

HASTALIKLARIN PATOGENEZ VE TEDAVİSİNDE REAKTİF OKSİJEN PARTİKÜLLERİ VE ANTİOKSİDANLAR

REACTIVE OXYGEN PARTICLES AND ANTIOXIDANTS IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF DISEASES

Dr. Caner ÇAVDAR, Dr. Aykut SİFİL, Dr. Taner ÇAMSARI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları ABD - Nefroloji Bilim Dalı-İZMİR

ÖZET

Reaktif oksijen partikülleri çoğu hastalıkların primer sebebi olmasalar da patogenezlerinde rol oynayabilir ve doku hasarını arttırabilirler. Bununla birlikte antioksidanlar ise klinik kullanıma girmiştir. Bu makalede reaktif oksijen partiküllerinin çeşitli hastalıkların patogenezindeki rolleri ve antioksidanların klinik kullanımları konusunda genel bir değerlendirme yapılacaktır.

Anahtar kelimeler: Reaktif oksijen partikülleri, antioksidan ilaçlar

SUMMARY

Reactive oxygen particles can increase tissue injury in the pathogenesis of human diseases. However, some antioxidants are used for therapeutic approach.

In this review, the possible roles of reactive oxygen particles in human diseases and antioxidant drugs in clinical use will be discussed.

Key words: Reactive oxygen particles, antioxidant drugs

1-Reaktif Oksijen Partiküllerinin (Oksidanların) Hastalıklardaki Rolü

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Yani sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerine çıkar veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa sözkonusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlerini bozarak zararlı etkilere yol açarlar.

Çoğu hastalıklarda artmış reaktif oksijen partikülleri (ROP) hastalığın sebebi değildir, primer bozukluğa ikincil olarak oluşurlar ve ardından patogenezde yer alırlar. **Tablo 1**'de ROP' ların ilgili olduğu klinik durumlar özetlenmiştir (1,2).

a-) Ateroskleroz modeli

Reaktif oksijen partikülleri aterosklerotik plaklarda köpük hücrelerinin oluşumunda rol oynarlar.

Makrofajlar, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) için reseptör taşırlar. Doğal - LDL'ler makrofajlara bağlanamazken, özellikle okside - LDL makrofaj ile birleşerek köpük hücrelerini oluşturur (3). İn vivo ortamda okside - LDL, hücrelerden süperoksit anyonunun salınımı veya sellüler lipooksigenaz enziminin aktivasyonu sonucu oluşur. Okside - LDL, doğal - LDL'den çok daha fazla aterosklerotiktir. Çünkü okside - LDL, dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir. Ortamdaki makrofaj ların hareketlerini inhibe eder ve endotelial hasar yapar, aynı zamanda kültür ortamlarında endotelial hücrelerin "kemotaktik faktörler" ve "colony stimulating factor" salgılamasına sebep olur. Okside - LDL ayrıca endoteliumda siklooksigenaz ve lipooksigenaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonları da hızlandırır (4).

Probukol, LDL'nin oksidasyonunu önleyerek, monositlerden interlökin - 1 salınımını inhibe ederek antioksidan ve antiaterojenik etki gösterir. Aterogenezin önlenmesinde ilaçların yanısıra diyet de çok önemlidir. Diyetteki poliansatüre yağ asitlerinin düşük ve monoansatüre yağ asitlerinin yüksek oranda olmasının yanısıra P - karoten, E ve C vitamini desteğinin de

belirgin koruyucu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (5,6).

Tablo 1: Reaktif Oksijen Partikülleriyle İlişkili Hastalıklar:

1- Multi-organ Tutulumu:

İnflamatuvar - İmmun hasar: Glomerulonefrit, vaskülitler, sepsis

İskemi - reperfüzyon hasarı

İlaç ve toksinlerle oluşan hasarlarına

Demir depolanması: Hemokromatoz, Talassemi

Nutrisyonel faktörler: Kwashiorkor, E vitamini eksikliği

Alkol

Radyasyon hasarı

Kanser

Amiloidoz

2- Tek Organ Tutulumu:

