

## SERBEST RADİKALLER ve BAZI HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Doç.Dr. Fatma SAĞLAM

Lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda serbest radikallerin neden olduğu ve fonksiyon kaybı ile hücre ölümlerine yol açan zincirleme bir reaksiyon sürecidir. Bu derlemede serbest radikallerin etkisiyle oluşan lipid peroksidasyonun bazı patolojik durumlarla ilintisi üzerinde yapılan araştırmalar derlenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Serbest radikaller, aktif oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonu, hastalıklar

**Key words:** Free radicals, reactive oxygen radicals, lipid peroxidation, diseases

### GİRİŞ

Son yıllarda aktif oksijen türleri ve bunların biyolojik sistemdeki etkinliği konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır (1). Serbest radikaller organizmada hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hem de iyonlaştırıcı radyasyon, ilaçlar ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisiyle oluşabilmektedir (2). Lipid peroksidasyonu membran fosfolipidlerinin oksidatif değişim sürecidir ve serbest radikaller lipid peroksidasyonunu başlatan temel maddelerdir (3). Lipid peroksidasyonunun Parkinson hastalığı, Down sendromu, muhtemelen şizofreni ve Alzheimer hastalığı kanser ve yaşlanmada etkili olduğu düşünülmektedir (3-5). Ayrıca peroksidasyonun aterosklerozis de önemli olduğu ve serebral iskemi ve kafa travması gibi beyin hasarına neden olan durumlardan sonra gelişen beyin disfoksiyonunda ve beyin hücresi ölümünde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğu belirtilmektedir (5-7).

\* H.Ü.Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi

## SERBEST RADİKALLER VE REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

Bir atom ya da molekülün yapısındaki elektronlar çekirdeğin etrafında yer alan yörüngede bulunurlar. Her bir yörünge iki adet elektron içerir. Eğer yörüngede bir elektron var ise bu elektron çiftlenme eğilimindedir. Serbest radikaller dış orbitallerinde paylaşılmamış elektron içeren reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir. Çiftlenmemiş elektron molekül formülünün yanına eklenen bir nokta (•) ile belirtilir. Bir tek elektron çiftlenmek eğilimde olduğu için serbest radikaller ileri derecede reaktiftirler (2-4,7). Moleküler oksijenin toksik oksijen radikallerine dönüşümü mitokondrial veya mikrosomal elektron transport zinciri yoluyla tek elektron transferi ile veya ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, flavin dehidrojenaz, amin oksidaz v.s gibi oksidant enzim sistemleri üzerinden gerçekleşir (8). Sitotoksik olan bazı oksijen türleri aşağıda gösterilmiştir (2,3).

$O_2\bullet$ : Süperoksit radikali,  $HO_2\bullet$ : Hidroperoksit radikali,  $H_2O_2$ : Hidrojen peroksit radikali,  $OH\bullet$ : Hidroksil radikali,  $ROO\bullet$ : Peroksit radikali (R=lipid),  $O_2$ : Singlet oksijen.

Moleküler oksijen bir atom ya da molekül ile okside olduğunda bir elektron alır ve böylece oksijenin indirgenmiş reaktif serbest radikalleri oluşur (3).

Serbest Oksijen Radikali Oluşumunu Arttıran Faktörler (3).

- 1.İntrasellüler Faktörler: Hiperbarik oksijen, kısmi iskemi, yaşlanma, transplantasyon, kimyasal ajanlar.
- 2.Ekstrasellüler Faktörler: Yanık, vaskülit, immün yetmezlik, konnektif doku hastalıkları, enfeksiyonlar.
- 3.İntrasellüler ve Ekstrasellüler Faktörler: Tedavi amaçlı radyasyon, ultraviyole, kimyasal karsinojenler.

