

OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DENGE ve KORUNMASINDA VİTAMİNLERİN ROLÜ

Yılmaz DÜNDAR¹

Recep ASLAN¹

Oxidant-antioxidant balance and the protective role of the vitamins.

SUMMARY

Free radicals, reactive metabolites and the substances producing these products are called "oxidants" or "prooxidants". The oxidation amount and oxidant marker levels of an organism is named "oxidant status". Antioxidant defences, both in membranes and fluids, can protect the cellular homeostasis against oxidative damage. Oxidants and antioxidants have well-defined functions and specific activities are known "oxidant-antioxidant balance". The disturbance in the delicate oxidant-antioxidant balance results many pathophysiologic conditions relation to lipid peroxidation, protein degradation and DNA damage. Antioxidant vitamins A, C, E, K and Q acts important role by removing key reactive species; scavenging initiating free radicals; breaking the chain reactions; and quenching the reactive metabolites. These properties of the antioxidant vitamins are important for the preventive medicine and health.

KEY WORDS: Oxidant-antioxidant balance, vitamin A, vitamin C, vitamin E, vitamin K, Coenzyme Q, Ubiquinon

ÖZET

Serbest radikaller ve reaktif karakterli maddeler ile bu maddeleri üreten tüm faktörler "oksidan" veya "prooksidan" olarak tanımlanır. Bir canlıdaki oksidan maddelerden kaynaklanan oksidasyon düzeyi ise "oksidan statü" adı altında değerlendirilmektedir. Reaktif madde miktarındaki artışların hücrel homeostazisi olumsuz etkilemesi, ancak vücut sıvıları ve hücre membranlarında bulunan "antioksidan" maddelerce önlenir. Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanımla "oksidan-antioksidan denge" olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin özellikle oksidanlar lehine bozulması, membran lipitleri, proteinler ve DNA gibi hücrenin önemli yaşamsal yapılarında bütünlüğün bozulmasına ve canlıda patolojik olayların gelişmesine yol açar. Oksidan-antioksidan dengenin korunmasındaki antioksidan gücü özellikle vitaminlerin oluşturduğu görülmektedir. Antioksidan özelliği bulunan A, C, E, K ve Q vitaminleri, radikalleri etki alanlarından temizleme, radikal üreten kimyasal reaksiyonları durdurma, reaksiyon hızını baskılama, moleküler hasarı onarma, hücrel enzim kinaz kayıplarını önleme, endojen antioksidan kapasiteyi artırma gibi mekanizmalardan en az biri ile çalışarak oksidan-antioksidan dengeyi korurlar. Bütün bunlar konuyu koruyucu hekimlik açısından önemli hale getirmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Oksidan-antioksidan denge, A vitamini, C vitamini, E vitamini, K vitamini, Koenzim Q, Ubikinon.

GİRİŞ

Vücutta oksidan antioksidan dengenin korunması, hücre bütünlüğünü koruyan ve vücut direncini artıran özelliğiyle günümüz koruyucu hekimliğinde büyük önem taşır. Yapılan çalışmalar bu dengenin korunmasında vitaminlerin rolünün önemli olduğunu göstermektedir. Vitaminlerin yakın zamanda ortaya çıkarılan bu fonksiyonlarının oksidan-antioksidan dengenin korunmasındaki rolleri aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır. Hidrojen ve helyum atomlarından kurulan evren içerisinde indirgeyici bir güç kaynağına sahip olan Dünya ve atmosferi yegane oksidasyon merkezi olarak ortaya çıkmıştır (Gutteridge 1995).

Oksidan-Antioksidan Denge

Soluduğumuz havada tatsız, kokusuz ve renksiz bir molekül olarak bulunan oksijen, ilk kez 1770'li yıllarda Priestley, Lavoisier ve Scheele tarafından dioksijen yani moleküler oksijen olarak tanımlanmıştır (Halliwell 1989). Dünya sistemi içerisinde sürdürülebilir aerobik yaşamın temel esasını, canlıların su ya da havadan alınan oksijen yardımıyla, karbon ve hidrojen içeren besin maddelerinin organizma içinde bol miktarda yakılmasıyla elde edilen, kimyasal ve termal enerji oluşturur (Gutteridge 1995, Karlsson 1997). Yaşamın sürdürülmesinde büyük önem taşıyan bu kimyasal tepkimelerin bazı basamaklarında oksijen indirgenir ve reaktif oksijen türleri olarak tanımlanan ara ürünler oluşur. Reaktif karakterli bu tür metabolitlerin oluşumuna yol açan faktörlerin

Yayına Kabul Tarihi: 02.12.1999

1: A.K.Ü. Veteriner Fakültesi - AFYON

tamamına "prooksidan veya oksidan madde", bu maddelerin organizmadaki "pool"leri ise "oksidasyon kapasitesi" olarak tanımlanmaktadır (Karlsson 1997, Mecoci 1997). Reaktif karakterli ürünler aslında mitokondrial oksidasyon, oksijenin hemoglobinerce taşınımı, sitokrom p450 aktivitesi, prostaglandin sentezi ve akışı ile inflamatuvar süreç gibi aerobik yaşamın vazgeçilmez fizyolojik olaylarında, hücresel homeostazisin sağlanmasının doğal bir sonucudur (Freeman 1982, Gutteridge 1995, Karlsson 1997).