Eritrositler: Fenilhidrazin, primakin,

kurşun zehirlenmesi, orak hücreli anemi

Akciğer: Sigara içilmesi, amfizem, hiperoksi,

bronkopulmoner displazi, erişkin tip

solunumsal yetmezlik sendromu,

bleomisin toksisitesi

Kardiyovasküler sistem: Ateroskleroz, doksorubisin

toksikitesi, alkol kardiyomyopatisi

Böbrek: Antiglomeruler bazal membran hastalığı,

aminoglikozid nefrotoksitesisi,

renal greft rejeksiyonu

Gastrointestinal sistem: Endotoksin ve karbontetraklorür

ile karaciğer hasarı, pankreatit, stress ülseri,

inflamatuvar barsak hastalıkları

Eklemler: Romatoid artrit

Beyin: Hiperbarik oksijen, nörotoksinler, senil demans,

parkinson, serebral travma, demyelinizan

hastalıklar, alüminyum birikimi

Göz: Katarakt, hemorajiler, dejeneratif retinal hasar

Deri: Solar radyasyon, termal hasar, porfiri, kontakt

dermatit, fotosensitivite

b-) İskemi - reperfüzyon hasarı modeli

Reaktif oksijen partiküllerinin son yıllarda adınm geçtiği bir diğer çalışma alanı da iskemi - reperfüzyon hasarıdır (7). Dokular oksijensiz kaldığında hasara uğrar ve belli bir periyoddan sonra hasar geri dönüşümsüz hale gelir. Hipoksi sonucu geri dönüşümsüz değişikliklerin gelişmesi için geçen süre değişkendir. İskelet kaslarının saatlerce hipoksiyi tolere edebilmesine karşın beyin için bu süre çok kısadır; kalp için ise yaklaşık 60 dakika kadardır. Sonuç olarak iskemi, hücreleri hasara uğratar ve öldürür. Bu nedenle iskemi durumunda kan akımı en kısa zamanda tekrar sağlanmalıdır. Fakat dokularda oksijenizasyonun tekrar sağlanması hasarlı bölgede ROP'ların artmasına ve geçici olarak hasarın ağırlaşmasına sebep olabilmektedir. İskemi nedeniyle ortamın asitleşmesi, hasarlı hücrelerden demir iyonlarının salınımı, mitokondrial solunum zincirlerindeki aksamalar,

ksantin oksidaz enziminin açığa çıkması ile dokularda ROP'lann sentezi uyarılır. Kan akımı tekrar sağlandığında ortama oksijenin ulaşmasıyla hasar daha da artar.

Ksantin oksidaz inhibitörlerinin (allopürinol) ve rekombinant teknolojiyle üretilen süperoksit dismutaz (SOD) enziminin, glukoz kullanımının, ayrıca karnitin, nikotik asid ve β - blokörlerin iskemi - reperfüzyon modellerinde yararlı etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (8).

c- Solunum sistemi

Bleomisin ile tedavi edilen hastalarda bleomisin - bakır - demir kompleksi glutatyon peroksidaz enzimini bloke ederek ROP düzeyini arttırabilir ve bunun sonucunda akciğer fibrosisi görülebilir. Wang ve arkadaşları 1990 yılında Hamsterler üzerinde yaptıkları çalışmada bleomisin tedavisinden önce verilen nikotinamidin akciğerde fibrosis riskini azalttığını saptamışlardır (9).

Erişkin tipi solunum zorluğu sendromunda (ARDS) alveoler epitel hasarı, mikrosirkülatuar hasar ve alveoler - interstisyel ödem önemli özelliklerdir. Erken dönemde nötrofil ve geç dönemde mononükleer hücre infiltrasyonu sonucunda bu hücrelerden açığa çıkan ROP'lar ARDS'den sorumlu tutulmaktadır (10).

Akaike ve arkadaşları 1990 yılında fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada influenza virus enfeksiyonunda SOD enziminin mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir. SOD enzimi akciğerlerdeki nötrofil lökositler ve ksantin oksidaz enzimi tarafından oluşturulan doku hasarını önleyerek bu olumlu etkiyi gerçekleştirir (11).

d- İnflamatuvar barsak hastalıkları

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında aktif dönemde intestinal ve kolonik interstisyumda bulunan lökositlerden salınan mediyatörler hastalığın şiddetini ve doku hasarını arttırırlar. Ayrıca mukoza geçirgenliğinde artma, düz kas kontraksiyonlarında etkilenme ve mutajenik aktivitede uyarılma da gözlenir. Tedavide kullanılan sülfosalazin'in aktif metaboliti olan mesalazin'in (5 - aminosalisilat) antioksidan etkinliğe sahip olduğu bildirilmektedir. Mesalazinin siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimlerinin aktivitelerini ve mononükleer lökositlerin sekresyonunu inhibe ederek antioksidan etki gösterdiği düşünülmektedir (12).