## SERBEST RADİKALLERİN ZARARLI ETKİLERİ

Serbest radikaller reaktif yapılarından dolayı başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere yükseltgenebilen tüm hücre elemanları ile etkileşirler. Hücre dışında oluşan serbest radikaller hücre bileşinleri ile

etkileşmeden önce plazma zarını geçmek zorundadırlar. Bu nedenle plazma zarı serbest radikal reaksiyonları için kritik bir hedef oluşturur (2). Tablo 1'de serbest radikallerin hücre elemanları üzerindeki zararlı etkileri görülmektedir (2,3,9).

**Tablo 1. Serbest Radikallerin Hücre Elemanları Üzerindeki Zararlı Etkileri**

Hücre Elemanları	Zararlı Etkileri
Lipidler	Çeşitli organeller ile plazma zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu. Hücre membranlarındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerler ve lipid peroksidasyonu başlar.
Proteinler	Serbest radikaller aminoasitlerle reaksiyona girerek sülfidril gruplarının kaybına, karboksil gruplarının oluşumuna yol açarlar. Bu durum protein yapısındaki enzimlerin spesifik aktivitelerini ortadan kaldırır.
Karbonhidratlar	Polisakaritlerin depolimerizasyonuna neden olurlar
Nükleik asitler ve DNA	Baz hidroksilasyonu, çapraz bağlamalar, DNA iplikçiklerinin kırılması ve mutasyonlar görülür.

Organ ve dokuları oluşturan hücreler sıcak, soğuk radyasyon, çeşitli kimyasallar ve serbest radikaller gibi etkenlere karşı koymak zorundadırlar. Serbest radikaller metabolizma sırasında bazı biyokimyasal tepkimeler sonucu oluşurlar. Gerek dış etkiler gerekse serbest radikaller hücreler üzerinde sürekli oksidasyon stresi yaratırlar. Oksidasyon stresi beden çalışmasında, işlevi olan birçok molekülün bozulmasına neden olur. Bu moleküllerin başlıcaları: proteinler, nükleik asitler (DNA,RNA) ve lipitlerdir. Bu moleküllerdeki bozukluklar işlev görmeyen hücrelerin artmasıyla sonuçlanır. Bu da organ ve sistem düzeyinde yaşla ilintili dejenerasyon ve hastalıkların oluşmasına neden olur (10,11). Yaşlanma ile ilgili son zamanlarda ortaya atılan üç hipotez vardır. Serbest radikaller glikasyon ve maillard yaşlanma teorileri. Birincisinde, yaşla ilgili etkilerin selüler düzeyde zarar veren serbest radikal reaksiyonlarına bağlı olduğu, ikincisinde nonenzimatik glikasyon parçalanmasının görüldüğü ve en sonuncusunda da maillard reaksiyonları sonuncunda makromoleküllerin modifikasyonunun yaşlanmanın temel nedeni olduğu ileri sürülmektedir.

