduğu bildirilmiştir.^[12-14] İn vivo testlerde, insan ekspirasyon havasında alil merkaptan, metil merkaptan ve alil metil sülfid gibi uçucu sülfür bileşikleri gösterilmiştir.^[17,18]

Epidemiyolojik çalışmalar, sarmısak tüketiminin artması ile kanser olgularının azalması arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.^[1,3,11] Sarmısağın insanda kolon, akciğer ve deri kanser hücrelerinin artışını inhibe ettiği;^[2] lipid peroksidasyonu azaltıp, antioksidan durumu artırmasıyla kimyasal koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ajoen, allisin, DAS, DADS ve DATS gibi organik sülfidlerin anti-kanser aktivitelerinin güçlü olduğu^[11,19-21] ve NAD(P)H-kinon oksidoreduktaz uyarılmasının bu etkinlikte önemli bir yeri olabileceği düşünülmektedir.^[20]

Oksijen molekülünün dış yörüngesinde eşlenmemiş iki elektron bulunması oksijen serbest radikallerinin oluşumuna neden olur. Superoksit, hidroksil, peroksil, alkoksil ve hidroperoksil reaktif oksijen ürünleridir. Ayrıca, NO ve NO₂ iki nitrojen serbest radikalidir. Oksijen ve nitrojen serbest radikalleri, hidrojen peroksit (H₂O₂), hipokloroz asit, hipobromus asit ve peroksinitrit gibi radikal olmayan reaktif türevlere çevrilebilir. Reaktif oksijen ve nitrojen türevleri insan ve hayvanlarda fizyolojik ve patolojik koşullarda oluşur.^[22-24]

Sarmısağın en önemli biyokimyasal özelliklerinden biri antioksidan etkisidir. Bu etki sarmısağın reaktif oksijen türevlerini temizleme, lipid peroksit oluşumunu ve LDL oksidasyonunu inhibe etme, endojen antioksidan sistemleri artırma özelliğine bağlıdır.^[1,11,25] Düşük konsantrasyonlarda sarmısağa antioksidatif özellikler kazandıran allisin'in yüksek konsantrasyonlarda bir pro-oksidan gibi davranabileceği bildirilmiştir.^[9,25]

Sarmısak ve DAS, DADS ve DATS gibi aktif komponentleri kalp, karaciğer, akciğer, beyin ve böbrek gibi çeşitli dokularda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), GSH peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırır, lipid peroksidasyonunu azaltır; böylece, lipid peroksidasyon ve oksidatif hasara bağlı olarak gelişen kronik hastalıkların önlenmesinde etkili olur.^[1,11,26-32]

Sarmısak yağının tiol (sülfür) içeren bileşiklerinden en önemli üçü DAS, DADS ve DATS'dir. Bu alil bileşikleri arasında yapı-işlev ilişkisi karşılaştırılırsa; GSH ile ilişkili antioksidan enzimlerin indüksiyonu veya inhibisyonu açısından en etkili olanı DATS'dir, bunu DADS ve DAS izler. Bu da DAS, DADS ve DATS etkinliğinin sülfür atomlarının sayısı ile ilgili olduğunu gösterir.^[2,20]

TİOL İÇEREN ANTIOKSİDAN ETKİLİ BAZI BİLEŞİKLER

Tiol içeren aminoasitlerden biri olan sistein GSH sentezinde temel rol oynar. Sülfür içeren aminoasitler sistein katabolizması ve GSH sentezi arasında sisteinin akış yönünü belirlemede önemli rol oynar. Sistein, GSH sentezi için hız belirleyici bir enzim olan γ -glutamat sistein ligaz enzimini onarır. Dolayısıyla sistein, GSH sentezi için hız belirleyici bir aminoasit olarak kabul edilebilir.^[4,33]

Transsülfürasyon yolunda, homosistein sistasyon- β -sentaz enziminin katalitik etkisiyle sistasyon'a döner, bu da γ -sistationaz enzimiyle sistein ve α -ketobutirata hidrolize olur. Sisteinin fazlası taurin ve inorganik sülfatlara okside olur.^[34]