Ayrıca gastrointestinal sistemde hemorajik-nekrozitan pankreatit ve stress ülserlerinde de oksidan

-antioksidan dengenin bozulduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur.

e- **Kanser**

İnsanlardaki çoğu karsinomların sebebi radyasyon ile havada veya diyetle bulunan eksojen karsinojenlerdir. Karsinojenler DNA yapısında hasara yol açarak hücre büyümesini, diferansiyasyonunu ve ölümünü etkilerler. ROP'lar da özellikle akciğer ve kolon kanserlerinde mutagen olarak rol oynayabilirler. Serum antioksidanları ve diyet üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda E vitamini ve P - karoten'in akciğer ve kolon kanserlerinde mortaliteyi azalttığına dair sonuçlar bildirilmiştir (13).

Buna karşın p - karoten, E ve C vitaminli beslenmenin kolon adenomlarının gelişmesini önlemediği, ayrıca E vitamini veya P - karoten ile desteklenen diyetle rağmen sigara içenlerde akciğer kanseri sıklığında azalma olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (14, 15).

f- **Santral sinir sistemi**

İskemi veya travma sonucu süperoksit ve hidrojen peroksit gibi radikaller doku hasarından sorumludur. Ayrıca özellikle demir iyonunun varlığında diğer radikaller de zararlı etkilere sahiptir. Bu durum özellikle beyin için önemlidir. Beyin dokusu demir iyonundan zengindir fakat serebrospinal sıvı salınan demir iyonlarını bağlayacak (zararsızlaştıracak) kapasiteye sahip değildir. Başta Parkinson ve Alzheimer hastalığı olmak üzere birçok nörolojik hastalıkta ROP'ların zararlı etkileri mevcuttur. Bu zararlı etkilerin E vitamini ve demir iyonu bağlayıcılarıyla tedavisine dair çalışmalarda mevcuttur (16).

g- **Böbrekler**

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında ROP'ların böbrek hastalıklarında patofizyolojik önemleri saptanmıştır. Böbrek dokusu veya idrarda oksidan hasar ürünlerinin saptanması yanında ROP inhibitörleriyle koruyucu etkinin gösterilmesi bunu kanıtlamıştır (17).

Minimal lezyon hastalığı, membranöz nefropati gibi glomerüler hastalıklar, post - iskemik ve toksik (sisplatin, gentamisin, kontrast ilaçlar, myoglobinüri, hemoglobinüri vb) sebeplerle oluşan akut böbrek yetmezliği ve pyelonefrit ROP'ların patogenezinde rol oynadığı düşünülen böbrek hastalıklarındandır (18). ROP kaynakları böbrek hücreleri, nötrofiller veya dolaşımdaki diğer hücreler olabilir. Glomerüler

mesangial hücreler kompleman 5b - 9 - membran kompleksleriyle reaksiyona girdiklerinde ROP sentezleyebilirler. Böbreklerde oluşan ve doku hasarına yol açan oksidan radikaller böbreğin antioksidan savunma sistemleriyle temizlenirler. Kronik böbrek yetmezliğinde ise ROP'lar artmış, antioksidan savunma ise azalmıştır (19). Bozulan bu denge üremiye bağlı aneminin patogenezinde de rol oynayabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptopril sülfhidril grubu da içerdiğinden in vivo antioksidan özelliğe de sahip olup kronik böbrek yetmezliği ve diyabetik nefropatili hastalarda hastalığın progresyonunu azaltabilmektedir (20).

h- **Retinopati**

Prematüre bebeklerde erken dönemde E vitamini ile yapılan tedavi ile retinopati sıklığı ve şiddetinin azaltıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat bu çalışma gruplarında suprafizyolojik düzeylerdeki E vitamininin bebeklerde sepsis ve enterokolite yol açabileceği de bildirilmiştir (21).

i- **Sepsis ve septik şok**

Başta Staphylococcus aureus gibi infeksiyöz ajanlar ayrıca lökotrienler ve prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla oksidan moleküller salgılatırlar. Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyal savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir.

