

# Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Lipit Peroksidasyonu

FREE RADICALS, ANTIOXIDANTS AND LIPID PEROXIDATION

Fıllı/ ŞİMŞEK\*

\*I; z. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AL), ANKARA

## Özet

Oksijenden tek dekinin indirgenmesi sonucu oluşan serbest radikaller değişik birçok reaksiyonla kilere ve dokularında oluşur. İlu radikaller proteinler, lipitler karbohidratlar ve nükleik asitleri yıkama uğratabilir. İobansature yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olan lipit peroksidasyonu serbest radikallerin uranlığı hücre yıkımında önemli bir mekanizmadır. Birçok hastalıkla doku yıkımı serbest radikaller ve lipit peroksidasyonu sonucu oluşur. Organizmada serbest radikal reaksiyonları birçok antioksidan sistemi ile kontrol edilir. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyen veya zincir kırma yapılar olarak işlev görürler. Bu yazıda serbest radikal reaksiyonları ve antioksidanların lipit peroksidasyonundaki rolleri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Serbest radikaller, Antioksidanlar, Lipit peroksidasyonu

T Klin Pediatr 1999; 8:42-47

## Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri dış orbitalarında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküller yapılar olarak tanımlanır (Tablo 1). Oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidan yıkım; iskemi, hiperoksijenizasyon ve doku inflamasyonu gibi birçok olayda yer alarak hastalıkların patogenezinde rol oynar. Oksidan ajanlara karşı organizmada bulunan veya diyetle alınan antioksidanların tedavide ve korunmada yer aldığı uzun yıllardır bilinmektedir (1-4).

**Geliş Tarihi:** 22.05. 1998

**Yazışın» Adresi:** Dr.Fıllı ŞİMŞEK  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatri A.D. ANKARA

## Summary

Free radicals, generated single electron reduction of oxygen can be produced in the cells and tissues by various reactions. These radicals can damage proteins, carbohydrates, lipids, and nucleic acids. Lipid peroxidation, the oxidative destruction of polyunsaturated fatty acids, is an important mechanism in free radical mediated cell injury. Tissue damage in many diseases is caused by free radicals and lipid peroxidation. Free radical reactions are controlled by a number of antioxidant systems in the organism. Antioxidants function either by preventing the formation of free radicals or by chain breaking. In this article, free radical reactions and the roles of antioxidants in lipid peroxidation are reviewed.

**Key Words:** Free radicals, Antioxidants, Lipid peroxidation

T Klin J Pediatr 1999; 8:42-47

Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve organizmada etkileri:

Serbest radikaller biyolojik sistemlerde radyoliz, fotoliz, organik materyalin termal yıkımı, metal iyonlarının ve enzimlerin katalize ettiği redoks reaksiyonu gibi çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşur (1,2). Tablo 2'de serbest oksijen radikallerini oluşturan çeşitli endojen ve ekzojen faktörler yer almaktadır.

Oksijen bir oksidan ajandır. Normal koşullarda moleküller oksijenin çoğu sitokrom sistemi gibi hücre içi sistemler içinde tetravalan redüksiyona uğrar. Bununla beraber %1-2 oranında bu yoldan sızan oksijenin biyolojik yapılarda univalan redüksiyonu sonucu, serbest oksijen radikalleri denen birçok reaktif ürün açığa çıkar (1,3). Serbest oksijen radikallerinin oluşum basamaklarında öncelikle tek elektron transferi ile moleküller oksijen süper-

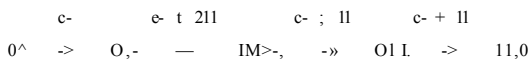
**Tablo 1.** Serbest oksijen radikalleri

Superoksid serbest radikal	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Hidrojen peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Hidroksil radikal	OH <sup>•</sup>
Nitrik oksit	NO <sup>•</sup>
Peroksinitrit	ONOO <sup>-</sup>

**Tablo 2.** Serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olan endojen ve ekzojen faktörler

Endojen faktörler	Ekzojen (aktörler)
Elektron transport zinciri	İlaç metabolizması (ör: parasetamol)
Oksidatif enzimler (ör: ksantin oksidaz)	1 İpatotoksikler (ör: ilaçlar) kariyon (ör: letriklorül)
Fagositoz (ör: İspiraluar)	Redoks ürünleri (ör: allosan, paraknal)
(antioxidanlar (1 eaktit demir)	Radyasyon (ör: X-ray)
Enzimatik olmayan yollar (ör: İoşokimiyerü)	Kava kirliliği (ör: sigara)
o'ooksi<kıs'ÖiuO	

oksit serbest radikale dönüşür. Superoksite iki elektron eklenmesi ile hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit, univalan redüksiyon ile diğer bir protonun eklenmesi sonucu su ve hidroksil radikale dönüşür. Hidroksil radikal de univalan redüksiyon ile suya dönüşür. Nitrik oksit ise fizyolojik bir serbest radikal olup gevşetici bir ajan olarak damar endotelinde, fagositlerde ve beyinde yapılır (1,3,5).