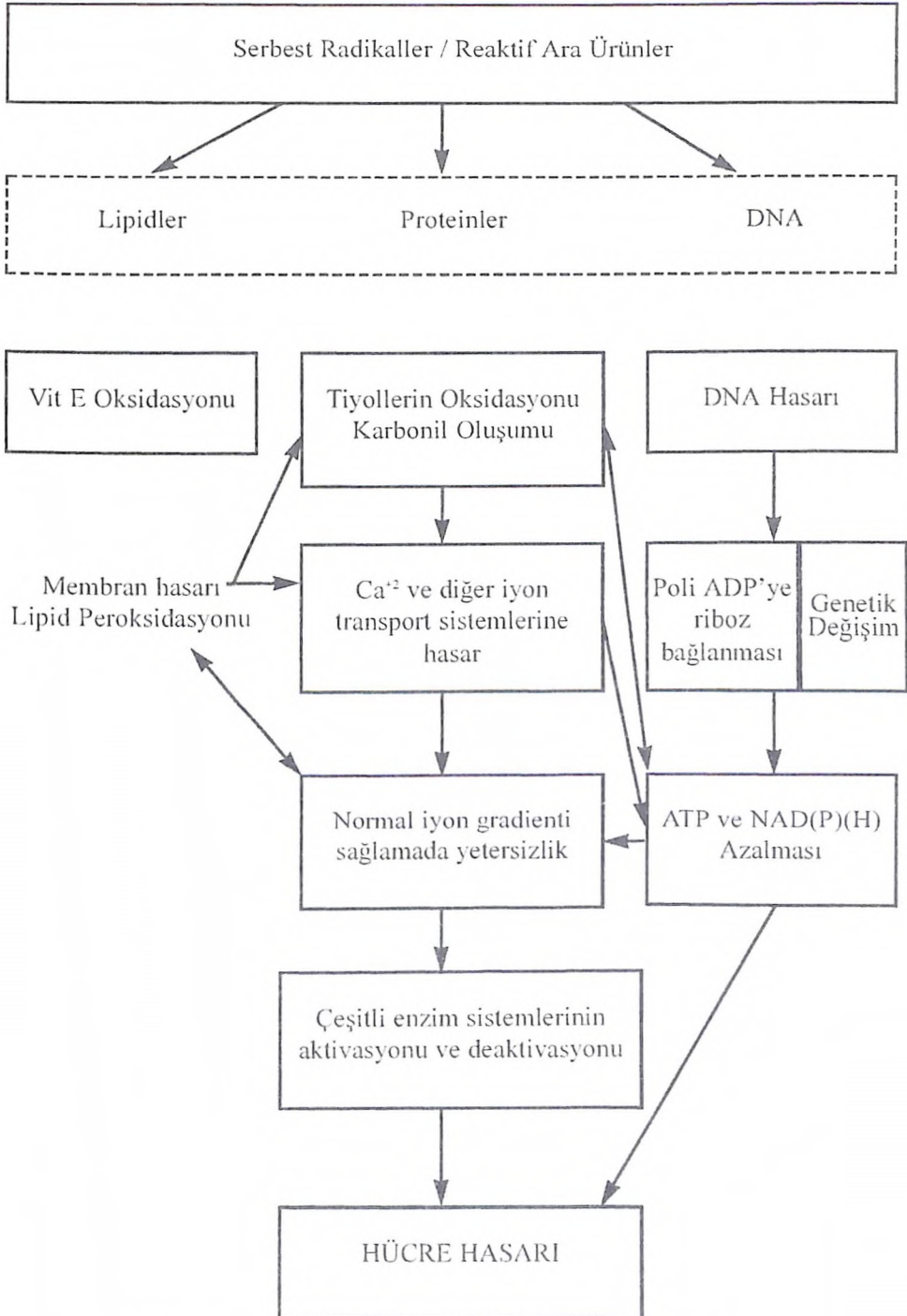
Bu hipotezler bağımsız olarak formüle edilmiş olmalarına rağmen son çalışmalar serbest radikaller glikasyon ve maillard reaksiyonlarının aslında daha kompleks ve tek bir biyokimyasal yolun kısmı olarak interaktif elemanları olabileceklerini göstermektedir (12).

