

SERBEST RADİKALLER VE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER

FREE RADICALS AND ANTIOXIDANT SYSTEMS

Dr.Günel ERENEL, Dr.Deniz ERBAŞ, Dr.Aysel ARICIOĞLU*

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Biyokimya* Anabilim Dalları, Ankara, Türkiye
Gazi Tıp Dergisi 3 : 243-250, 1992

ÖZET : Kimyasal veya metabolik süreçlerle oluşan süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil serbest radikali ($OH\cdot$), lipid peroksidleri ve diğer benzer türevler, hücrelerde çeşitli derecelerde geçici veya kalıcı toksisite oluşturabilmektedirler. Aerobik organizmalar kendilerini bu toksik maddelerden korumak için antioksidan sistemler geliştirmişlerdir.

Anahtar Kelimeler : Serbest Radikaller, Antioksidanlar.

SUMMARY : The chemical or metabolic generation of superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl free radical ($OH\cdot$), lipid peroxides and other related derivatives can cause various degrees of toxicity in cells that lead to either transient or irreversible damage. Aerobic organisms have had to develop antioxidant systems to protect themselves from these toxic substances.

Key Words : Free Radicals, Antioxidants.

Uzun zamandan beri yüksek konsantrasyondaki oksijenin hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar üzerinde şiddetli fizyolojik ve hatta letal etkilere neden olabildiği bilinmekteydi. 1950'lerin başında Gilbert, serbest oksijen radikallerinin insanlardaki birçok patolojide etken olduğunu gösterdi (Saltman, 1989). Bu yıllara doğru konu sadece yüksek enerji fizikçileri ve radyasyon biyologlarının ilgi alanındaydı. Normal metabolizmaya dahil bir komponent olabileceği dikkate alınmıyordu (Reilly ve Bulkley, 1990).

Serbest radikal mekanizmaları in vivo olarak hem yararlı, hem de zararlı etkilere sahiptir. Son 20 yılda serbest radikaller üzerine olan yoğun bilimsel ilgi, bu maddelerin rollerini daha iyi anlamamıza yardım etmiş ve serbest radikallerin neden olduğu doku hasarını sınırlandıran intrinsek defans sis-

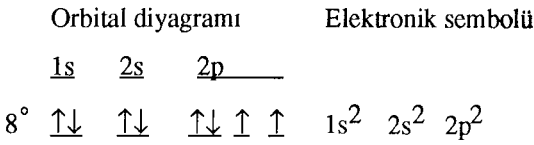
temlerinin (antioksidantlar) yararlarının anlaşılmasında önemli ölçüde yol alınmasını sağlamıştır. Artık son zamanlarda bilmekteyiz ki, serbest radikallerin aracılık ettiği doku hasarı, tüm hasarların sonunda gelişen ortak bir yol ve farklı patofizyolojik, hatta fizyolojik süreçlerin bir komponentidir.

OKSİJENİN ATOMİK VE MOLEKÜLER YAPISI :

Bir atomda elektron dağılımını incelersek elektronların kabuklarda bulunduğu görülür. Kabukların alt kabuklardan, alt kabukların da elektron içeren orbitallerden oluştuğu düşünülmektedir. Birincil kuantum sayısı olarak isimlendirilen n , kabuk sayısını, açısal momentum kuantum sayısı l ise alt kabuk sayısını ifade eder. Aralarında $l = 0, 1, 2, \dots, (n-1)$ ilişkisi vardır. Magnetik kuantum sayısı m_l

ise orbital sayısını gösterip $m_\ell = +\ell, +(\ell-1), \dots, 0, \dots, -(\ell-1), -\ell$ değerlerini alabilir. $\ell = 0$ için bulunan s atomik orbitalleri sferik, $\ell = 1$ için bulunan p atomik orbitalleri ise lobülerdir ve x, y ve z aksilerine yönelebileceklerinden dolayı $2p_x, 2p_y$ ve $2p_z$ olarak ifade edilirler.

Tüm orbitaller iki elektron içerir ki bunlara çiftlenmiş elektronlar denir. Her bir orbitaldeki bu çift elektronlar birbirlerine zıt spinlerdedirler ($\uparrow\downarrow$). 8 elektronlu oksijen atomunun orbitalleri ve orbital sembolleri şöyledir:



Kimyasal etkileşmelerde üç tür bağ oluşur:

1. İyonik bağ, bir atomdan diğerine elektron transferini içerir.
2. Kovalan bağ, elektronların atomlar arasında paylaşılmasıyla oluşur. İki atom arasında bir çift elektronun paylaşılması bir kovalan bağ oluşturur.
3. Metalik bağlar, metaller ve alaşımlarda bulunur.

s ve p atomik orbitallerinin oluşturduğu moleküler orbitaller sigma (σ) ve pi (π) sembolleriyle gösterilirler. s Atomik orbitallerinde nukleuslar arası mesafede elektron dansitesi fazla ise "sigma bağ yapan moleküler orbital" (σ), nukleuslar arası mesafe dışında elektron dansiteleri fazla ise "sigma bağ yapmayan moleküler orbital" (σ^*) ifade ve sembolleri kullanılır. p Atomik orbitalleri için de aynı

şekilde "pi bağ yapan moleküler orbital" (π) ve "pi bağ yapmayan moleküler orbital" (π^*)'leri mevcuttur ve daha yüksek enerji seviyeleri gösterir (Susan ve ark. 1980).