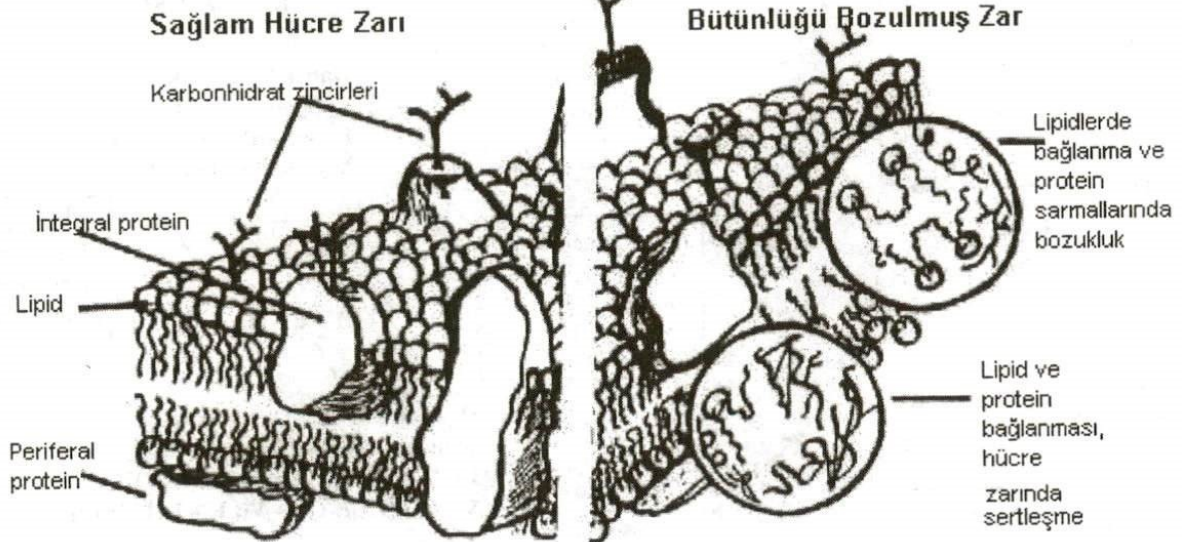
Reaktif madde miktarındaki artışların hücresel homeostazisi olumsuz etkilemesini vücut sıvılarında ve hücre membranlarında bulunan ve "antioksidan" olarak isimlendirilen bazı faktörler önleyebilir. Antioksidanlar bu amaçla reaktif maddeleri ve reaksiyonlarını bir dengede tutabilmek üzere sürekli aktivite gösterirler (Byung 1994). Sonuç olarak organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanım sayesinde, fizyolojik aktivitenin doğal sonucu olan serbest radikal nitelikli biyokimyasal ürünleri, "oksidan-antioksidan denge" olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmayı başarır. Tehlikeli olan durum, radikallerin varlığından daha çok oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin herhangi biri lehine bozulmasıdır (Aalt 1991, Karlsson 1997).

Oksidan-Antioksidan Dengenin Bozulması

Prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasından endojen faktör olarak mitokondrial oksijen hareketleri sorumlu tutulmaktadır (Freeman 1982). Organizmaya ani ve aşırı miktarda oksijen girişinin artması; epinefrin ve diğer katekolaminlerin artışı, laktik asit, laktat dehidronegaz, kreatin fosfokinaz gibi litik enzim

aktivitelerinin yükselmesi; egzersiz, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik haller; kimyasal çevre kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda uzun süre yaşam, yoğun stres, sigara ve alkol kullanımı, diyetle doymamış ve kolay peroksilenebilen yağların fazla miktarda bulunması, antioksidan savunma sistemi yetmezlikleri veya savunma duvarının aşılması gibi durumlarda oldukça hassas olan oksidan-antioksidan denge, oksidanlar lehinde bozulabilir. Bu olgu serbest radikallerin oluşumunun artışıyla ya da antioksidan aktivitesinin yetersizliğinden ileri gelebilir (Augustin 1997, Karlsson 1997). Yaşadığımız atmosferdeki elektromanyetik alanlar (Aalt 1991), UV (Evelson 1997), X, ve güneş ışınları (Steiner 1993), ozon ve kısmi oksijen basıncı (Thiele 1997) gibi faktörlerle de oksidan-antioksidan dengenin radikaller lehine bozulabileceği gösterilmiştir. Bir çok hastalık ve patolojik olgular da oksidan-antioksidan dengesi olumsuz etkilemektedir (Mecoci 1997, Freeman 1982). Ancak tüm araştırmacıların birleştiği konu herhangi bir nedenle oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla oluşan radikallerin öncelikle zar lipidleri olmak üzere proteinler ve DNA gibi tüm biyomoleküller için bir risk faktörü oluşturduğudur (Thomas 1995). Doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonundan sorumlu radikallerin zar bütünlüğünün bozulmasına yol açan reaksiyonları Şekil 1'de şematik olarak verilmiştir.

Oksidan-antioksidan dengenin radikaller lehine bozulması bir dizi zincirleme reaksiyonlarla mümkündür. Söz konusu zincirleme reaksiyonları başlatmak, serbest radikallerin radikal olmayan maddelerle yeni radikaller oluşturmak üzere girdikleri reaksiyon tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir (Halliwell 1995).



