

## ARTICLE TYPE: REVIEW

## The Importance of Antioxidants Against Cardiovascular Diseases

## ANTİOKSİDANLARIN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARA KARŞI ÖNEMİ

Yasemin HACANLI\*

\*Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.  
yaseminhacanli@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4427-8149.

## ÖZET

Kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına neden olan faktörler arasında yer alan sigara, yetersiz fiziksel aktivite, hipertansiyon, obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi etkenlere ek olarak ayrıca bu hastalıklarda oksidatif stresin rolü de bulunmaktadır. Oksidatif stres, canlı da oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin antioksidanların zararına olacak şekilde bozulmasından kaynaklanır. Bu durum, kardiyak yeniden şekillenmenin patofizyolojisinde ciddi bir etken olduğu ve kalp yetmezliğinin oluşumuna ve gelişimine neden olduğu belirtilmiştir. Canlıda metabolik faaliyetler sonucunda yan ürün olarak serbest radikaller sentezlenmektedir. Hücrede bu radikallerin yoğunluğu arttığı zaman oksidatif stres tetiklenir. Organizmada serbest radikalleri ortamdaki temizleyerek oksidatif stresin oluşmasını engelleyen maddelere antioksidanlar denir. Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu denetlerler. Bu şekilde lipid peroksidasyonun meydana gelmesini inhibe ederek oksidatif stresin oluşmasını engellerler. Sonuç olarak antioksidanlar, serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırabilecek güçlü fonksiyonu bulunan maddeler olup, bu yolla immün sistemi güçlendirerek hastalık ihtimalini de azaltmış olurlar. Bu maddeler bitki veya organizma kökenli olabilirler. Beslenme yoluyla alınan meyve ve sebzeler antioksidan yönünden önemli kaynaklardır. Yapılan çalışmalarda çoğu bitkisel ürünlerin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi dejeneratif rahatsızlıkların engellenmesinde terapötik ajanlar olarak rol oynadıkları ortaya konulmuştur. Bu derleme çalışmasındaki amacımız, kardiyovasküler hastalıkların nedenlerinden biri olan oksidatif hasar ve bu hasarı nötrleştirebilme gücü olan antioksidanlar hakkında genel bir bilgi sunmaktır. Ayrıca polifenollerini içeren antioksidan özelliklerinin olduğu bilinen bazı baharat ve meyvelerin kardiyovasküler risklere karşı etkilerini ortaya koyan çalışmalara kısaca değinmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, Kardiyovasküler Hastalıklar, Oksidatif Stres

## ABSTRACT

In addition to factors such as smoking, insufficient physical activity, hypertension, obesity, diabetes and hyperlipidemia, which are among the factors that cause cardiovascular diseases, oxidative stress also plays a role in these diseases. Oxidative stress results from the disruption of the balance between oxidants and antioxidants in living things, to the detriment of antioxidants. It has been stated that this situation is a serious factor in the pathophysiology of cardiac remodeling and causes the formation and development of heart failure. As a result of metabolic activities in living things, free radicals are synthesized as by-products. When the density of these radicals increases in the cell, oxidative stress is triggered. Substances that prevent oxidative stress by clearing free radicals from the environment in the organism are called antioxidants. Antioxidants control the formation of free radicals. In this way, they prevent oxidative stress by inhibiting the occurrence of lipid peroxidation. As a result, antioxidants are substances with a powerful function that can remove free radicals from the environment, thus strengthening the immune system and reducing the possibility of disease. These substances may be of plant or organism origin. Fruits and vegetables taken through diet are important sources of antioxidants. Studies have shown that most herbal products play a role as therapeutic agents in preventing degenerative diseases such as cardiovascular diseases, diabetes and cancer. The aim of this review study is to provide general information about oxidative damage, one of the causes of cardiovascular diseases, and antioxidants that have the power to neutralize this damage. In addition, we briefly mention the studies that reveal the effects of some spices and fruits containing polyphenols, which are known to have antioxidant properties, against cardiovascular risks.

**Keywords:** Antioxidant, Cardiovascular Diseases, Oxidative Stress

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yasemin HACANLI, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, yaseminhacanli@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4427-8149

Bu makaleye atıf yapmak için/Cite this article: Hacanlı Y. Antioksidanların Kardiyovasküler Hastalıklara Karşı Önemi. Mehes Journal. 2023; (1)1: 1-10. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1043118>

## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve kan damarları ile ilgili defektleri içerir. Serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı (PAH), koroner kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği vb. hastalıklar KVH içerisinde yer alır (1).