Sistein, protein sentezi için kritik bir substrat, GSH ve taurin sentezi için hız belirleyici bir belirteçtir; aynı zamanda, hücre dışı indirgeyici ajan olarak önemli rol oynar. Sistein antioksidan işlevinin yanı sıra, nörotransmitterler için karakteristik olan bazı işlevlere de sahiptir; nöronal membranları depolarize eder ve Ca^{+2} den bağımsız olarak erişkin sıçan beyin bölgelerinden salınır. Ancak, yeni doğan kemiricilere oral ya da cilt altı verilirse nörotoksik etki gösterebilir.^[4,35]

Metionin, önemli bir metil vericisi olup, proteinlerin sentezi için gereklidir; vücuttaki sülfürün temel kaynaklarından biridir, hayvanlar tarafından sentezlenemez ama diyetle yeterli miktarlarda alınabilir. Metionin, toksik olan asetaldehidin düzeyini düşürerek alkolün zararlı etkilerini azaltabilir.^[4,36] Ayrıca, metaboliti olan S-adenozil metioninin, etanolla beslenen maymunlarda (babunlar) GSH düzeyindeki düşüşü önlediği ve mitokondriyal enzimleri normale çevirdiği gösterilmiştir.^[4]

Metionin, peroksinitritle oluşan DNA nitrasyonunu önlemede pek etkin değildir. Moleküldeki primer amino grubu sayesinde, metioninden daha etkin bir antioksidan olan N-asetil-L-metionin bu olayda daha etkindir.^[6,33]

Taurin, vücuttaki serbest aminoasitlerden en bol bulunanıdır; çeşitli biyolojik olaylarda önemli rol oynar. B₆ vitamini varlığında, in vivo metionin ve sistein metabolizmasından elde edilen taurin, besinlerden kolayca emilebilir.^[4,37,38]

Taurin, özellikle polimorfonükleer lökositler ve retina başta olmak üzere birçok dokuda yoğun olarak bulunur; safra asidi konjugasyonu, detoksifikasyon, membran stabilizasyonu, osmoregülatör ve nörotransmitter işlevlerinin yanı sıra vücuttaki birçok dokuda antioksidan işlevi vardır. Epilepsi ve diğer konvulsiv bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, maküler dejenerasyon, hiperkolesterolemi ve alkolizm gibi değişik sorunların tedavisinde kullanılabilir.^[4,37,39] Retina ve diğer membranlı dokularda milimolar yoğunlukta bulunan taurinin hipokloröz asit ve muhtemelen süperoksidi temizlediği, rod dış segmentlerini oksidanlar tarafından oluşturulan yapısal hasardan koruduğu belirtilmiştir. Reaktif oksijen türevlerini de kısmen temizleyen taurin, oksidan hasar sonrası membran geçirgenliğindeki değişiklikleri de önler.^[39]

Taurinin hipokloröz asitle doğrudan reaksiyonu sonucu klorotaurin oluşur. Taurin ve klorotaurin hipokloröz asidi nötralize ederek antioksidan etki gösterirler. Ayrıca klorotaurin, hem iNOS hem de tümör nekrozis faktör

ekspresyonunu transkripsiyonel ve translasyonel düzeylerde etkileyerek NO'yu ve tümör nekrozis faktörü azaltır ve direkt iNOS'u da inhibe eder.^[39,40]

Glutasyon, sistein içeren bir tripeptid olup glutamat, sistein ve glisinden sentezlenir. Glutasyon hücrelerde en çok bulunan protein dışı endojen tioldür. Doku GSH düzeyi sadece senteze katılan enzimler tarafından düzenlenmez, tiol içeren aminoasitlerin yeterince olması da oldukça önemlidir.^[4,33]

İn vivo sentezlenebilen ve ince bağırsaktan kısmen emilebilen GSH endojen ve eksojen bir antioksidandır. Glutasyonun oksidasyonu ile GSH-radikali (GS⁻) oluşur. GS⁻ diğer bir GS⁻ ile birleşir ve okside GSH (GSSG) oluşur, bu da NADPH bağımlı GSH-redüktazla GSH'ye indirgenir.^[4,41]