Şekil 1. Radikallerin hücre zarına etkileri

Tablo1. Serbest Radikallerin Radikal Olmayanlarla Başka Radikaller Oluşturmak Üzere Girebilecekleri Reaksiyonlar ve Bazı Örnekler (Halliwell 1995)

Reaksiyon Tipi	Genel Gösterim	Örnek
Eklenme	$x + y \rightarrow [x-y]$	DNA guaninine OH eklenmesiyle 8-hidroksiguanin radikali oluşması
İndirgeme (radikalin elektron vermesi)	$x + y \rightarrow y^- + x^+$	Paraquat radikalinin O_2 'ni süperoksit radikale indirgemesi
Yükseltgeme (radikalin elektron alması)	$x + y \rightarrow x^+ + y^-$	$O_2^- + H^+ \rightarrow$ askorbat + H_2O_2 askorbik asitin gösterimindeki gibi yükseltgenmesi
Yükseltgenme (radikalin H atomu alması)	$x + y-H \rightarrow x-H + y$	Lipid peroksil radikali ile α -tokferolün reaksiyonu $\alpha TH + LOO \rightarrow LOOH + \alpha T$

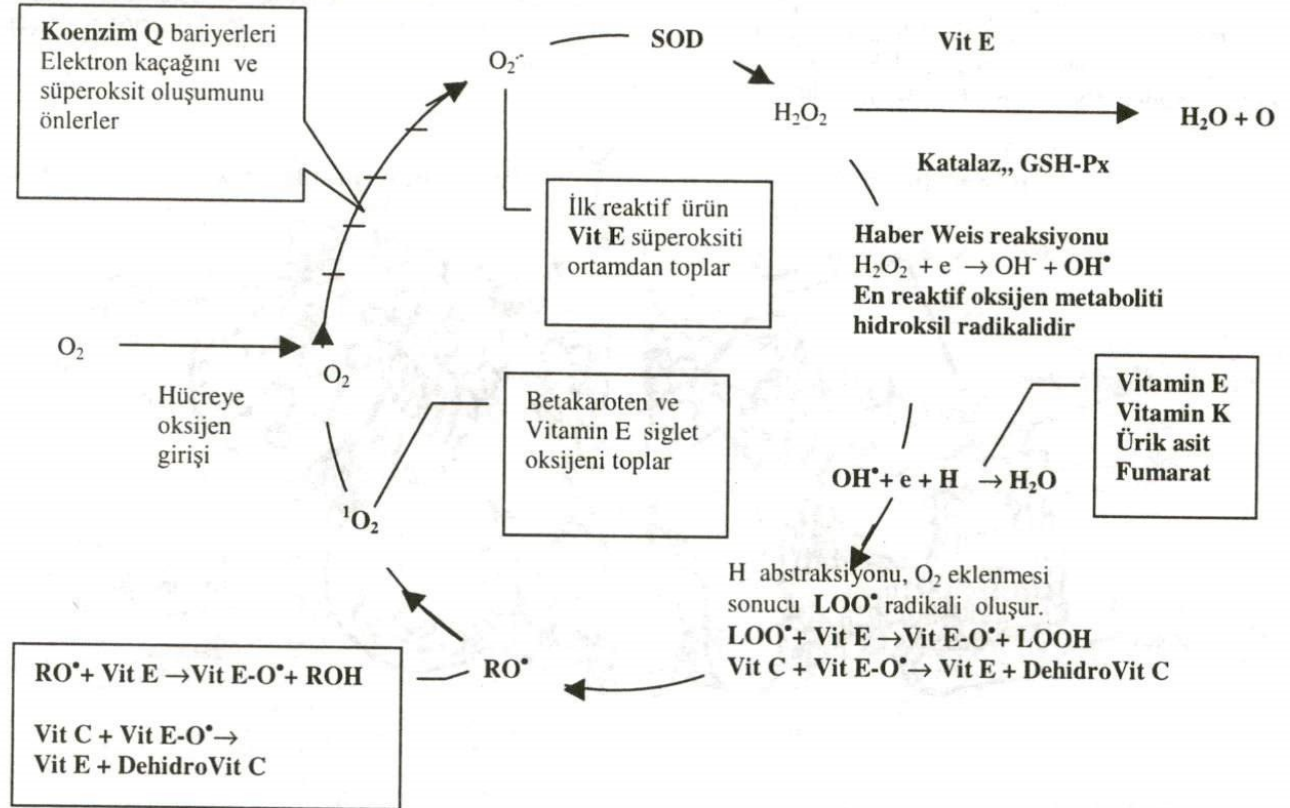
İnterselüler antioksidan enzimlerin artışı, transferrin, albumin, bilirubin, ürik asit ve glikoz gibi ekstraselüler antioksidan düzeylerinin yükselmesi, hipervitaminozis gibi olgularda oksidan-antioksidan denge antioksidanlar lehine bozulmakta ve gerçekte bir "antioksidatif stres" tablosu oluşmaktadır (Niki 1991, Thomas 1995).

Oksidan-Antioksidan Dengenin Korunmasında Vitaminlerin Rolü

Koruma işlemi genellikle reaktif madde üretiminin engellenmesi, ortamdaki radikallerin temizlenmesi (Jialal 1993), endojen antioksidan kapasitenin güçlendirilmesi (Stratton 1997), inflamatuvar mediatörlerin blokajı gibi yollar üzerinden gerçekleştirilir (Byung 1994, Freeman 1982). Canlılarda günlük yaşamın rutin işleyişi sırasında karşılaşılan oksidan etkilerin giderilmesinde endojen antioksidanlar öncelikli role sahiptir (Karlsson 1997, Byung 1994).