Serbest radikaller yüksek reaktiviteye sahip çok kısa yarı ömürleri bulunan yapılar olup, hızla doku komponentleri ile reaksiyona girebilirler. En reaktif radikal hidroksil radikaldir. Teorik olarak serbest radikaller sonsuz sayıda reaksiyona neden olabilir. Bu ajanlar redükte edici veya oksitleyici olabilirler (1,3,4).

Organizmada serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu reaksiyonlar radikal bir diğer radikal ile veya radikal olmayan ajanlar ile karşılaşması ile oluşur. Serbest radikaller birbiri ile karşılaştığında kovalan bir molekül oluşturacak şekilde reaksiyona girerler. Serbest radikaller organizmada radikal olmayan birçok hücre bileşeni ile de reaksiyona girebilir ve bu bileşenlerin yapı ve işlevlerini değiştirir. Böylece serbest radikaller organizmada moleküler düzeyde birçok biyolojik etkiye neden olur: (1,3,4)

1. DNA yıkımı
2. Proteinlerin yıkımı ve enzim aktivitelerinde değişiklik
3. Hücre membran lipitleri ve hücre organellerinin yıkımı
4. Lipolusin pigmentlerin yıkımı

Organizmada normalde oksidatif olaylara karşı korunma mekanizmaları olmasına karşın endojen superoksit radikal yapımında artış, metalloproteinler (hem proteinleri ve metalloproteinler gibi) ayrılması ve radikallere karşı savunmalarda eksiklik olması durumunda dokuda artmış oksidatif yıkım görülebilir (6).

### Antioksidanlar

Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak isimlendirilen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır. Antioksidanlar işlevlerine göre iki gruba ayrılır (1,4,6):

#### I. Serbest radikal oluşumunu önleyenler:

1. Metal bağlayıcılar (transferrin, albumin, seruloplazmin)
2. Superoksit dismutaz (SOD)
3. Katalaz
4. Glutasyon peroksidaz (GSHPx)

#### II. Zincir kıran ajanlar:

1. Yağda eriyenler
  - Alfa tokoferol
  - Ubiquinone
  - Beta karoten
2. Suda eriyenler
  - Glutasyon
  - Ürat
  - Sistein
  - Askorbat

Ayrıca Tablo 3'de antioksidanların bulunduğu yerlere göre ayrımı görülmektedir (2).

### I. Serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar

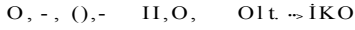
Bu gruptaki antioksidanlar, serbest radikaller hedef yapılar ile ilişkiye girmeden önce radikalleri

**Tablo 3.** Antioksidanlar

İrasselliiler	•kstrasselliiler
Süperoksil disümitila/ Katalaz/	Superoksit dismutaz (İrat
Glütalyon peroksidaz	I: vitamini
A. E. (. K vitaminle]ı	Scruloplazmm
Ü-ai	Transferrin
Tiol	Allümin
İ bıkınon	

hızlı şekilde temizleyerek işlev görür. Suda erime özelliğine sahip antioksidan enzimler (GSHPx, SOD, katalaz) plazma, sitozol veya hücrelerin periplazmik yüzeylerinde ve sitokrom oksidaz kompleksinin farklı basamaklarında işlev görürler (1,4-7).