Glutasyon, GSH-transferaz ve peroksidazlar için bir substrat olup ksenobiyotik ve reaktif oksijen türevlerinin detoksifikasyonuna katılır. Ayrıca, antioksidan etkili C ve E vitaminleri üzerinde orta düzeyde koruyucu etkiye sahiptir.^[4,33,41]

Lipoik (tioktik) asit, tiol içeren bir kofaktördür, antioksidan ve metal şelatör etkiye sahiptir. Hem LA hem de redükte formu dihidrolipoik asidin (DHLA) her molekülünde iki tiol grubu bulunur.^[39,42,43] Lipoik asit insanlarda de novo sentezlenebilir ve normal bir diyetle yeterince alınabilir. Lipoik asit bağırsaklardan hızla emildikten sonra, başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda metabolize olur ve daha sonra atılır. Lipoik asit çeşitli dokuların hücrelerinde DHLA'ya indirgenir. Bu olayda NADH veya NADPH'nin yanı sıra, dihidrolipoil dehidrogenaz ve GSH-redüktaz enzim aktivitesi de önemlidir.^[44-46]

Mitokondride doğal olarak bulunan bir ditiol (disülfid) bileşiği olan LA, enerji metabolizmasında asli bir rol oynar: Piruvat dehidrogenaz, α -ketoglutarat dehidrogenaz ve glisin dekarboksilaz gibi çeşitli enzimlerde açıl gruplarını bağlar ve onları enzim kompleksinin bir yerinden diğer bir yerine transfer eder. Bu olayda LA, DHLA'ya indirgenir.^[42,47,48]

Lipoik asit, hidroksil radikali ve hipokloröz asidi temizler; ancak, süperoksit ve peroksil radikaline pek etkili değildir. Dihidrolipoik asit ise GSH'den daha güçlü bir redüktandır; hipokloröz asit, peroksil ve hidroksil radikallerini temizleyerek lipid peroksidasyonunu önler. Hem LA hem de DHLA H₂O₂ ve singlet oksijene de etki eder.^[45,46,49]

Orta düzeyde bir antioksidan olarak kabul edilen LA ve en iyi antioksidan olarak kabul edilen DHLA, Mn⁺², Cu⁺², Zn⁺² ve Pb⁺² gibi geçiş (transition) metallerle stabil kompleksler yaparak biyolojik sistemlerdeki ağır metalleri de yok ederler.^[39,42] Ayrıca, DHLA, C ve E vitamini, GSH ve koenzim Q₁₀ (ubikinon) gibi iyi bilinen bazı antioksidanları, radikal veya okside formlarını indirgeyerek yenileyebilir.^[50-52]

Lipoik asit/DHLA redoks çifti ideale yaklaşarak iyi bir antioksidan olarak kabul edilir. Lipoik asidin, iskemi-reperfüzyon hasarı, diyabet, katarakt oluşumu, nörodejenerasyon, yaşlanma ve radyasyon hasarı gibi birçok durumda yararlı olduğu gösterilmiştir.^[4,53,54]

Sisteinin türevi olan N-asetilsistein, sistenin GSH'ye çevrilmesinde bir ara kademe veya üründür. Endojen olarak yapılabilen ve besinlerde bulunan NAC, serbest radikalleri temizleyebilen sülfidril gruplarına sahiptir. Ayrıca, hücrel redükte GSH konsantrasyonunu artırarak doğal antioksidan savunmayı güçlendirir.^[4,55]

Mukolitik bir ajan olan NAC, parasetamol zehirlenmesinde de tercih edilir. Ayrıca radyasyonla oluşan DNA hasarını önleyebilir.^[4,56] N-asetilsistein nitrit ve peroksinitrit oluşumunu azaltabilir. Bu etkisi, NAC tiol grubu ve NO'nun direkt reaksiyonuna bağlı olabilir. Bu olayda, nitrotiol bileşiklerinin oluşumu, NO'nun biyolojik aktif formda kalarak birikimini sağlayabilir. N-asetilsistein, peroksinitrit oluşumunu azalttığından sistemik skleroz tedavisinde yararlı olabilir.^[55]