KVH'lerin oluşmasına neden olan faktörler arasında sigara, yetersiz fiziksel aktivite, hipertansiyon, obezite, diyabet, hiperlipidemi vb. (2) yer alırken ayrıca bu hastalıklarda oksidatif stresin rolü de bulunmaktadır. Oksidatif stres, canlı da oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin antioksidanların zararına olacak şekilde bozulmasından kaynaklanmaktadır (3). Bu durum, kardiyak yeniden şekillenmenin patofizyolojisinde ciddi bir etken olduğu ve kalp yetmezliğinin oluşumuna ve gelişimine neden olduğu belirtilmiştir (4). Ayrıca oksidatif stres sadece KVH'ler değil beraberinde diyabet, kanser, immün rahatsızlıkların patogenezinde de yer almaktadır (3). Canlıda metabolik faaliyetler sonucunda yan ürün olarak serbest radikaller sentezlenmektedir (5). Hücrede bu radikallerin yoğunluğu arttığı zaman oksidatif stres tetiklenmektedir (6). Oksidatif stresi oluşumuna neden olan serbest radikaller nitrojen (RNS) veya oksijen kaynaklı (ROS) olabilirler (7). Ayrıca bu radikaller endojen veya eksojen olarak meydana gelebilirler. Endojen kaynaklı serbest radikaller endoplazmik retikulum, mitokondri, plazma zarı, çekirdek ve sitozol gibi diğer organellerde hücrel faaliyetler sonucu üretilirler. Eksojen kaynaklı serbest radikaller ise kimyasal çözücüler, inflamatuvar sitokinler, alkol, pestisitler, radyasyon, ağır metaller, çevre kirliliği gibi dış kaynaklı nedenlerden dolayı sentezlenebilirler (8). Canlıda serbest radikalleri ortamdaki temizleyerek oksidatif stresin oluşmasını engelleyen maddelere antioksidanlar denir. İmmün sistemi güçlendirerek hastalık ihtimalini de azaltmış olurlar (9).

## Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu denetlerler (10). Bu etkinlikleri ile lipid peroksidasyonun meydana gelmesini inhibe ederek oksidatif stresin oluşmasını engellerler. Yani, serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırabilecek güçlü fonksiyonu bulunan maddelerdir. Antioksidanlar bitki veya organizma kökenli olabilirler (10).

Beslenme yoluyla alınan meyve ve sebzeler antioksidan yönünden önemli kaynaklardır. Canlı vücudundaki antioksidanlar farklı yollarla etkinlik göstermektedirler. Bu yollar; metallerin şelatlanması, lipid peroksidasyonunun engellenmesi ya da serbest radikal türlerinin ortamdaki yok edilmesidir (3). Yapılan çalışmalarda çoğu bitkisel ürünlerin KVH, diyabet ve kanser gibi

dejeneratif rahatsızlıkların engellenmesinde terapötik ajanlar olarak rol oynadıkları ortaya konulmuştur (10). Ancak diğer bileşiklerle reaksiyonları, doz ayarlaması ve tedavinin yeterliliği hakkında daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (3).

Antioksidanlar endojen (Tablo 1) ve eksojen (Tablo 2) olmak üzere ikiye ayrılır. Endojen antioksidanlar canlı vücudu tarafından üretilenlerdir. Eksojen antioksidanlar ise beslenme yolu ile dışardan alınan antioksidanlardır. Hem endojen hem de eksojen antioksidanlar bağışıklık sistemini güçlendirmede rol oynarlar (9). Ayrıca serbest radikalleri ortamdan süpürerek antioksidan-oksidan arasındaki dengenin korunmasını sağlarlar (11).