Antioksidan vitaminler organizmanın oksidan-antioksidan dengesini korumada rol oynayan beş mekanizmanın en az biri üzerinden etkilidirler. Bu mekanizmalar; oluşan serbest radikallerin etki alanlarından toplanarak temizlenmesi (Jialal 1993); serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonların durdurulması (Van Der Meulen 1997); ya da reaksiyon hızının baskılanması (Packer 1991); lipid, protein ve DNA moleküllerinde oluşan hasarın onarılması (Evelson 1997); hücresel kinaz kayıplarının önlenmesi, organizmada SOD gibi endojen antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezinin artırılması şeklinde özetlenebilir (Evelson 1997, Van Der Meulen 1997).

Mitokondriyal oksijen hareketliliği sonucunda ortaya çıkan ilk reaktif ürünün oluşturduğu reaktifler zincirinde antioksidanların özellikle vitaminlerin etkileri Şekil 2.'de gösterilmiştir (Aras 1976, Freeman 1982, Jialal 1993, Nohl 1993, Packer 1991).



Şekil 2. Reaktif metabolitlerin vitaminler tarafından indirgenmesi

β -karoten antioksidan aktivitesini oksidasyon ara ürünlerinden singlet oksijen üretiminin engellenmesi üzerinden serbest radikallerin oluşumunu önleyerek ve herhangi bir ayırım yapmaksızın ortamdaki radikalleri toplayarak gösterir. β -karotenin bu antioksidan aktivitesi, bulunduğu ortamın oksijen konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Aalt 1991, Byung 1994).

Plazmadaki total antioksidan kapasiteyse, özellikle vitamin C olmak üzere ürik asit ve bazı büyük moleküllü proteinlerin aktivitelerinden oluşmaktadır (Bendich 1986). Su bazlı ortamlarda geniş antioksidan kapasitesi ile vitamin C, lipid ortamların güçlü antioksidanı olan vitamin E'nin antioksidan etkisini andıran bir rol üstlenerek kan ve diğer vücut sıvılarının primer antioksidan savunmasını gerçekleştirir (Niki 1991). Vitamin C'nin singlet oksijen (Niki 1985), süperoksit (Tanaka 1997), hidroksil, hidroperoksil, lipid peroksil ve lipid alkoksil (Tanaka 1997, Clemens 1987) radikallerini ortamdaki temizleyerek antioksidan etkisini gösterebileceği bildirilmektedir. Lipid moleküllerinin oksidasyonu ile oluşturduğu lipid peroksidlerinin sulu ortamlarda çözülmesinin de vitamin C'nin antioksidan etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir (Niki 1991). Bazı biyolojik sistemlerde lipozomal metil linoat misellerinin oksidasyonunu baskılayan antioksidan aktivitenin de vitamin C'den oluştuğu söylenmektedir (Collis 1997, Oostenburg 1997, Stahl 1997). Ayrıca vitamin C, tokoferol radikali haline gelmiş ve antioksidan özelliğini yitirmiş vitamin E'nin tekrar aktif hale dönüştürülmesinde de rol oynar (Levine 1997, Levine 1987, Tolbetr 1985) ve bu etki tarzı Şekil 3'de görülmektedir (Levine 1987).

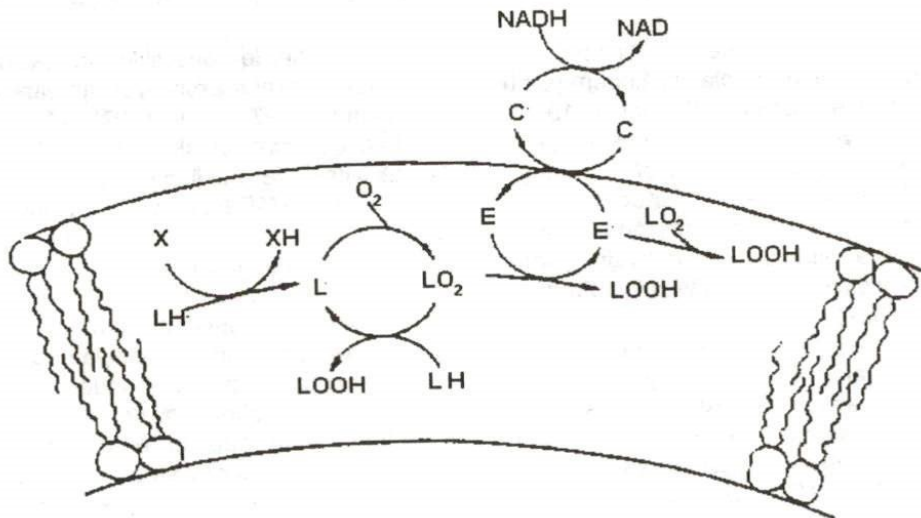
Vitamin C, sayılan bu antioksidan görevlerinin yanısıra Fe^{+3} ü lipid peroksidasyonunu artıran Fe^{+2} 'ye dönüştüren oksidan bir davranış da göstermektedir (Niki 1991). Sadece zarlarda aktif bir antioksidan olan vitamin E (Gutteridge 1995), lipid peroksidasyonunun erken

aşamasında serbest radikal türlerini yok ederek ya da oluşumlarını engelleyerek zar fosfolipitlerindeki poliansature yağ asitlerini oksidanların zararlı etkilerinden koruyarak oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturur (Jialal 1993, Thomas 1995).