N-asetilsistein tedavisi, sistein transportunun glutamatla inhibisyonunu önleyebilir ve lenfositlerde hücrel GSH düzeyini artırabilir. Bu nedenle, NAC plazma GSH düzeyinin yük-

sek, ama T-hücre GSH düzeyinin düşük olduğu edinsel immün yetmezlik sendromu (AİDS) tedavisinde kullanılabilir.^[57]

Tiolaktik asit ve glisinden oluşan bir detoksikan olan merkaptopropionilglisin (MPG), vücutta sülfür gruplarını serbestleştirir; radyasyon hasarına karşı koruyucudur ve kardiyoprotektif özellikler gösterir. Aynı zamanda güçlü bir süperoksit sentaz inhibitörü olarak iske-mi-reperfüzyon sırasında karaciğer parenkimi üzerinde önemli bir koruyucu etkiye sahiptir.^[58-60]

Bir hidroksil radikali temizleyicisi olan MPG, iske-mi-reperfüzyonun neden olduğu kalp kası kontraktıl fonksiyonunun kaybına karşı koruyucu etki gösterir. Bunu kardiyak membranı serbest radikal hasarına karşı koruyarak ve iskemik miyokarda sitosolik Na⁺ yüklenmesini engelleyip, mitokondriyal membran bütünlüğünü sağlayarak yaptığı ileri sürülmüştür.^[61,62]

Merkaptopropionilglisinin izole reperfüze sıçan kalbinde reperfüzyon sırasında mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu düzelterek yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin artışına neden olduğu bildirilmiştir.^[59] Ayrıca, nispeten düşük ve toksik olmayan konsantrasyonlarda, akciğer iske-mi-reperfüzyon hasarı ile ilişkili olan doku sülfidrillerin, eriyebilir protein ve lipidlerin oksidasyonunu belirgin biçimde inhibe edebilir. İske-mik akciğerlerde MPG tedavisi sülfidril düzeyini normal seviyede tutabilir.^[63]

TİOL İÇEREN BAZI BİLEŞİKLERİN ANTIOKSİDATİF AKTİVİTELERİ

Antioksidan bileşiklerin etki şekli ve etkinlik düzeyi oldukça farklıdır. Genelde antioksidanlar, reaktif oksijen ve nitrojen türevlerin temizlenmesi; oksidatif stresle hasarlanmış dokuların tamiri; diğer antioksidanların onarımı veya yenilenmesi ve metal şelasyonu gibi oldukça farklı etki şekillerinden birini veya birkaçını ortaya koyarlar. İdeal bir antioksidan, bilinen bu etki şekillerinden birçoğunu yerine getirebilme özelliğine sahiptir. Antioksidanlar içinde ideale yakın olan tek bileşik LA/DHLA redoks çiftidir.^[6,43,45]

Aminoasit, protein, enzim ve vitamin gibi birçok biyomolekülün yapısına giren sülfür, sülfidril grupların bir parçası olan asetat gibi moleküllerin aktivasyonu için gereken tioester bağlarını oluşturur. Sisteindeki sülfür atomları ise proteinlerin yapıtaşlarındaki kovalent çapraz bağdan sorumludur. İki sistein molekülü arasında oluşan disülfid köprüsü protein şeklinin stabilizasyonunu sağlar.^[51]

Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında disülfid ve sülfidril grupları arasındaki karşılıklı dönüşümler, hücrenel hasara neden olmadan önce hücreden H₂O₂'yi yok etmek için kullanılır. Bu karşılıklı dönüşümler, sülfür içeren bileşik GSH'yi redükte ve okside ederek sağlar.^[5,6]

Tiol içeren bazı bileşiklerin antioksidatif aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu bileşiklerin nitril kloridin (NO₂Cl) neden olduğu DNA nitrasyonu üzerindeki etkileri incelenmiş, daha fazla redükte olan bileşiklerin daha güçlü antioksidanlar olduğu ileri sürülmüştür. Nitril klorid ile oluşan DNA nitrasyonunun önlenmesinde en etkili olanın, iki sülfidril grubu (ditiol) içeren DHLA olduğu, bunu sırasıyla NAC ve folik asidin izlediği bildirilmiştir.^[6]