## LİPİD PEROKSİDASYONU

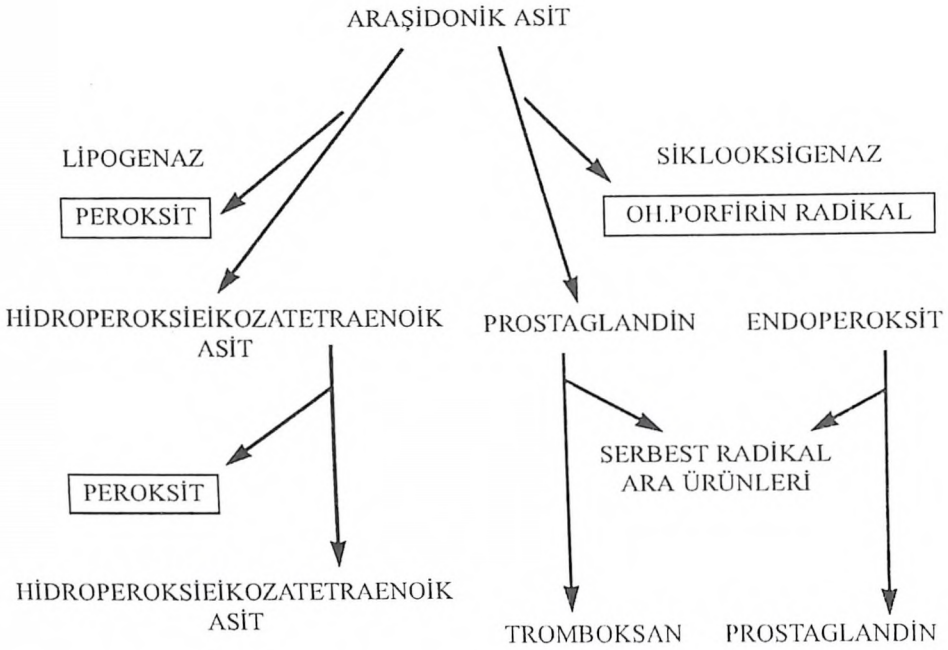
Serbest radikaller hemen hemen bütün biyokimyasal maddelerle (amino asit, nükleik asit, organik asit, şeker, fosfolipid) kolaylıkla reaksiyona girerler. Bu reaksiyonlar da diğer organik maddelerin oluşmasına yol açarlar. Reaksiyonlar içerisinde en önemlisi hidroksil radikalının (OH), membran fosfolipidleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatmasıdır. Kısacası serbest radikaller lipid peroksidasyonunu başlatan temel maddelerdir. Hücre zarları oksidasyona duyarlı ve doymamış yağ asitlerinden zengin olan fosfolipidleri içerirler. Hücre zarının akıcılığı fosfolipidlerdeki doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerine olan oranına bağlıdır. Fosfolipidlerin yağ asidi bileşimi diyetle alınan yağın tür ve miktarına bağlı olarak değişmektedir. n-3 serisi yağ asitlerinin en önemli fizyolojik rolü, hücre zarı bileşiminde yer alarak istenen düzeyde akıcılığı sağlamaktır. Çünkü elektriksel uyarıların başlatılması ve sürdürülmesinde akıcılık çok önemli bir rol oynar (13). Lipid peroksidasyonu membran fosfolipidlerinin oksidatif değişim sürecidir. Serbest radikaller oksijen varlığında doymamış yağ asitlerinin çift bağlarını kıran zincirleme bir reaksiyon meydana getirirler ve tüm yeni oluşmuş kimyasal radikaller tükenene dek bu reaksiyon devam eder. Doymamış yağ asidi oksidasyonunun yan ürünü olan malondialdehit (MDA), proteinleri ve fosfolipidleri çapraz bağlayarak membranda polimerizasyona, iyon transportunun ve enzim aktivitesinin bozulmasına neden olur. Hücre membran dayanıklılığı bozulur geçirgenlik etkilenir, membran potansiyeli oluşturabilme yeteneği zarar görür. Hücre içinde aşırı kalsiyum birikir ve hücre ölümü görülür (3) (Şekil 1).

Linoleik asitten oluşan araşidonik asit ve alfa-linolenik asitten oluşan EPA, eikosanoidlerin (prostoglandinler, tromboksanlar ve lekotrinlerin) ön öğeleridir. Araşidonik asitten bir yandan prostoglandin G2 diğer yandan Lekotrin 4 ve 5 oluşur (14).

Şekil 2'de araşidonik asit metabolizmasının serbest radikal yan ürünleri görülmektedir (9).