**Tablo 1.** Endojen Kaynaklı Antioksidanlar (11).

ENDOJEN KAYNAKLI ANTIOKSİDANLAR		
Enzimatik Antioksidanlar	Nonenzimatik Antioksidanlar	
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Glutasyon (GSH)	Lipoik asit (LA)
Katalaz (CAT)	Ürik asit	Seruloplazmin ve Transferrin
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Selenyum
Glutasyon Peroksidaz (GPx)	Albümin	Koenzim Q10 (CoQ10)
	Melatonin	

**Tablo 2.** Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar (11)

EKSOJEN KAYNAKLI ANTIOKSİDANLAR		
İlaç Olarak Alınan Eksojen Antioksidanlar	Vitamin Kaynaklı Eksojen Antioksidanlar	Polifenoller
Rekombinant süperoksit dismutaz	Vitamin C (Askorbik asit)	
Ksantin oksidaz inhibitörleri vb. (pterin aldehit, tungsten, allopürinol, oksipürinol)	Vitamin E	
Trolox-C (vitamin E analogu)	Folik asit	
NADPH oksidaz inhibitörleri (nonsteroidler, antiinflamatuvar İlaçlar vb.)	β-karoten	

## Endojen Kaynaklı Antioksidanlar

Hücreler, oksidatif hasarın zararlı etkilerinden, antioksidanlar sayesinde korunurlar. Endojen antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik olarak ikiye ayrılır (12). Enzimatik olanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), Glutasyon Redüktaz (GR) ve Glutasyon Peroksidaz (GPx) enzimleridir. Nonenzimatik antioksidanlar ise glutasyon (GSH), ürik asit, bilirubin, albümin, melatonin,  $\alpha$ -Lipoik asit (ALA), Seruloplazmin ve Transferrin, Selenyum ve Koenzim Q10 (CoQ10)' dur (11).

## Enzimatik Antioksidanlar

**Süperoksit Dismutaz (SOD):** ROS' un bazal seviyelerini düzenlemede rol oynar (13). Mitokondride manganez (Mn) içeren SOD (Mn SOD), sitozolde  $\text{Cu}^+$  ve çinko (Zn) içeren SOD (Cu/Zn SOD), hücre dışı sıvılarda ekstrasellüler SOD (EC SOD) olarak üç farklı formda bulunur (14).

**Katalaz (CAT):** Hücreleri, hidrojen peroksitin zararlı etkilerine yönelik muhafaza eden bir enzimdir. CAT'ın yeterli düzeyde olmaması veya aktif formda bulunmaması ROS' un sentezinin artmasına neden olur (15).

**Glutasyon Redüktaz (GR):** Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfatın (NADPH) bir elektronundan yararlanarak okside glutasyon disülfid' in GSH' ye indirgenmesini sağlar (16).

**Glutasyon Peroksidaz (GPx):** Hücreyi, hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif hasara karşı korur (11). DNA hidroperoksitleri, hidrojen peroksiti ve lipit hidroperoksitleri metabolize etmek için elektron gereksinimini GSH' den temin eder. Selenyuma bağımlı ve selenyuma bağımlı olmayan diye iki farklı formda bulunur. İlk formu, hidrojen peroksite ve organik hiperoksitlere karşıdır. İkinci formu ise, organik hidroperoksitlerin metabolize etmede rol oynar (17).

## Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar

Bu grupta Vitamin C, E,  $\beta$ -karoten ve folik asit bulunmaktadır (18).

**Vitamin C:** C vitamini her yerde yaygın bir şekilde bulunabilmektedir ve askorbat (indirgenmiş yapısı) olarak enzimatik ve enzimatik olmayan işlevlerde rol oynar. Örneğin; elektron donörü olarak peptit hormon amidasyonunda, norepinefrin-karnitin biyosentezinde ve tirozin metabolizması fonksiyonlarında bulunur. Ayrıca vazorelaksasyonun ayarlanması gibi vasküler işlevlerde de yer alır. (19). C vitamini, serbest radikalleri ortamdaki antioksidan faaliyetler

göstererek yok eder. Oksitlenmiş E vitamininden ( $\alpha$ -tokoferoksil radikali) E vitaminini ( $\alpha$ -tokoferol) yeniden sentezleyebilir, glutatyon ve ürat radikallerinin konsantrasyonlarını da düşürebilir (20).

**Vitamin E:** E vitamini yağda çözünen, güçlü bir antioksidan potansiyele sahip, dört tokoferol ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) ve dört tokotrienol ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) birimlerinden oluşan ve insanda biyolojik yapısı  $\alpha$ -tokoferol olarak en iyi bilinen vitamindir. Vitamin E' nin iskemi, ateroskleroz, kardiyomiyopati, hipertansiyon ve kalp hipertrofisi gibi bazı KVH' lere ve nörolojik bozukluklara karşı koruma özelliklerine sahip olduğu bilinmektedir (21).