Glutasyon dışında, en fazla redükte sülfidril-lerin, en iyi antioksidanlar olduğu ileri sürülmüştür. İki tiol grubu içermesi ve LA oluşumunda daha fazla oksidasyon reaksiyonuna girmesi nedeniyle DHLA, tiol içeren antioksidan bileşikler arasında en etkilisidir.^[6,64]

Sülfür atomlarının oksidasyon durumu, tiol içeren bileşiklerin antioksidatif kapasitelerindeki farklılıklara neden olur. Bir primer aminosulfenik asit olan taurin, NO₂Cl-bağımlı DNA nitrasyonunun önlenmesinde, tiol içeren bileşikler arasında en zayıf olanıdır. Metionin ise muhtemelen primer amino grubu yüzünden bu olayda pek etkin değildir. Öte yandan, hem taurin hem de metionin hipokloröz asidin temizlenmesinde oldukça etkilidir.^[6,40,65] Metionin türevi olan N-asetil-L-metionin ise metioninden daha iyi bir antioksidandır; ancak, etkisi NAC'den çok daha düşüktür.^[6,36]

Sonuç olarak, tiol içeren antioksidan etkili bileşiklerin antioksidatif aktivitesinde hem moleküldeki tiol sayısı (ditioller monotiollerden daha etkindir) hem de moleküldeki sülfür atomlarının oksidasyon durumu (daha fazla redükte formlar daha güçlü antioksidanlardır) etkili olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Rahman K. Garlic and aging: new insights into an old remedy. *Ageing Res Rev* 2003;2:39-56.
- Wu CC, Sheen LY, Chen HW, Tsai SJ, Lii CK. Effects of organosulfur compounds from garlic oil on the antioxidation system in rat liver and red blood cells. *Food Chem Toxicol* 2001;39:563-9.
- Lee BM, Park KK. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. *Mutat Res* 2003;523-524: 265-78.
- Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev* 2002;7:22-44.
- Komarnisky LA, Christopherson RJ, Basu TK. Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. *Nutrition* 2003;19:54-61.
- Chen HJ, Wu SB, Chang CM. Biological and dietary antioxidants protect against DNA nitration induced by reaction of hypochlorous acid with nitrite. *Arch Biochem Biophys* 2003;415:109-16.
- Tsao SM, Yin MC. In-vitro antimicrobial activity of four diallyl sulphides occurring naturally in garlic and Chinese leek oils. *J Med Microbiol* 2001;50:646-9.
- Balasenthil S, Arivazhagan S, Nagini S. Effect of garlic on circulatory oxidant and antioxidant status during 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat oral carcinogenesis. 2000;20:1581-9.
- Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y. Intake of garlic and its bioactive components. *J Nutr* 2001;131:955-62.
- Ryu K, Ide N, Matsuura H, Itakura Y. N alpha-(1-deoxy-D-fructosyl)-L-arginine, an antioxidant compound identified in aged garlic extract. *J Nutr* 2001;131:972-6.
- Qi R, Wang Z. Pharmacological effects of garlic extract. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:62-3.
- Fallon MB, Abrams GA, Abdel-Razek TT, Dai J, Chen SJ, Chen YF, et al. Garlic prevents hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol* 1998; 275(2 Pt 1):L283-7.
- Das I, Khan NS, Sooranna SR. Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. *Curr Med Res Opin* 1995;13:257-63.
- Atmaca G. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz ve sarımsak. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2001;2:217-23.