Şekil 1. Serbest radikallerin hücresel hasar mekanizması (3)



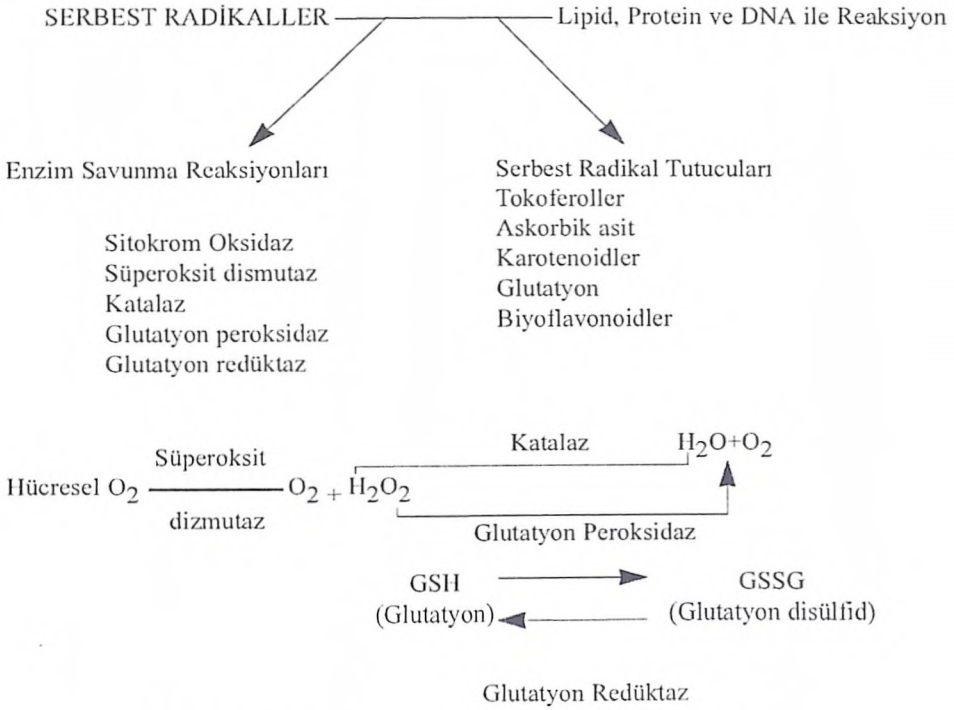
**Şekil 2. Araşidonik Asit Metabolizmasının Serbest Radikal Yan Ürünleri.**

Araşidonik asidin bioaktif ürünlere dönüşümü sırasında doku yıkamına sebep olabilecek geniş spektrumlu oksijen, karbon ve hemoprotein serbest radikal ara ürünleri oluşmaktadır (4).

Kontos'un (15)yaptığı bir seri kafa travması deneylerinde artmış fosfolipaz Cve araşidonik asit metabolizma ürünleri sonucu serebral arteriyol hasarın olduğu ve bu hasarın bir siklooksijenaz inhibitörü olan endometazin veya radikal tutucu olan SOD ile önlenebileceğini göstermiştir.

## SERBEST RADİKALLERE KARŞI SAVUNMA MEKANİZMALARI

Serbest redikallerin yol açtığı hücre hasarının derecesi, hücre içindeki koruyucu sistemlerin etkinlik derecelerine bağlıdır. Savunma sistemlerini çeşitli serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır. Glutasyon peroksidaz'ın selenyuma bağımlı olan formu hidrojen peroksiti ve organik hidroperoksitleri indirger (2,3,9). (Şekil 3).