**$\beta$ -karoten:** A vitaminine dönüştürülebildikleri için provitamin olarak da bilinmektedir. Kuvvetli antioksidan etkinliklere sahiplerdir (21).

**Folik Asit:** Memelilerde üretilemediğinden dolayı dışardan takviye yoluyla alınırlar. B9 vitamini olarak da adlandırılmaktadır. Folik asid nöroprotektif, anti-kardiyovasküler, anti-kanser ve antioksidan işlevlere sahiptir (22).

Doğal antioksidanlardan olan vitaminin E ve C üzerinde yapılan çalışmalarda, ateroskleroza bağlı KVH' nin önlenmesinde etkili olduğu ortaya konulmuştur (23).

### **Polifenoller**

Bitkisel diyetlerde vitaminlerin yanı sıra antioksidan içeriğine sahip bileşikler polifenolik bileşiklerdir. Yapılan araştırmalarda elde edilen veriler, oksidatif stres oluşturulan hücrelerde polifenolik bileşiklerin anti-sitotoksik ve anti-genotoksik özellikler gösterdiği ortaya konulmuştur (24). Bu bileşikler, fenol halkaları ihtiva eden fitokimyasallardır (25). Flavonoidler (Flavonoller, Flavonlar, Flavanonlar, İzoflavonlar), fenolik asitler (hidroksisinnamik asitler, hidroksibenzoik asitler), stilbenler (pikeatannol, resveratrol), lignanlar (pinoresinol, sesamol, enterodiol, sinol), tanenler (yoğunlaştırılmış tanenler, hidrolize olabilen, hidrolize olamaz) olmak üzere bölümlere ayrılır (Tablo 3) (26).

Antosiyaninler Tahıllar, meyveler, sebzeler, çikolata ve bitkisel içecekleri de içeren pek çok bitkisel besinde birçok farklı polifenol yer almaktadır (25).

**Tablo 3.** Başlıca Polifenol Sınıfları (26).

POLİFENOLLER				
Flavonoidler	Fenolik Asitler	Stilbenler	Lignanlar	Tanenler
Flavonoller	hidroksisinnamik asitler	Pikeatannol	Pinoresinol	Yoğunlaştırılmış tanenler
Flavonlar	Hidroksibenzoik asitler	Resveratrol	Sesamol	Hidrolize olabilen
Flavanonlar			Enterodiol	Hidrolize olamaz
İzoflavonlar			Sinol	
Antosiyaninler				

## TARTIŞMA

Polifenol içeren bitki ve baharatlar üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, bu bitki ve baharatların antioksidan ve anti-inflamatuar fonksiyonlar gösterdiğini ortaya koymuştur (27). Baharat olarak kullanılan zerdeçalın bileşenlerinden olan kurkumin polifenolik bir bileşiktir (28). Kurkumin, kuvvetli antimikrobiyal özelliği ile birlikte kardiyovasküler, obezite ve bazı kanser çeşitlerine karşı etkin fonksiyonları bulunmaktadır. Genistein, resveratrol vb. nutrasötiklerle daha etkili olduğu açıklanmıştır (29). Yang ve arkadaşları 65 hastayı, kurkumin takviyesi alan (n=33) ve sadece plasebo alan hastalar (n=32) olarak iki gruba ayırdılar. On iki hafta sonra kurkumin desteği alan grupta düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyi azalma gösterirken, yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyi ise anlamlı şekilde artış göstermiştir (30). Timokinon, inflamasyonu ve oksidatif stresi hafifletme özelliği gösteren, KVH ve kanser gibi rahatsızlıklara karşı olumlu fonksiyonu bulunan çörek otunun etkin bir bileşenidir (31). Atta ve arkadaşları sıçanlarda diyabet oluşturarak, diyabetin neden olduğu kardiyak miyopati üzerine antioksidan özelliği bulunan Timokinon' un iyileştirici etkisini incelediler. Çalışma sonunda Timokinon takviyesi, toplam süperoksit dismutaz oranının önemli ölçüde yükselmesini sağlarken kardiyak malondialdehit seviyesinde ise düşüşe neden oldu. Timokinon' nun kardiyak dokunun antioksidan özelliğini iyileştirdiği görülmüştür (32).