- Pedraza-Chaverri J, Tapia E, Medina-Campos ON, de los Angeles Granados M, Franco M. Garlic prevents hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Sci* 1998;62:PL 71-7.
- Dirsch VM, Kiemer AK, Wagner H, Vollmar AM. Effect of allicin and ajoene, two compounds of garlic, on inducible nitric oxide synthase. *Atherosclerosis* 1998;139:333-9.
- Rosen RT, Hiserodt RD, Fukuda EK, Ruiz RJ, Zhou Z, Lech J, et al. The determination of metabolites of garlic preparations in breath and human plasma. *Biofactors* 2000;13:241-9.
- Tamaki T, Sonoki S. Volatile sulfur compounds in human expiration after eating raw or heat-treated garlic. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1999;45:213-22.
- Wargovich MJ, Woods C, Eng VW, Stephens LC, Gray K. Chemoprevention of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether, diallyl sulfide. *Cancer Res* 1988;48:6872-5.
- Singh SV, Pan SS, Srivastava SK, Xia H, Hu X, Zaren HA, et al. Differential induction of NAD(P)H:quinone oxidoreductase by anti-carcinogenic organosulfides from garlic. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244:917-20.
- Lee S, Park S, Oh JW, Yang C. Natural inhibitors for protein prenyltransferase. *Planta Med* 1998;64:303-8.
- Baykal Y, Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı. *Sendrom* 2000;12:31-9.
- Bilezikci B, Haberal N. Serbest radikal teorisi ve yaşlanma. *Sendrom* 2000;12:59-62.
- Ünal D. Serbest radikaller. *Sendrom* 1999;11:68-80.
- Nuutila AM, Puupponen-Pimia R, Aarni M, Oksman-Caldentey KM. Comparison of antioxidant activities of onion and garlic extracts by inhibition of lipid peroxidation and radical scavenging activity. *Food Chemistry* 2003;81:485-93.
- Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr* 2001;131:1010-5.
- Ide N, Lau BH. Garlic compounds minimize intracellular oxidative stress and inhibit nuclear factor-kappa b activation. *J Nutr* 2001;131:1020-6.
- Munday JS, James KA, Fray LM, Kirkwood SW, Thompson KG. Daily supplementation with aged garlic extract, but not raw garlic, protects low density lipoprotein against in vitro oxidation. *Atherosclerosis* 1999;143:399-404.
- Griffin B, Selassie M, Gwebu ET. Aged garlic extract suppresses lipid peroxidation induced by beta-amyloid in PC12 cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2000; 36:279-80.
- Numagami Y, Ohnishi ST. S-allylcysteine inhibits free radical production, lipid peroxidation and neuronal damage in rat brain ischemia. *J Nutr* 2001;131:1100-5.
- Helen A, Rajasree CR, Krishnakumar K, Augusti KT, Vijayammal PL. Antioxidant role of oils isolated from garlic (*Allium sativum* Linn) and onion (*Allium cepa* Linn) on nicotine-induced lipid peroxidation. *Vet Hum Toxicol* 1999;41:316-9.
- Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, Olivares-Corichi IM, Granados-Silvestre MA, Hernandez-Pando R, et al. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med* 2000; 29:602-11.
- Kim YG, Kim SK, Kwon JW, Park OJ, Kim SG, Kim YC, et al. Effects of cysteine on amino acid concentrations and transsulfuration enzyme activities in rat liver with protein-calorie malnutrition. *Life Sci* 2003;