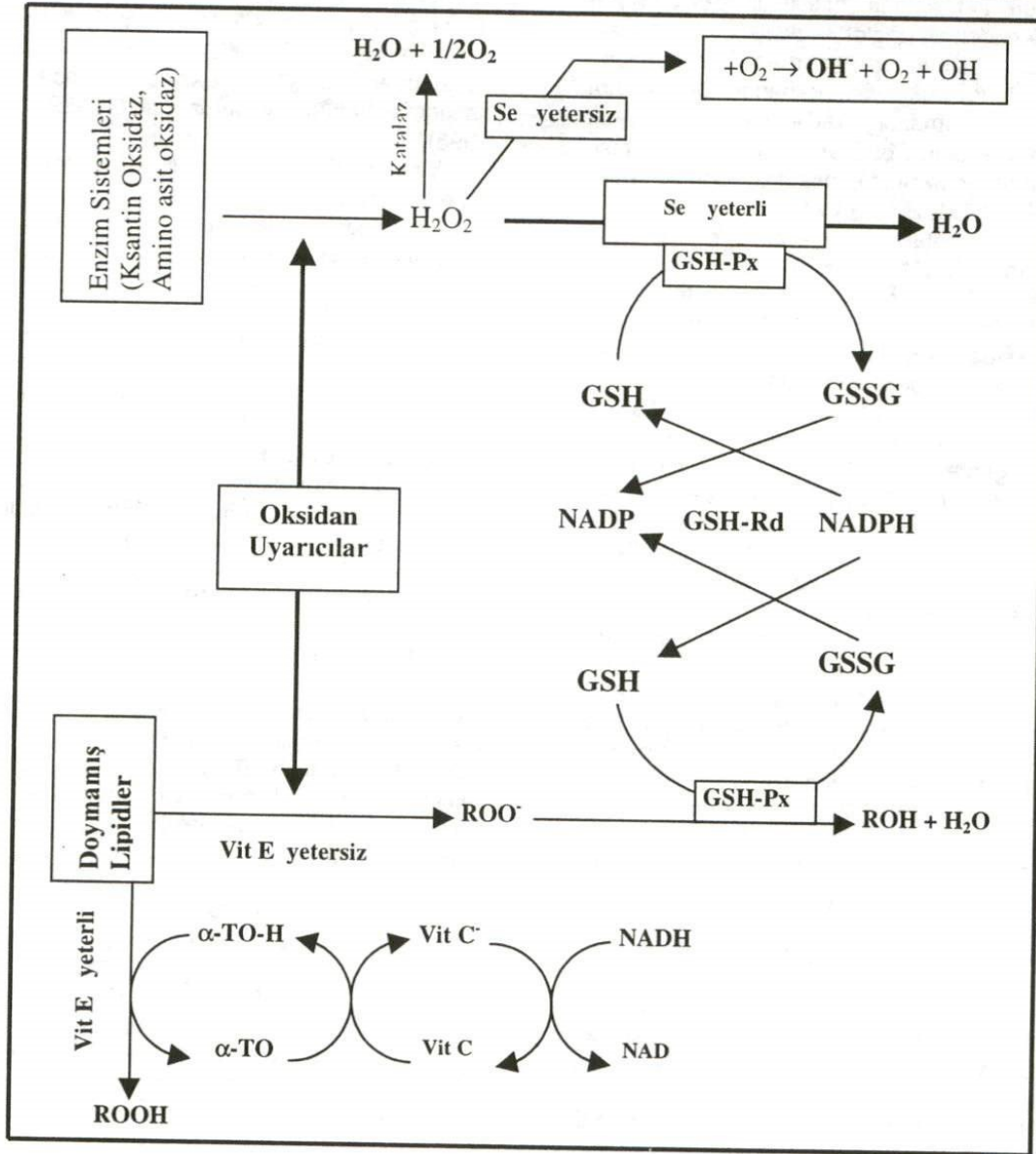
Vitamin E serbest radikalleri stabilize ederek peroksidasyon zincirini kırar ve bu olgu singlet oksijenin çoğunlukla hidroksil radikaline ya da süperoksit radikaline indirgenmesi ile gerçekleştirilir (Jialal 1993). Vitamin E, radikallerin yok edilmesi (Van Der Meulen 1997), zincirin kırılması (Thomas 1995), baskılama (Byung 1994), bozulan yapıların onarılması (Evelson 1997) ve endojen savunma sistemlerinin güçlendirilmesi gibi (Freeman 1982, Van Der Meulen 1997) mekanizmaların tamamını kullanarak antioksidan görevini yerine getirdiğinden antioksidan kapasitesi çok geniş ve yüksektir. Alveoler zarlar ve eritrosit zarlarında olduğu gibi vitamin E'nin antioksidan rolü, oldukça yüksek moleküler oksijen konsantrasyonlarında bile etkili olabilmektedir (Halliwell 1995, Jialal 1993, Stratton 1997, Thomas 1995)

Vitamin E'nin hücre zarında gösterdiği antioksidan etkiyi, hücre içerisinde genelde glutatyon peroksidaz (GSH-Px) üzerine alır. GSH-Px metalloenziminin aktivasyonu için selenyum gereklidir. Vitamin E yetersizliğinde antioksidan aktivitedeki bu noksanlığı gideren GSH-Px'in olası etki mekanizmaları Şekil 4'de verilmektedir (Freeman 1982, Hoekstra 1975, Packer 1991, Vallyathon 1997).