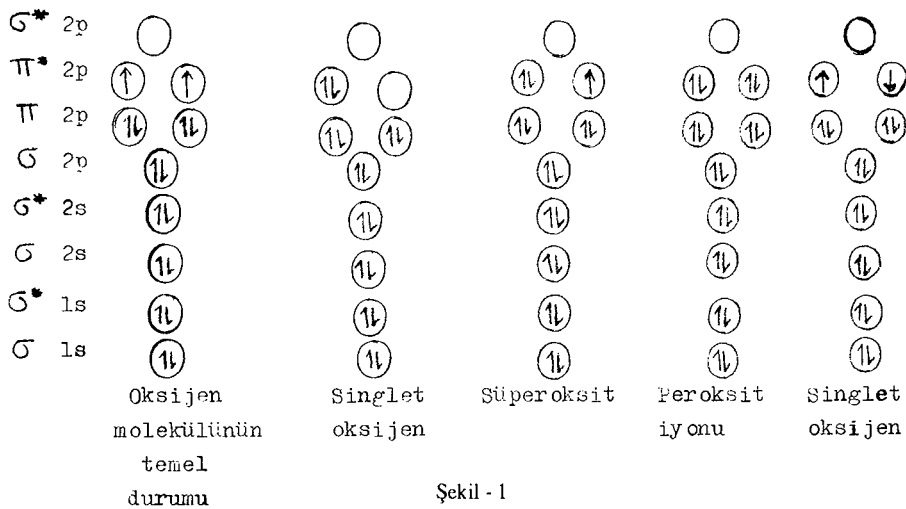
Oksijenin temel durumunun ve elektron dağılımı değişmiş ürünlerinin moleküler yapıları şöyledir (Halliwell ve Gutteridge, 1990) (Şekil 1).

OKSİDAN FORMASYONUNUN KİMYASI VE BİYOKİMYASI

Akciğerlerden giren oksijen lipitte ve akciğer dokularının sıvı fazlarında çözünür, alveoler membranlardan kapillere difüze olur ve eritrositler içinde hemoglobine bağlanarak veya kanda çözünerek diğer dokulara dağılır. Oksijen, normoksik koşullarda, dokuda çeşitli biyokimyasal süreçlerde kullanılarak farklı son ürünler verir. Moleküler oksijenin çoğu son ürün olarak su oluşturmak üzere mitokondrial sitokrom tarafından $4e^-$ ile redükte edilir. Diğer enzimatik reaksiyonlar, $2e^-$ redüksiyon ile H_2O_2 ve $1e^-$ redüksiyon ile süperoksit radikalinin oluşmasıdır. Süperoksit radikali tiyoller, hemoglobin ve epinefrin gibi hücresel komponentlerin otooksidasyonu ve fagositik hücreler tarafından bir bakterisidal ajan olarak da oluşturulur. Hücreleri hasara uğratabildiği bilinen serbet radikal türleri şunlardır:

Oksijen merkezli ajanlar

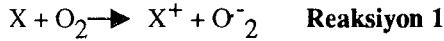
a) Süperoksit : 1971'de Mc.Cord ve ark. tarafından oksidatif stresin temel fikirlerinden biri olarak bildirilmiştir (Saltman, 1989). Süperoksidin oksijen toksisitesi ajanı olduğu ve detoksifikasyonundan "Süperoksit Dismutaz" enziminin sorumlu



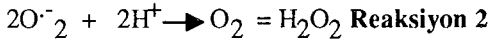
Şekil - 1

olduğu ileri sürülmüştür. 10 yıldan uzun süredir temel alınan bu fikir, bu fikre inananlar ve inanmayanlar tarafından geniş bir bilimsel araştırma çerçevesinde ele alınmıştır. Czapski , Ilan , Fee ve diğer araştırmacılar tarafından şu sorular ortaya atılmıştı; süperoksit, kinetik açıdan tembelliği ve ılımlı reaktivitesinden dolayı mı, yoksa kendiliğinden mi hücre hasarı yapabilmektedir?