İnfeziyöz ajanlarla savaş için gerekli olan oksidan moleküller, kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar. ROP'lar endotel hasarı ile mikrosirkülasyonda bozulmaya yol açarlar (22,23).

j- **Romatolojik hastalıklar**

Romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda yüksek oranda bulunan inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan süperoksit ve hidrojen peroksit gibi radikaller eklem hasarı ve pannus oluşumuna yol açarlar (24).

k- **Karaciğer hastalıkları**

Preeklampsi, yaşlanma süreci ve termal hasar modellerinde de ROP'ların arttığı ve antioksidan savunmanın azaldığı gösterilmiştir.

2- **Hastalıkların Tedavisinde Antioksidanlar**

Günümüzde klinik kullanıma girebilecek ve

artmış antioksidanları etkisizleştirebilecek olan antioksidanlar **Tablo 2'**de görülmektedir.

Tablo 2: Tedavide kullanılabilen antioksidanlar:

- Rekombinant SOD
- Demir bağlayıcıları: Desferrioksamin
- Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopurinol
- Trimetazidin
- E vitamini
- C vitamini
- Thiol içerenler: Glutasyon
- A vitamini - P karoten
- Probukol
- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

a- SOD

Hayvan modellerinde SOD, inflamasyon bölgesine nötrofil migrasyonunu ve endotele adezyonu azaltarak antiinflamatuvar etki yapar. Günümüzde rekombinant insan SOD'ları mevcuttur. SOD, reoksijenizasyon hasarını önlemede kullanılabilir. Myokardial infarktüste tek başına trombolitik ajan yerine trombolitik ajan ve SOD beraber kullanılırsa fonksiyonel aktivite artar, mortalite azalır. Teorik olarak bu bilgi anlamlı olsa da bazı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. Petch ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları çalışmalarında insanlarda trombolitik ajanların tek başına kullanımının belirgin bir problem doğurmadığını bildirmişlerdir (25). Hayvan modellerinde reperfüzyon ani olarak gelişmesine karşın, insanlarda trombolitik reperfüzyon yavaştır ve yavaş reoksijenizasyon reperfüzyon hasarını en az düzeye indirebilmektedir (25). Bunun dışında bazı hayvan modellerinde SOD'un endotoksik ve hipovolemik şok, pankreatit ve gastrointestinal iskemide koruyucu olabileceği bildirilmiştir.

b- Desferrioksamin

Bağlayıcı ajanlar metal iyonu tutulumunun olduğu hastalıklarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadırlar. İnsanlarda klinik kullanıma giren demir iyonu bağlayıcısı ise desferrioksamindir. Desferrioksamin, ferri demirin güçlü bir bağlayıcısıdır ve demir iyonuna bağımlı lipid peroksidasyonunu önler. Aynı zamanda diyaliz tedavisi gören üremik hastalarda Alüminyum depolanmasında ve Alzheimer hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır. Desferrioksamin, transferrin veya laktoferrine bağlı demir iyonlarını uzaklaştırmada zayıf bir etkinliğe sahiptir. Terapötik olarak bulunduğu 20 - 100 mmol / L'lik konsantrasyonları in vivo ve in vitro ortamda hücre proliferasyonunu önleyebilir. Bu etki hücrelerdeki demir düzeyinin düşmesi ve / veya ribonükleozid difosfat redüktaz enziminin inhibisyonu

sonucu oluşabilmektedir (26).

c- Ksantin oksidaz inhibitörleri

Ksantin oksidaz, iskemik dokular reoksijenize olduğunda oluşan ROP'ların ana kaynağıdır. Bu sebeple allopurinol gibi ksantin oksidaz inhibitörleri kardiyak, serebral veya gastrointestinal reoksijenizasyon hasarına karşı koruyucu etkilere sahip olabilmektedirler.