Vitamin K'nın metabolik ürünlerinin de zincir kırıcı bir antioksidan etkiye sahip oldukları, ancak homojen sıvılarda vitamin E'ye eşit, yumurta sarısı gibi veziküler ortamlarda vitamin E'nin yaklaşık dört katı daha fazla bir antioksidan etkiye sahip olduğu, bu nedenle indirgenmiş vitamin K'nın antioksidan etkisinin tercih edilebileceği bildirilmektedir (Fiorentini 1997, Vervoort 1997).



Şekil 3. Vitamin C ve E'nin zar oksidasyonlarının önlenmesindeki sinerjik etkileri



Şekil 4. Vitamin E, Vitamin C, GSH-Px ve Selenyum'un Antioksidan Savunma Sistemindeki Etkileri

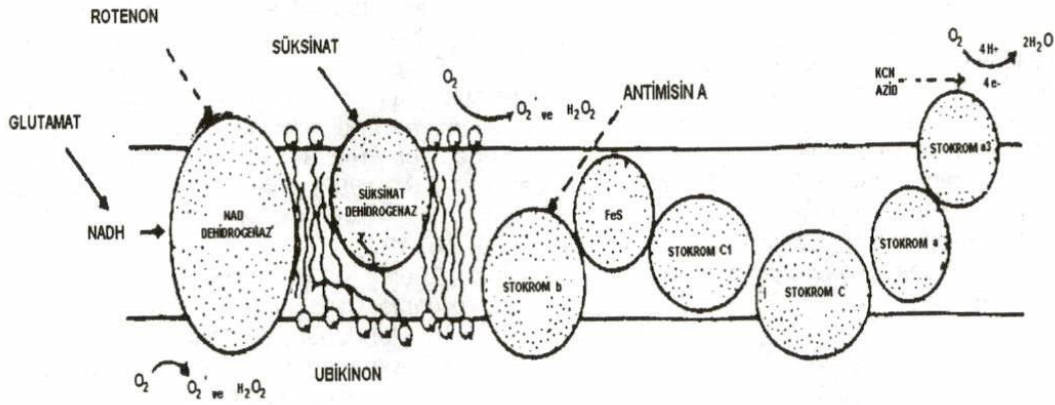
Vitamin K metabolitlerinden vitamin K-hidroksikinin sürekli rejenere olabildiğinden güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir (Fiorentini 1997). Vitamin K₁(filokinon) ve vitamin K₂ (menakinon-4)'in antioksidan aktivitelerinin benzer olduğu belirlenmiştir (Vervoort 1997). Koenzim Q (ubikinon)'un radikal formu olan semikinon, vitamin K siklusu içerisinde vitamin K-hidrokinon yapısı koenzim Q'nun antioksidan kapasitesinin artmasını sağlar (Fiorentini 1997).

Hücre içinde reaktif oksijen metabolitlerinin açığa çıkışının en fazla olduğu organel mitokondrilerdir ve başlıca serbest radikal kaynağı mitokondri membranındaki elektron transport zinciridir (Augustin 1997). Bu zincir ya NADH, retanon, antimisin A, KCN ve AZID gibi madde ve substratlarca inhibe edilir (Freeman 1982) ya da oluşan radikal ürünler indirgenmiş koenzim Q tarafından toplanırlar. Faaliyetleri durdurulamayan