**Şekil 3. Serbest Radikal Savunma Mekanizması (2,11).**

Normal metabolizmada devamlı serbest radikaller oluştuğu için tüm aerobik hücreler bunların zararlı etkilerine karşı koruyucu mekanizmalar geliştirirler (3). Savunma sistemi; enzimler, antioksidantlar, nikotinamid, çinko ve karnitin gibi öğelerden oluşur (11). İdeal savunma mekanizması serbest radikal reaksiyonlarının tam olarak baskılanmasıdır. Bu inhibisyon primer ya da önleyici antioksidantların fonksiyonudur. Bu antioksidantlar ya serbest radikal ürünlerini uzaklaştırırlar ya da katalizörleri inaktive ederler. Peroksit radikalleri koruyucu antioksidant engelini aşarsa sistem hemen sekonder ya da reaksiyon zincirini kırıcı antioksidant engelini devreye sokar (3). Yaş ilerledikçe oksidasyon stresi artarken, savunma sisteminin etkinliği azalır. Yaşla, hücreleri yıpratıcı etkenler ile ona karşı koyan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması hücrenin ölümü ile sonuçlanır (11). Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz, serbest radikallerin birleşmesini ve lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyen enzimlerdir (2). Süperoksit dismutaz bilinen en önemli serbest radikal tutucu

sistemdir. Hücrenin mitokondriasındaki elektron transportu sırasında oluşan süperoksit radikalini yıkar. SOD'ın üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Katalaz ve glutatyon peroksidaz ise hidrojen peroksidin metabolize olmasını sağlarlar. Bu enzimlerin aktif oluşu en zararlı oksijen kaynaklı radikal olan hidroksil radikalinin oluşumunu engellemektedir (2,3). İnsan vücudu bir enfeksiyon veya toksik kimyasal olayın veya radyasyon sonucunda serbest radikallerin hasarına maruz kalır. Çinkonun bu tür yüksek reaktif türlerin oluşumunu sınırladığı, doğal antioksidantlardan biri olan E vitamininin de bu etkiyi azalttığı ortaya konmuştur (16). E vitamini, hem mitokondrielerde hem de mikrozomlarda lipid peroksidatif hasara karşı koruyucudur. E vitaminin zarlara bağlı fonksiyonlarının şunlar olabileceği söylenmektedir. E vitamini 1-Hücre ve alt-hücre zarlarında bulunan uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin in vivo veya in vitro bozulmalarına engel olur; 2- Doymamış yağ asidi özellikle araşidonik asit içeren zarların geçirgenliklerini azaltır; ve 3- zarlara bağlı fosfolipidlerin in vivo fosfolipazlar tarafından bozulmasını önler (17). Antioksidant besinler; kanser, koroner kalp hastalıkları ve çeşitli diğer hastalıklardan koruyucu etki göstermektedir. C ve E vitaminleri çok belirgin diyet antioksidantlarıdır. Bunların koruyucu etkilerinin temel olarak hücre yapısında bozulmaya neden olan serbest radikallerin yok edilmesine dayalı olduğu düşünülmektedir (18). Antioksidantlar lipid peroksidasyonunu azaltarak ve karsinojenik bileşiklerin detoksifikasyonunu artırarak karsinogenezi inhibe edebilirler (19). Serbest radikallerin başlattığı oksidasyon süreçleri kanser ve aterosklerotik kalp hastalıkları gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların oluşumuyla ilintilidir. Sigara dumanı çok sayıda radikal ve radikal oluşturan öğeler içerir. Bu öğeler askorbik asidin yıkımını hızlandırarak bedende tutulan miktarını azaltır. Böylece bedenin oksidantlara karşı antioksidant düzeyi düşer. Bu nedenle sigara dumanının bulunduğu ortamda yaşayanların C vitamini alımlarını arttırmaları gerekmektedir (20). Askorbik asidin serbest radikalleri indirgediği bilinmektedir. Radikaller, eritrositler veya düşük dansiteli lipoproteinlerin sıvı süspansiyonlarında olduklarından askorbik asit, radikalleri membrana ve LDL'ye ulaşmadan yok eder (21). Santral sinir sisteminin gri ve beyaz cevherinde yüksek konsantrasyonlarda, askorbik asit bulunur. Tek başına yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu antioksidan olan askorbik asit, travma ve iskemide kanın ekstrasvazasyonu sonucu açığa çıkan bakır ve demir iyonlarının varlığında fazla miktarda serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur (3). Günümüzde özellikle oksijen kaynaklı radikallerin organizmaya etkileri ve bunların zararsız hale getirilmesi güncel bir konu haline gelmiştir.