d- Trimetazidin

Trimetazidin iskemik veya hipoksik ortamda oluşan hücresel değişiklikleri önler; normal koşullarda hücresel iyon ve kanallar üzerine etki yapmaz. Hipoksik hücrelerde ROP yapımını azaltır. Hipoksi sonucu azalan myokardiyal - ATP düzeylerini artırır, kardiyak hücrelerde sodyum ve kalsiyum birikimini önler, hücre içi asidozu antagonize eder, hücre dışına potasyum kaybını azaltır. Normal koşullarda trimetazidin gastrointestinal, respiratuvar ve renal fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur. İskemik koşullarda ise renal koruyucu etkisi vardır. Son yıllarda trimetazidin siklooksijenaz enzimini bloke ederek araziidonik asit üzerinden tromboksan - A2 sentezini inhibe ederek trombosit adhezyon ve agregasyonunu önlediği de bildirilmektedir (27).

e- E vitamini

Yağ malabsorpsiyon sendromlarında olduğu gibi E vitamininin uzun süreli eksikliğinde ciddi nörolojik hasar oluşabilir (28). Epidemiyolojik çalışmalarda E vitamininin ateroskleroza karşı koruyucu etkinliği olduğu bildirilmiştir. Prematüre bebeklerde E vitamininin terapötik kullanımı hem retrolental fibroplazinin ilerlemesini geciktirir, hem de serebral kanama ve hemolitik sendrom insidansını azaltır (29). Doğuştan glutasyon sentetaz veya glukoz - 6 - fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı gelişen hemolitik sendromların tedavisinde E vitamini önerilmektedir.

Bununla birlikte prematüre bebeklerde yüksek dozlarda intravenöz E vitamini kullanımı fagositoz işlevini önleyerek ciddi infeksiyonlara yol açabilir. Farmakolojik dozlarda E vitamini, lipoksigenez enzimini zayıf derecede baskılayarak trombotik vasküler hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir (30).

f- C vitamini

C vitamini insan vücudunda birçok hidroksilaz enzim sisteminde kofaktör olarak görev yaptığından diyetle bulunmalıdır. Sigara içimi C vitamini tüketimini

arttırdığından ve C vitamini akciğerlerin antioksidan savunmasında önemli olduğundan sigara içenlerin, içmeyenlere göre daha fazla C vitaminine ihtiyaçları vardır (31).

Demir ve bakır gibi metalo-iyonların yokluğunda C vitamini güçlü bir antioksidandır. Fakat metalo-iyonların varlığında tehlikeli olabilirler. Benzer şekilde sağlıklı bireylerde 20 grama kadar ulaşan mega dozlarda bile C vitamininin zararlı etkileri gösterilememesine karşın ileri dönem kanserli hasta grubunda letal hemorajik tümör nekrozu gelişebileceği rapor edilmiştir.

g- Glutasyon

Glutasyonun insan metabolizmasında birçok işlevi vardır. Transplantasyon amacıyla organların korunmasında ve siklofosamid gibi sitotoksik ilaçların organ hasarını oluşturmasını engellemede yararlı katkıları vardır. Ayrıca kistik fibrosis gibi hastalıklarda aktive fagositlerden kaynaklanan ROP'ların yaptıkları akciğer hasarını da azaltırlar (32).

h- Karotenoidler:

Karotenoid pigmentlerden özellikle p - karoten güçlü bir antioksidandır. Porfirili hastaları fotosensitizasyondan korumada ve aterosklerozun önlenmesinde önemlidir (33).

i- Probukol

Probukol, lipid peroksidasyonunu önler, okside - LDL oluşumunu azaltır. Bu nedenle koroner by-pass operasyonundan sonra aterosklerotik plakların gelişiminin azaltılması amacıyla probukol kullanımını öneren çalışmalar vardır (29, 34).

j- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Kaptopril, serbest sülfhidril grubu içeren bir anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür. Bu özelliği nedeniyle serbest radikal oluşumunu engelleyebilmektedir (20).