#### **Sitokrom oksidaz kompleksi**



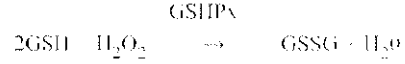
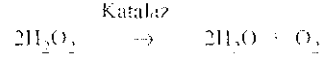
SOD) Katalaz + Peroksidaz

#### **Superoksit dismutaz(SOD)**

Süperoksit radikali dismutasyon reaksiyonu ile ortadan kaldırır. SOD bütün aerobik organizmalarda mitokondri ve sitozolde bulunur ve tek bilinen substratı süperoksit radikaldir. Superoksit radikale bağlı yıkıma karşı savunmada ilk adım olarak bilinen SOD enzimleri aktif bölgelerinde transisyon metali (Fe.Mn.Cu) içerirler. Bu enzimin demir içeren (FeSOD) ve manganez içeren (MnSOD) tipleri prokaryotlarda bulunurken, bakır ve çinko içeren tipi (CuZnSOD) ise genellikle bitkiler, hayvanlar ve mantarlarda bulunur (4,5,7,8).

#### **Katalaz ve glutatyon peroksidin, (GSHPx)**

Her iki enzim de toksik hidroksil radikalini oluşturmadan, hidrojen peroksiti direkt olarak suya çevirir. Katalaz birçok dokuda peroksizomlarda bulunan ve demir içeren bir enzimdir. Katalaz eritrositlerde yüksek oranda, kalp kası ve endotelde ise düşük oranda bulunur. GSHPx selenyum içeren, sitozol ve mitokondride bulunan bir enzimdir (1,3,5).



GSHPx, katalaz ve SOD hücre korunmasında birlikte ve sinerjistik olarak rol oynarlar. Her üç enzim de oksidasyona duyarlıdır. Katalaz OH ve O<sub>2</sub> ile inaktive olurken, SOD H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile inaktive olur. Bu nedenle yüksek oksidatif yıkım durumlarında geriye dönüşsüz reaksiyonlar sonucu hücre ölümü görülebilir (7).

Hücrenin diyet durumu koruyucu antioksidanları etkiler. Esansiyel eser elementler olan bakır, manganez, selenyum ve çinko reaktif oksijen radikallerini ortadan kaldıran enzimlerin yapısında yer alır. Diyette eser elementlerin eksikliği dokularda o eser elementi içeren enzim aktivitelerinin azalmasına neden olabilir (2,5,6). Antioksidan enzimlerin hücrede düzeyini etkileyen en önemli faktör serbest radikallerin ve/veya oksidatif yıkımın düzeyidir. Serbest radikal üretiminde artıştı neden olan ajanlarla karşılaştığında hücrenin antioksidan enzim düzeyleri yükselmektedir (1,2,7).

#### **Metal bağlayıcılar**

Univalan redoks reaksiyonları yapan birçok metal biyolojik moleküllerin peroksidasyonuna katılır. Bu metallere demir, bakır, manganez ve kobalt biyolojik olarak önemlidir. Haber-Weiss reaksiyonu ve Fenton reaksiyonu olarak isimlendirilen reaksiyonlar demirin oksidatif yıkımda rol aldığı reaksiyonlardır (8-11).

Metal bağlayıcı antioksidanlar büyük oranda hücre dışında yerleşir. Plazma demir bağlayan protein olan transferrin ve benzeri olan laktoferrin birçok vücut sıvısında bulunur. Demirin bu proteinlere bağlanması sonucu bu metalin serbest radikallere bağlı yıkımı katalize etmesi önlenir. Scruloplazmin bakır taşınması yapan bir protein olup, demirin transferine taşınmasına da yardım eder. Heniopeksin ve haptogloblin serbest hem ve hem proteinlerine bağlanarak bu yapıların serbest radikal reaksiyonlarına katılmasını sınırlar. Her molekülde bir sülfidril grubu içeren albumin serbest radikalleri ortadan kaldırabilir ve bakır iyonlarına bağlanabilir (1,11).

## 1!,Zincir kıran antioksidanlar

Bu gruptaki antioksidanlar. radikallerle stabil bir ürün oluşturup potansiyel zincir reaksiyonuna son veren yapılarıdır.

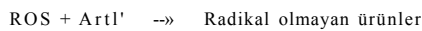
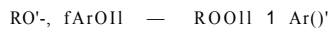
### / vitamini

E vitamini yağda eriyen bir vitamindir. E vitamininin insanlar ve hayvanlar için esansiyel bir vitamin olduğu: nörolojik fonksiyonlarda, eritrositin hemolizde korunmasında ve hücre korunmasında önemli olduğu bilinmektedir (12).

Erişkinlerde günlük E vitamini gereksinimi 5-7 mg d-(-.tokoferoldur. Gereksinim diyetin poliansatüre yağ asıtu içeriği ve dokulardaki peroksizide olabilen lipitlere bağlı olarak değişir. Plazma Fi vitamini düzeyleri total plazma lipit konsantrasyonları ile ilişkilidir (12).