## SONUÇ

Son yıllarda aktif oksijen türleri ve bunların biyolojik sistemdeki etkinliği konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Serbest radikal dış yörüngesinde çiftlenmemiş yani serbest bir elektron bulunduran atom ya da moleküllere denir. Serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan çeşitli ürünlerin bazı patolojik durumların ve hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir.

## ABSTRACT

### FREE RADICALS

Sağlam, F.

In recent years there has been an increasing interest in active oxygen species and their implications in several biological processes. A free radical is defined as any atom or molecule in a particular state with one unpaired electron in outer orbit. Free radicals mediated lipid peroxidation have been associated with the pathogenesis of many diseases and clinical conditions.

## KAYNAKLAR

1. Mello FAC, Meneghini R. In vivo formation of single strand breaks in DNA by hydrogen peroxide is mediated by the Haber-Weis reaction. *Biochem Biophys Acta* 781:56-63.1984.
2. Yalçın S. Serbest radikaller ve patolojik etkileri. *Sendrom (Ekim)* 40-42.1992
3. Ercan M. Deneysel Kafa Travmalarında Nimodipinin Beyin Korunmasında Lipid Peroksidasyonunu Önleyici Rolü, H.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 1995.
4. Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 48 (12):1097-106.1991
5. Brown K M, Morrice PC, Duthie GG. Vitamin E supplementation suppresses indexes of lipid peroxidation and platelet counts in blood of smokers and nonsmokers but plasma lipoprotein concentrations remain unchanged. *Am J Clin Nutr* 60:383-387, 1994.
6. Ikeda Y, Anderson JH, Long DM. Oxygen free radicals in the genesis of traumatic and peritumoral brain edema. *Neurosurgery*. 24:679-685, 1989.

7. Muizelaar JP, Marmarou A, Yound HF et al. Improving the outcome of severe head injury with the oxygen radical scavenger polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase. *J Neurosurg* 78 (3): 375-82, 1993.
8. Hinder RA, Stein HJ. Oxygen derived free radicals. *Arch Surg* 126: 104-105, 1991.
9. Freeman BA, Crapo JD. Biology of Disease. Free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation*. 47: 412-426, 1982.
10. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism measurement and significance *Am J Clin Nutr* 57(5): 715-725, 1993.
11. Baysal A. Yaşlılık ve Beslenme. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını: 7. Çağın matbaası, 1994.
12. Kristal BS. YUBP An emerging hypothesis: Synergistic induction of again by free radicals and maillard reaction. *J Gerontol*. 47(4): B 107-14, 1992.
13. Taşçı N, Başoğlu S. Çoklu doymamış yağ asitleri ve sağlıkla ilişkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 18:101-114, 1989.
14. Baysal A. Omega-3 yağ asitlerinin büyüme gelişme ve sağlık üzerine etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 20: 159-164, 1991.
15. Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circ Res* 57:508-516, 1985.
16. Willson RL. Free radical protection. Why vitamin E, not vitamin C,  $\beta$  carotene or glutathione? *Biology of vitamin E*. Pitman Books. London (Ciba Foundation Symposium (01): 19-44, 1983.
17. Karaöz E, Karaöz S. E vitaminin biyolojik sistemdeki rolü. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 21(1): 101-116, 1992.
18. Dawid W, Giraud MS H, Darlene Martin et al: Plasma and dietary vitamin C and E levels of tobacco chewers, smokers and nonusers. *J Am Diet Assoc* 95(7): 798-799, 1995.
19. Fiala E S, Reddy BS, Weisburger J H. Naturally occurring anticarcinogenic substances in foodstuffs. *Ann Rev Nutr*. 5:295,1985.
20. Tribble D L, Giuliano LJ, Portmann SP. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in nonsmokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Clin Nutr* 58:886, 1993.
21. Niki E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr* 54 (6 suppl): 1119-1124, 1991.