KAYNAKLAR

1. Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987; 107: 526 - 545.
2. Southorn P. Free radicals in medicine II. Involvement in human disease. Mayo Clin Proc 1988; 63: 390 - 408.
3. Regnström J, Nilsson J, Tornvall P et al. Susceptibility to low - density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. The Lancet 1992;339:1183-1186.
4. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. Circulation 1991; 84: 1420 - 1425.
5. Parthasarathy S, Wieland E, Steinberg D. Low density protein enriched in oleic acid is protected against oxidative modification: Implications for dietary prevention of atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 3894 - 3898.
- 6- Lawrence J. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. FASEB J. 1987; 1: 441 - 445.
7. Repine J. Oxidant - antioxidant balance: Some observations from studies of ischemia - reperfusion in isolated perfused rat hearts. Am J Med 1991; 91: 30-45S.
8. Opie L. Myocardial ischemia - Metabolic pathways and implications of increased glycolysis. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4:777 - 790.
9. Wang Q, Giri SN, Hyde DM et al. Niacin attenuates bleomycin - induced lung fibrosis in the hamster. J Biochem Toxicol 1990; 5: 13 - 22.
10. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. Am J Med 1991; 91: 14S-21S.
11. Akaike T, Ando M, Oda T et al. Dependence on O2-generation by xanthine oxidase of pathogenesis of influenza virus infection in mice. J Clin Invest 1990; 85: 739 - 745.
12. Grisham M. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. The Lancet 1994; 344 Sep 24: 859-861.
13. Cerutti P. Oxy - radicals and cancer. The Lancet 1994; 344 Sep. 24: 862-863.
14. Greenberg ER., Baron J, Tosteson T et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. N Engl J Med 1994; 331: 141-147.
15. Heinonen OP, Huttunen JK, Albanes D et al. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 1994; 330: 1029- 1035.
16. Halliwell B. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Acta Neurol Scand 1989; 126:23-33.
17. Nath AK, Fischereder M and Hostetter H. The role of oxidants in progressive renal injury. Kidney Int 1994; 45 (Suppl 45): S-III-S-115.
18. Ichikawa et al. Renal antioxidant enzymes. Kidney Int 1994; 45: 1 -9.
19. Kuroda M, Asaka S, Tofuku Y et al. Serum antioxidant activity in uremic patients. Nephron 1985; 41: 293-298.
20. Breyer J,Hunsicker GL, Bain P.R et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. Kidney Int 1994; 45 (Suppl 45): S-156 - S-160.
21. Lois J, Graham E, Soraya A et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: A controlled clinical trial. J Pediatr 1989; 114: 827 - 838.
22. Henderson W. The role of leukotriens in inflammation.

- Ann Intern Med 1994; 121: 684 - 697.
23. Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120 (9): 771 - 778.
 24. Halliwell B, Hoult JRS, Blake DR. Oxidants, inflammation and anti - inflammatory drugs. *FASEB Journal* 1988; 2: 501 -514.
 25. Petch MC. Dangers of thrombolysis. *British Medical Journal* 1990; 300: 483.
 26. Voest E, Vreugdenhil G, Marx M. Iron - chelating agents in non - iron overload conditions. *Ann Intern Med* 1994; 120:490-499.
 27. Harpey C, Clauser P, Labrid C et al. Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1988; 6(4): 292-312.
 28. Cynamon H, Milov D, Valenstein E et al. Effect of vitamin E deficiency on neurologic function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 113: 637-640.
 29. Phillips G, Tangney CC. Relationship of plasma alpha tocopherol to index of clinical severity in individuals with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1992; 11 (4): 227-231.
 30. Harris WS. The prevention of atherosclerosis with antioxidants. *Clin Cardiol* 1992; 15 (9): 636 - 640.
 31. Van Antwerpen L, Theron A J, Myer MS et al. Cigarette smoke-mediated oxidant stress, phagocytes, vitamin C, vitamin E, and tissue injury. *Ann N Y Acad Sci* 1993;28:53-65.
 32. Kenneth L. Role of free radicals in lung injury. *Chest* 1986; 89 (6): 859-863.
 33. Ginter E. A new concept of atherogenesis: the role of oxygen radicals. *Vnitr Lek* 1992; 38 (11): 1096-1104.
 34. Bocan TM, Mueller SB, Brown EQ. Antiatherosclerotic effects of antioxidants are lesion- specific when evaluated in hypercholesterolemic New Zealand white rabbits. *Exp Mol Pathol* 1992; 57 (1): 70 - 83.