E vitamini farklı biyolojik aktiviteleri olan tokoferol ve lokoinenol denen iki sınıf içerir, d-a-lokolerol besinler içinde en fazla bulunan ve en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan formdur ve genellikle E vitamini ve a-lokofcrol sinonim olarak kullanılır (12,13).

İnsanlarda E vitamini plazma ve eritrositlerde bulunan yağda eriyen ve zincir kıran tek antioksidandır (14). Membrana özgül ve lipofilik bir antioksidan olan E vitamini organizmayı lipit peroksidasyonunun reaktif ürünlerinden ve doku yıkımından korur. Organizmada E vitamininin (ArOH) lipit peroksı radikalleri ile etkileşimi, ArOH'nin bir fenolik hidrojen atomunun peroksil radikaline (RO') taşınmasıyla iki basamakta gerçekleşir ve peroksil radikaller ile zincir reaksiyonunu ilerleten lipit peroksil radikaller ortadan kaldırılır (13-16).

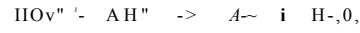
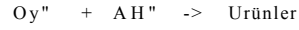


Organizmada E vitamininin lipit peroksi radikalleri ile etkileşimi sonucu oluşan ve reaktivitesi çok az olan tokoferol radikal (ArO'), membran yüzeyine geçtiğinde askorbik asit veya glutatyon ile reaksiyona girerek ArOH'c dönüşür. Böylece E vitamini radikaller ile karşılaşmadan önceki durumuna dönmüş olur (9).

### Askorbat (C vitamini)

Suda eriyen bir vitamin olan askorbat bir karbohidrat derivativesidir. Zincir kıran bir antioksidan

olan askorbat E vitamininden daha yavaş olarak peroksil radikallerini ortadan kaldıracaktır. Özellikle hidroksil radikal ve süperoksit radikal askorbik asit ve askorbat ile reaksiyona girer. Sonuçta askorbattan radikale elektron veya hidrojen taşınması ile antioksidan işlev gerçekleşir (1,13).

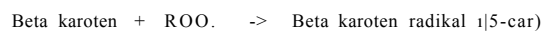


Diğer yandan askorbat özellikle demir ve hidrojen peroksit varlığında redoks reaksiyonlarına katılarak mikrozomal lipit peroksidasyonunda prooksidan rol oynayabilir. Böylece askorbat hem antioksidan hem de prooksidan işlevi olan bir yapı olarak bilinir. Askorbatın kendi antioksidan özellikleri yanında bu vitaminin E vitamininin antioksidan özelliklerini düzeltmesi önemli bir özelliğidir (13,16). Araştırmalarda askorbik asitten zengin besin ile beslenen hayvanlarda yüksek E vitamini düzeyleri saptanmıştır. Bu bulgular C vitamininin E vitamininin doku düzeylerinin düzelmesine yardım ettiğini göstermiştir (13).

### Beta karoten

A vitamini oksidatif nedenlerle oluşan hücre yıkımının tamirinde önemli rol oynayan bir vitamindir. Vitamin A eksikliği olan ratlarda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim düzeylerinde azalma ve lipit peroksidasyonunda artma saptanmıştır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda atroskleroz ve kanser insidansmm uygun miktarda beta karoten ve diğer karotenoidleri alan kişilerde daha düşük olduğu saptanmıştır (16,17).

Diyetle en bol bulunan karotenoit olan beta karoten insan vücudunda iki A vitamini molekülüne dönüşmektedir. Beta karoten serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önler, ayrıca radikallerle direkt olarak reaksiyona girebilir (18):



Beta karoten radikal oksijen ile hızla ve reversibl olarak reaksiyona girerek yeni bir peroksil radikali oluşturur.



Beta karoten radikal diğer bir peroksi radikal reaksiyonu ile ortamdan uzaklaştırılır.





lipit hidroperoksitler. lipit hidropcroksiüerin VIDA tiibi ürünleri, kısa zincirli hidrokarbonlar, konjuge dienler ve lipin peroksi rtdikalleri oluşur. Lipit hidroperoksitler ise MI)\ gibi sekonder lipin peroksidasyon ürünlerine dönüşür (19,21).

kıpıl peroksidasyonuna bağlı doku yıkımını ölçmek için kullanılan yöntemler lipit hitroperoksitlen konjuue dıcnler w peroksi radikaller gibi öncüllerinin ölçümü, lipit hidropcroksitler m ölçümü, alkanlar ve aldehitler gibi yıkım ürünlerinin ölçümü. Horasan Schin-base bileşikleri gibi ikincil ürünlerin ölçümü olabilir (21).