KVH' ler gibi oksidatif stres ile bağlantılı rahatsızlıklarda, meyve-sebze tüketiminin düzenli ve uzun dönemde uygulanması koroner arterlerle ilgili hastalık ihtimalini azalttığı, fazla miktarda meyve-sebze tüketiminin ise iskemik ve hemorajik inme ile ters yönlü bir bağlantıya sahip olduğu açıklanmıştır (33).

Polifenol bileşikler, meyve-sebze ve çikolata gibi gıdalarda bulunurlar. Bu gıdaların düzenli alınması, kardiyovasküler rahatsızlıklar başta olmak üzere birçok hastalığın engellenmesinde veya iyileştirilmesinde rol oynayabilir (34). 2009-2017 yılları arasında 84.158 bireyin katıldığı kohort çalışmasında, polifenollerin fazla miktarda alınmasının KVVH' lerin meydana gelme ihtimalini azalttığı istatistiksel olarak ortaya konulmuştur (35). Yaklaşık 10,1 yıl süresince 17.065 katılımcının dahil edildiği çalışmada, flavonoid alımı az olan grup ile flavonoid alımı fazla olan grup karşılaştırıldığında KVVH riskinin flavonoid alımının az olan grupta daha fazla olduğu görülmüştür (36). Japonya'da KVVH' si, diyabet ve kanser gibi hastalıkları bulunmayan 46.415 kadın ve 38.182 erkekten oluşan bir çalışmada, son bir yıl içerisinde yedikleri çikolata ve diğer besinlerin hem porsiyonlarını hem de tüketme sıklıklarını bildirmişlerdir. 12,9 yıl süren takip programından sonra kadınlarda çikolata düşük inme oranı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (37). Larsson ve arkadaşlarının isveçli yetişkinler üzerinde yaptıkları bir prospektif çalışmada, fazla olmamak koşuluyla haftalık düzenli birkaç porsiyon çikolata tüketen bireyler ile tüketmeyen bireyler miyokard enfarktüsü yönünden karşılaştırıldı. Miyokard enfarktüsü riskinin düzenli çikolata alımıyla azaltılabileceği açıklanmıştır (38). Heneghan ve arkadaşlarının meyve takviyesinin endotel fonksiyonu ve arteriyel sertlik gibi KVVH risk markerleri üzerine etkilerini inceledikleri ve randomize kontrollü çalışmalardan elde ettikleri verileri de içeren derlemede, meyve desteğinin KVVH risk markerleri üzerine pozitif etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Bu yüzden meyvelerin kalp koruyucu diyetin bir parçası olduğunu gösteren kuvvetli ispatlar bulunmaktadır (39).

## SONUÇ

Canlı vücudunda antioksidan maddeler ile oksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin oksidanların lehine bozulması durumunda KVVH' ler başta olmak üzere birçok hastalıkta oluşmaya başlıyor. Canlı vücudu serbest radikallerin oluşturduğu hasara karşı kendini antioksidan mekanizmalarla koruyor. Bu yüzden günlük besin tüketiminde antioksidan içeriği bakımından zengin besinlerin tercih edilmesi gerekiyor. Ancak diğer bileşiklerle reaksiyonları, doz ayarlaması ve tedavinin yeterliliği hakkında daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından, bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

**Etik Onay**

Çalışmamız derleme olduğu için etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

**Çıkar Çatışması**

Yazar(lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Yazar Katkıları**

Yasemin HACANLI: Makale hipotez, Literatür tarama, Yazma.

**Mali Destek/Finansman**

Yok

**KAYNAKLAR**

1. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J.* 2017;25:231–242.
2. Hajar R. Framingham contribution to cardiovascular disease. *Heart Views.* 2016;17:78-81.
3. Szymanska R, Pospíšil P, Kruk J. Plant-Derived Antioxidants in Disease Prevention 2018. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:2068370.
4. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(6):H2181-90.
5. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82(2):291-5.
6. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 5):1147-50.
7. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
8. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):363-383.
9. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. *J Dent Allied Sci.* 2012;1(2):63-66.
10. Ramana KV, Reddy ABM, Majeti NVRK, Singhal SS. Therapeutic Potential of Natural Antioxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9471051.
11. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. American Chemical Society, *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy.* 2011;Chapter 1:1-37.
12. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;44(2):532-553.