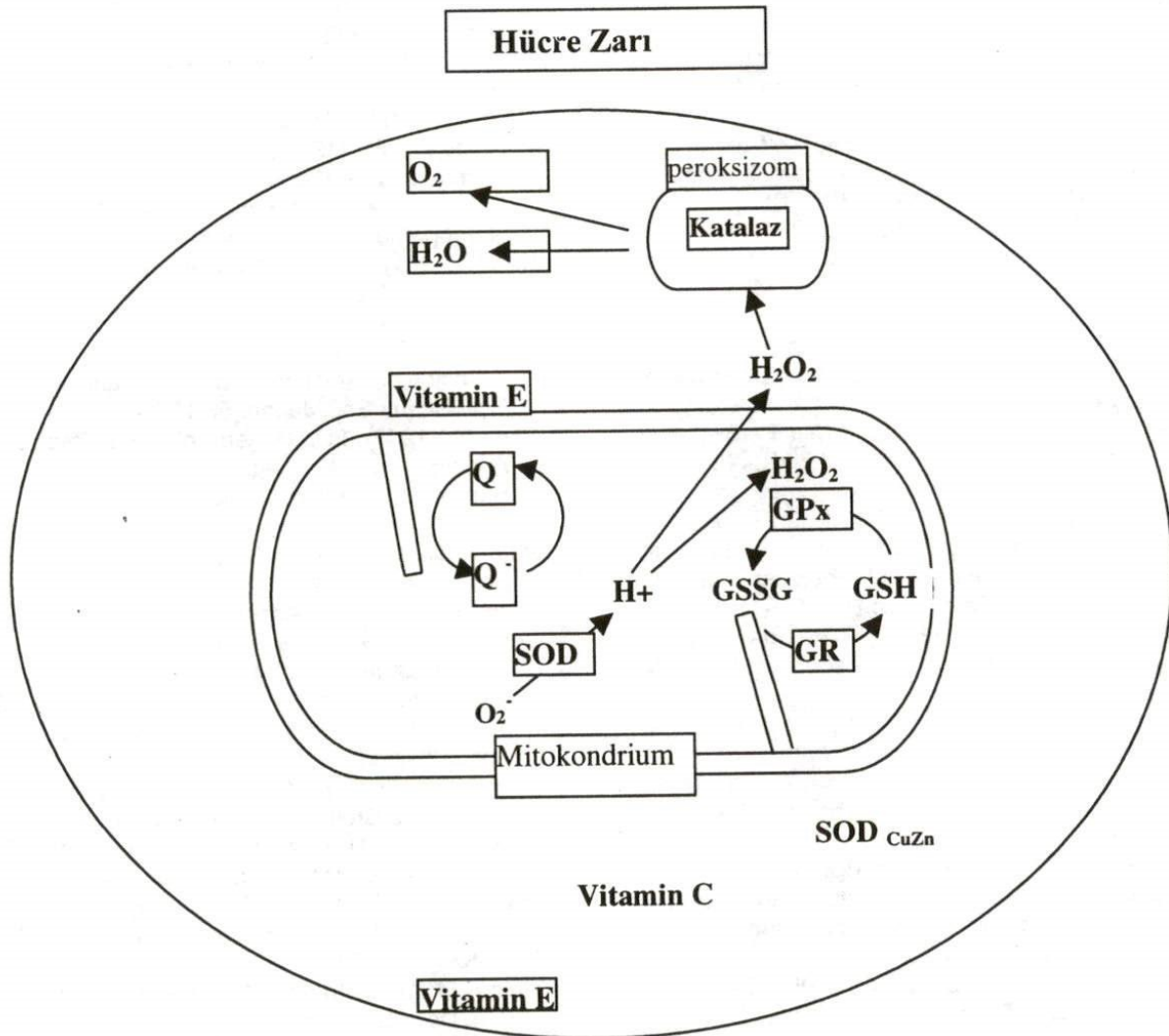
metabolitlerde öncelikle peroksidasyonlar olmak üzere radikal reaksiyonlarının oluşumuna yol açarlar (Crane 1997, Nohl 1997). Mitokondriyel elektron transport zincirindeki koenzim Q'nun bu antioksidan aktivitesi de Şekil 5'te verilmiştir (Augustin 1997, Crane 1997, Freeman 1982, Nohl 1997).

Antioksidan Etkisi

Oksidan dengenin korunması amacıyla lipid peroksidasyonunun başlangıç, hızlanma ve sonlanma basamaklarında oldukça yoğun bir antioksidan direnç gözlenir. Mitokondri zarında ilk olarak ubikinonlarca gerçekleştirilen, daha sonra diğer enzimatik reaksiyonlar ve vitaminlerden oluşan antioksidanlarca desteklenen bu direncin reaksiyonları (Augustin 1997). Şekil 6'da verilmiştir (Jenkins 1993).