MDA tie karbonlu bir dıaldehittir. Hn önemli öncülleri beş üyeli hidropcroksi epidioksitler (endoperoksitler) ve 13 dihidropcroksillerdır. MI)A ölçümü için kullanılan tiobarbitürük asit (TBA) reaksiyonu kolaylığı ve duyarlılığı nedeniyle en çok kullanılan yöntemdir. MDA'ya dönüşümün pil, asidite, ısı, reaksiyon zamanı gibi birçok çevresel durumdan etkilenmesi, lipit hidroperoksitlerin sadece az bir kısmının MDA'ya dönüşebilir olması ve lipit hidroperoksitlerin biyolojik sistemlerde .VIDA'nın ick kaynağı olmaması nedeniyle MDA'ya dönüşen lipit peroksidasyon ürünlerinin saptanmasının da diğer bir yöntem olabileceği söylenmektedir (21,23).

#### KAYNAKLAR

1. Busaua FIS. Biochemical aspects of free radicals. Biochem Cell Biol 1990; 68:989-98.
2. \ihar XI Abdulla M. Sullana S. Fader A, Pero R. Free radicaı and trace elements. .1 Fxp Med 1993; 6:65-71
3. Bulkley (iB. The role of oxvgeu free radicals in human disease processes. Surgery 1983; 94:407-11.
4. lie Bono DP. free radicals and antioxidants in vascular biology: The roles of reaction kinetics.enviromem and substrate turnover. OJ Med 1994; 87:445-53.
5. Halliweii B. free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence'. Lancet 1994; 544: 721-4,
6. Rice-Tvans CA. Diplock AT: (7in"eni status of antioxidant therapy. Free Rati Biol Med 1993; 15:77-90.
7. Miciiiels (. Raes XI. Toussaint (). Remade ,l. importance of Sc-glutathione peroxidase, catalasc. and Cu,Zn-SO1) for cell survival against oxidative stress. Free Rad Biol Med 1994; i 7:235-48,
8. Saltman P. Oxidative stress: A radical view. Scrum i Iemalol 1989; 26:249-50.
9. Halliweii B. Reactive oxygen species in loing <SICITN: Source, biochemistry and role in human disease. Am J Med 1991; 91(suppl 5C): 14-22.
10. Hershko C. Mechanism of iron toxicity and us possible role In red cell membrane damage. Semin Hematol 1989; 26:277-85,
11. Halliweii B. Oxidants and human disease: Some new concepts. FASEB J 1987; 1:358-64.
12. Meydani M. Vitamin S3 Lancet 1995; 545:170--.
13. Chow OK. Vitamin H and oxidative stress. Free Rail Biol Xled 1991; 11:215-32.
14. Burton OW. Joyce A. Ingold KU. Is vitamin I: ihe only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? .Arch Biochem Biophys 1983; 221:281-90.
15. Serbinova FA. Packer L. Antioxidant properties of a-tocopherol and a-tocotrieuol. Methods Enzymol 1994; 254:354-66.
16. Niki B. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. Cliein Phys Lipids 1987; 44:227-53,
17. Di Mascio P. Murphy ML. Sies FI. Antioxidant defense .systems: The role of caroteuoids. tocopherols, and thiols. Am .I Clin Nutr 1991; 55; 1 94S-200S.
18. Burton (JW. Antioxidant action of caroteuoids. J Nutr 1989; 119:109-11.
19. Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. Cliein Phys Lipids 45:337-351,1987
20. CoiTiporti M. Lipid peroxidation. Biopathologieal sigiulieance. Molec Aspect Med 1993; 14:199-20'.
21. Chiu D, Kuypeis 17 Lubin B. Lipid peroxidation in human red cells. Semin Hematol 1989; 26:257-76.
22. Cheescman KIT Mechanisms and effects of lipid peroxidation. Molec Aspects Med 1993; 14:191-7.
23. Esterbauer H. Schaur RJ, Zollner IF Chemistry and biochemistry of 4-lıydroxvnonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Rad Biol Med 1991; 11:81-128.