- 72:1171-81.
34. Varela-Moreiras G. Nutritional regulation of homocysteine: effects of drugs. *Biomed Pharmacother* 2001; 55:448-53.
 35. Puka-Sundvall M, Sandberg M, Hagberg H. Brain injury after neonatal hypoxia-ischemia in rats: a role of cysteine? *Brain Res* 1998;797:328-32.
 36. Alvarez B, Ferrer-Sueta G, Freeman BA, Radi R. Kinetics of peroxynitrite reaction with amino acids and human serum albumin. *J Biol Chem* 1999;274:842-8.
 37. Lourenco R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002;17:262-70.
 38. Aerts L, Van Assche FA. Taurine and taurine-deficiency in the perinatal period. *J Perinat Med* 2002; 30:281-6.
 39. Neal R, Cooper K, Kellogg G, Gurer H, Ercal N. Effects of some sulfur-containing antioxidants on lead-exposed lenses. *Free Radic Biol Med* 1999;26:239-43.
 40. Cunningham C, Tipton KF, Dixon HB. Conversion of taurine into N-chlorotaurine (taurine chloramine) and sulphoacetaldehyde in response to oxidative stress. *Biochem J* 1998;330:939-45.
 41. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002;18:872-9.
 42. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol Biochem* 2002;40:463-70.
 43. Biewenga G, de Jong J, Bast A. Lipoic acid favors thiol-sulfinate formation after hypochlorous acid scavenging: a study with lipoic acid derivatives. *Arch Biochem Biophys* 1994;312:114-20.
 44. Marangon K, Devaraj S, Tirosh O, Packer L, Jialal I. Comparison of the effect of alpha-lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999; 27:1114-21.
 45. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995; 19:227-50.
 46. Roy S, Packer L. Redox regulation of cell functions by alpha-lipoate: biochemical and molecular aspects. *Biofactors* 1998;8:17-21.
 47. Hagen TM, Ingersoll RT, Lykkesfeldt J, Liu J, Wehr CM, Vinarsky V, et al. (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *FASEB J* 1999;13:411-8.
 48. Estrada DE, Ewart HS, Tsakiridis T, Volchuk A, Ramlal T, Tritschler H, et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes* 1996;45:1798-804.
 49. Coleman MD, Eason RC, Bailey CJ. The therapeutic use of lipoic acid in diabetes: a current perspective. *Environ Toxicol Pharmacol* 2001;10:167-72.
 50. Lu C, Liu Y. Interactions of lipoic acid radical cations with vitamins C and E analogue and hydroxycinnamic acid derivatives. *Arch Biochem Biophys* 2002;406:78-84.
 51. Kozlov AV, Gille L, Staniek K, Nohl H. Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone. *Arch Biochem Biophys* 1999;363:148-54.
 52. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys* 1993;300:535-43.
 53. Garcia-Estrada J, Gonzalez-Perez O, Gonzalez-Castaneda RE, Martinez-Contreras A, Luquin S, de la Mora PG, et al. An alpha-lipoic acid-vitamin E mixture reduces post-embolism lipid peroxidation, cerebral infarction, and neurological deficit in rats. *Neurosci Res* 2003;47:219-24.
 54. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihn BH. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:1023-39.
 55. Failli P, Palmieri L, D'Alfonso C, Giovannelli L, Generini S, Rosso AD, et al. Effect of N-acetyl-L-cysteine on peroxynitrite and superoxide anion production of lung alveolar macrophages in systemic sclerosis. *Nitric Oxide* 2002;7:277-82.
 56. Neal R, Matthews RH, Lutz P, Ercal N. Antioxidant role of N-acetyl cysteine isomers following high dose irradiation. *Free Radic Biol Med* 2003;34:689-95.
 57. Han D, Sen CK, Roy S, Kobayashi MS, Tritschler HJ, Packer L. Protection against glutamate-induced cytotoxicity in C6 glial cells by thiol antioxidants. *Am J Physiol* 1997;273(5 Pt 2):R1771-8.
 58. Ohri S, Sharma D, Dixit A. Modulation of c-myc and c-fos gene expression in regenerating rat liver by 2-mercaptopropionylglycine. *Cell Biol Int* 2002; 26:187-92.
 59. Tripathi Y, Hegde BM, Rai YS, Raghuvver CV. Effect of N-2-mercaptopropionylglycine in limiting myocardial reperfusion injury following 90 minutes of ischemia in dogs. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000;44:290-6.
 60. Abdo EE, Cunha JE, Deluca P, Coelho AM, Bacchella T, Machado MC. Protective effect of N2-mercaptopropionylglycine on rats and dogs liver during ischemia/reperfusion process. *Arq Gastroenterol* 2003;40:177-80.
 61. Tanonaka K, Iwai T, Motegi K, Takeo S. Effects of N-(2-mercaptopropionyl)-glycine on mitochondrial function in ischemic-reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003;57:416-25.
 62. Fuchs J, Zimmer G. 31P-NMR spectroscopic investigations and mitochondrial studies on the cardioprotective efficiency of 2-mercaptopropionylglycine. *Biochem Pharmacol* 1986;35:4381-5.
 63. Ayene IS, al-Mehdi AB, Fisher AB. Inhibition of lung tissue oxidation during ischemia/reperfusion by 2-mercaptopropionylglycine. *Arch Biochem Biophys* 1993;303:307-12.
 64. Trujillo M, Radi R. Peroxynitrite reaction with the reduced and the oxidized forms of lipoic acid: new insights into the reaction of peroxynitrite with thiols. *Arch Biochem Biophys* 2002;397:91-8.
 65. Peskin AV, Winterbourn CC. Kinetics of the reactions of hypochlorous acid and amino acid chloramines with thiols, methionine, and ascorbate. *Free Radic Biol Med* 2001;30:572-9.