Şekil 5. Mitokondrial Elektron Transport Zincirinde Koenzim Q (Ubikınon)'un



Şekil 6. Ubikınon ve Diğer Antioksidan Vitaminlerin Hücre İçi Etki Alanları

SONUÇ

Serbest radikaller insan ve hayvanlarda fizyolojik aktivitenin doğal sonucu olarak ortaya çıkan ürünlerdir. Ancak oksidan antioksidan maddelerin aktiviteleriyle canlı vücudunda bir denge kurulmalıdır. Hücre zarlarının yıkımına ve çeşitli patolojik olaylara yol açan bu oksidan-antioksidan dengenin korunmasında da vitaminler, büyük rol oynamaları yanısıra birbirleri arasında da önemli etkileşimler gösterirler. Tüm bu olaylar oksidan-antioksidan dengenin korunmasının başta koruyucu hekimlik olmak üzere pek çok biyomedikal alandaki önemini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Aalt B, Haenen RM, Doelman JA (1991) Oxidants and Antioxidants: State of the Art. *The American Journal of Medicine*. 91 (3): 3-13.
- Aras K, Erşen G, Karahan S (1976) Tıbbi biyokimya, Vitaminler. A.Ü. Diş Hek. Fak. Yayınları, Sayı: 4. Ankara.
- Augustin W, Wiswedel I, Noack H, Reinheckel T, Reichelt O (1997) Role of endogenous and exogenous antioxidants in the defence against functional damage and lipid peroxidation in rat liver mitochondria. *Mol. Cell. Biochem*. 174 (1-2): 199-205.
- Barclay LR *et al.* (1997) The efficiency of antioxidants delivered by liposomal transfer. *Biochim. Biophys. Acta*. 1328 (1): 1-12.
- Bendich A, Machlin LJ, Scandurra O, Burton GW, Wayner DM (1986) The Antioxidant Role of Vitamin C. *Adv. Free Radical Biol. Med.* 2:419-444.
- Byung PY (1994) Cellular Defenses Against Damage From Reactive Species. *Physiological Reviews*. 74 (1):139-172.
- Clemens MR, Waller HD (1987) Lipid Peroxidation In Erythrocytes. *Chem. Phys. Lipids*. 45: 251-268.
- Collis CS, Yang M, Diplock AT, Hallinan T, Rice CA (1997) Effects of co-supplementation of iron with ascorbic acid on antioxidant-prooxidant balance in the guinea pig. *Free Radic. Res.* 27 (1): 113-21.
- Crane FL, Navas P (1997) The diversity of coenzyme Q function. *Mol. Aspects. Med.* 18: S1-6.
- Evelson P, Ordonez CP, Llesuy S, Boveris A, (1997) Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. *J-Photochem-Photobiol-B*. 38 (2-3): 215-9.
- Fiorentini D, Cipollone M, Galli MC, Landi L (1997) Antioxidant activity of reduced menadione in solvent solution and in model membranes. *Free-Radic-Res.* 26 (5): 419-29.
- Freeman BA James D, Crapo MD (1982) Biology of Disease: Free Radicals and Tissue Damage. *Laboratory Investigation*. 5 (47): 412-23.
- Gutteridge JM (1995) Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. *Clin.Chem.* 41 (12): 1819-1828.
- Halliwell B, Gutteridge JM (1989) *Free Radicals In Biology And Medicine*. Clarendon Press., Oxford.
- Halliwell B, Murcia MA, Chirico S, Aruoma OI (1995) Free Radicals And Antioxidants In Food And In Vivo: What They Do And How They Work. *Critical Rev. Food. Sci. And Nutrit.* 35 (1-2): 7-20.
- Hoekstra GW (1975) Biochemical Function of Selenium and It's Relation to Vitamin E. *Federation Proc.* 34 (11): 2083-89.
- Jenkins RR (1993) Introduction: Oxidant stress, aging, and exercise. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 2 (25):210-12.
- Jialal I, Fuller CJ (1993) Oxidized LDL and antioxidants. *Clin. Cardiol.* 16: 16-19.
- Karlsson J, Ronneberg R, Semb B (1997) Vitamins Q and E, extracorporeal circulation and hemolysis. *Mol. Cell. Biochem.* 173 (1-2): 33-41.
- Levine M (1997) New Concepts in Biology and Biochemistry of Ascorbic Acid. *New Engl. J. Med.* 314: 892-901.
- Levine M, Morita K (1987) Ascorbic Acid in Endocrine Systems. *Vitamins and Hormons*, 42:2-63.
- Mahfouz MM, Kawano, H, Kummerow FA (1997) Effect of cholesterol-rich diets with and without added vitamins E and C on the severity of atherosclerosis in rabbits. *Am. J. Clin. Nutr.* 66 (5): 1240-9.
- Mecoci P, Beal MF, Polidori MC, Cherubini A, Chiosne F (1997) Mitochondrial membrane fluidity and oxidative damage to mitochondrial DNA in aged human brain. *Mol. Chem. Neuropathol.* 31 (1): 53-64.
- Niki E (1991) Vitamin C as an Antioxidant. *World Rev. Nutr. Diet.* 64: 3-30.
- Niki E, Kawakami, A., Yamamoto, Y., Kamiya, Y. (1985) Oxidation of Lipids. VIII. Synergistic Inhibition of oxidation of vitamin E and vitamin C. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 58:1971-78.
- Nohl H (1993) Involvement of Free Radicals in Ageing: a Consequence or Cause of Senescence. *British Medical Bulletin* 3 (49): 652-73.
- Nohl H, Gille L, Staniek K (1997) Endogenous and exogenous regulation of redox-properties of coenzyme Q. *Mol. Aspects. Med.* 18: S33-40.
- Oostenbrug GS, Mensink R, Hardeman MR, De-Vries T, Brouns F, (1997) Exercise performance, red blood cell deformability, and lipid peroxidation: effects of fish oil and vitamin E. *J. Appl. Physiol.* 83 (3): 746-52.
- Packer L (1991) Protective role of vitamin E in biological systems. *Am. J. Clin. Nutr.* 53:1050-55
- Packer L (1991) Protective role of vitamin E in biological systems. *Am.J.Clin Nutr.* 53: 1050-55.
- Stahl W, Sies H (1997) Antioxidant defense: vitamins E, C and carotenoids. *Diabetes.* 46 (2): 14-8.
- Steiner M (1993) Vitamin E: more than antioxidant. *Clin. Cardiol.* 16: 16-18.
- Stratton SP, Liebler DC (1997) Determination of singlet oxygen-specific versus radical-mediated lipid peroxidation in photosensitized oxidation of

- lipid bilayers: effect of beta-carotene and alpha-tocopherol. *Biochemistry*. 21; 36 (42): 12911-20.
- Tanaka K., Hashimoto T, Tokumaru S, Iguchi H, Kojo S (1997) Interactions between vitamin C and vitamin E are observed in tissues of inherently scorbutic rats. *J.Nutr.* 127 (10): 2060-4.
- Thiele J, Traber MG, Tsang K, Cross CE, Packer L (1997) In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. *Free. Radic. Biol. Med.* 23 (3): 385-91.
- Thomas MJ (1995) The Role of Free Radicals and Antioxidants. *Critical Reviews in Food and Science Nutrition* 35 (1-2): 21-39.
- Tolbert BM (1985) Metabolism and Function of Ascorbic Acids and Metabolites. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 27: 122-138.
- Vallyathan V, Leonard S, Kuppusamy P, Pack D, Chzhan M, Sanders SP (1997) Oxidative stress in silicosis: evidence for the enhanced clearance of free radicals from whole lungs. *Mol. Cell. Biochem.* 168 (1-2): 125-32.
- Van-Der-Meulen JH, McArdle A, Jackson MJ, Faulkner JA (1997) Contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats: the role of vitamin E. *J. Appl. Physiol.* 83 (3): 817-23.
- Vervoort LM, Ronden JE, Thijssen HH (1997) The potent antioxidant activity of the vitamin K cycle in microsomal lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* 54 (8): 871-6.