13. Karnati S, Luers G, Pfreimer S, Baumgart-Vogt E, Histochem Cell Biol. 2013;140(2):105-17.
14. He L, Eslamfam S, Ma X, Li D. Autophagy and the nutritional signaling pathway. *Front Agr Sci Eng.* 2016;3(3):222-230.
15. Galasso M, Gambino S, Romanelli MG, Donadelli M, Scupoli MT. Browsing the oldest antioxidant enzyme: catalase and its multiple regulation in cancer. *Free Radical Biol. Med.* 2021;172:264–272.
16. Eriksson S, Prigge JR, Talago EA, Arner ES, Schmidt EE. Dietary methionine can sustain cytosolic redox homeostasis in the mouse liver. *Nat. Commun.* 2015;6:6479.
17. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-associated Oxidative Stress. *Clinical Techniques Equine Practice.* 2003;2(3):278-291.
18. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2009;22:5-13.
19. Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency increase lifestyle-associated vascular disease progression? Evidence based on experimental and clinical studies. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(17):2084-104.
20. Michels AJ, Frei B. Vitamin C. In: *Biochemical, physiological, and molecular aspects of human nutrition.* Stipanuk MH, Caudill MA, Editors. St. Louis (MO): Elsevier/Saunders; 2012.p.626–54.
21. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
22. Sijlmasi O. Folic acid deficiency and vision: A review. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(8):1573-1580.
23. Riccioni G, D'Orazio N, Salvatore C, Franceschelli S, Pesce M, Speranza L. Carotenoids and vitamins C and E in the prevention of cardiovascular disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012;82(1):15-26.
24. Kocuyigit A, Koyuncu I, Taskin A, Dikilitas M, Bahadori F, Turkkan B. Antigenotoxic and antioxidant potentials of newly derivatized compound naringenin-oxime relative to naringenin on human mononuclear cells. *Drug and chemical toxicology* 2016;39(1):66-73.
25. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients.* 2016;8(1):17.
26. Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ameen SM et al. Natural polyphenols: chemical classification, definition of classes, subcategories, and Structures. *J AOAC Int.* 2019;102(5):1397-1400.
27. Singletary K. Thyme: history, applications, and overview of potential health benefits. *Nutr Today.* 2016;51:40–49
28. Rózański G, Kujawski S, Newton JL, Zalewski P, Słomko J. Curcumin and Biochemical Parameters in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Review. *Nutrients.* 2021;13:2654.

29. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174:1325–1348.
30. Yang YS, Su YF, Yang HW, Lee YH, Chou JI, Ueng KC. Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2014;28(12):1770-7.
31. Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, Uddin MJ, Dash R, Sikder MH, et al. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients.* 2021;13(6):1784
32. Atta MS, El-Far AH, Farrag FA, Abdel-Daim MM, Al Jaouni SK, Mousa SA. Thymoquinone Attenuates Cardiomyopathy in Streptozotocin-Treated Diabetic Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7845681.
33. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet.* 2006;367(9507):320-6.
34. Beşoluk D, Batar N. Diyet Polifenolleri ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020;3(1):39-49
35. Adriouch S, Lampuré A, Nechba A, Baudry J, Assmann K, Kesse-Guyot E. Prospective Association between Total and Specific Dietary Polyphenol Intakes and Cardiovascular Disease Risk in the Nutrinet-Santé French Cohort. *Nutrients.* 2018;10(11):1587.
36. Mendonça RD, Carvalho NC, Martin-Moreno JM, Pimenta AM, Lopes ACS, Gea A. Total polyphenol intake, polyphenol subtypes and incidence of cardiovascular disease: The SUN cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(1):69-78.
37. Dong JY, Iso H, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S; Japan Public Health Center–based Prospective Study Group. Chocolate consumption and risk of stroke among men and women: a large population-based, prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2017;260:8-12.
38. Larsson SC, Åkesson A, Gigante B, Wolk A. Chocolate consumption and risk of myocardial infarction: a prospective study and meta-analysis. *Heart.* 2016;102(13):1017-22.
39. Heneghan C, Kiely M, Lyons J, Lucey A. The Effect of Berry-Based Food Interventions on Markers of Cardiovascular and Metabolic Health: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(1).