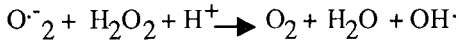
Süperoksit kimyasının temel reaksiyonları şunlardır :



Bir donör x' den e⁻ oksijenin temel durumuna taşınarak süperoksit ve okside donör oluşur (X⁺). Donör x' ler; hemoglobin, sitokrom, kinon, tiyol veya redoks metalleri olabilir. Süperoksitin hidrojen peroksit dismutasyonu protona ihtiyaç duyar :

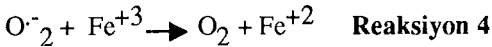


Dikkate diğer bir şekilde, aquöz süperoksitin biyolojik öneme sahip moleküllerle direkt reaksiyonu birçok çabaya rağmen bulunamamıştır. Böylelikle süperoksit hipotezini ortaya atanlar hem süperoksit, hemde hidrojeni içeren bir ara reaksiyon verdiler :

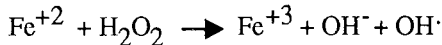


Reaksiyon 3

Fee ile Czapski ve Ilan 3. reaksiyonun sadece redoks metallerinin varlığında oluştuğu gerçeğine dikkatleri çektiler. Bu metaller özellikle Fe⁺³/Fe⁺² veya Cu⁺²/Cu⁺¹ idi ve davranışları 4. ve 5. reaksiyonların toplamı olarak düşünülmeliydi:



Süperoksit ile bir geçiş metalinin redüksiyonu şu reaksiyonla takip edilir:

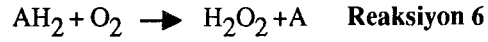


Reaksiyon 5

Bu son reaksiyon in vivo koşullarda hızlı bir şekilde, bir redoks metalinin hidrojen peroksit ile hidrosil serbest radikallerini verdiği "Fenton Reaksiyonu"dur.

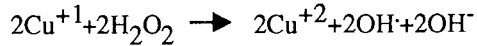
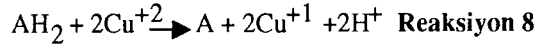
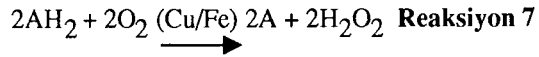
b) Hidrojen peroksit : Bütün aerobik hücreler-

de çok çeşitli oksidazlar bulunur. Bu enzimler karakteristik olarak redükte substrattan 2e⁻ ve 2p⁺un transferini katalizlerler. AH₂; okside substrat (A) ve H₂O₂'i oluşturmak üzere oksijene bu transferi yapar:

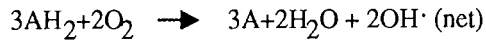


H₂O₂, okside edici bir ajan olarak özellikle reaktif değildir. Bununla birlikte redoks metallerinin varlığında Fenton kimyası derhal anlamlı miktarlarda OH⁻ serbestleştirir.

c) Hidrosil serbest radikalleri : OH⁻, oksidatif strese en olası toksik reaktan olarak görünmektedir. Aşırı derecede reaktif olup sadece difüzyon ile sınırlandırılabilirdiğinden çok hızlı bir şekilde hem düşük, hem yüksek molekül ağırlıklı bileşikler hasara uğratabilir veya değiştirebilir. Oluşumunda, e⁻ transport yolunda meydana gelip redükleyici gücü bulunan çeşitli bileşikler muhtemelen sorumludur. Yine açıktır ki, hem ekzojen H₂O₂ veya oksijen, hem de redoks metal kompleksleriyle kombinasyondaki askorbat gibi redükleyici bir ajan 7-9 reaksiyonları üzerinden serbest radikal oluşturabilirler.

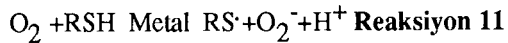


Reaksiyon 9



Reaksiyon 10

Redoks metalleri varlığında süperoksit ve tiyol serbest radikalleri oluşturabildiği görülen glutatyonun (RSH) böyle bir kapasitede hizmet görmesi olasıdır:



Metaller ve katalizasyon yapan ajanlar : İnsan beslenmesindeki esansiyel eser elementlerin birkaçı (Fe, Cu, Mn, Co ve Mo gibi) multipl oksidasyon durumlarında bulunabilir ve oksidatif stresin bazı veya tüm reaksiyonlarını katalizleyebilirler. Bu metallerin redoks potansiyelleri (özellikle Fe ve Cu) Ligand çevreleri tarafından önemli bir şekilde

etkilenir. Metallerin az bir bölümü düşük molekül ağırlıklı çelasyon yapıcı ajanlara ya da proteinler, nükleik asitler ve membranlara bağlanarak çözünür form halinde etkin olurlar. Bağlı olmayanlar ise hidrolize olarak bu fonksiyonlarını kaybederler. Bağlı metaller birkaç önemli ve farklı fonksiyon için hizmet görürler :

1- 6. reaksiyonda gösterildiği gibi redükte bir substrattan moleküler oksijene $2e^-$ ve $2p^+$ 'un direkt transferiyle hidrojen peroksit oluşturan oksidaz reaksiyonlarının katalizi.

2- Redükte metalden oksijene bir e^- transferiyle süperoksit oluşumu, ki bu sonuçta süperoksit dismutaz ile H_2O_2 'i verir.

3- Süperoksit dismutaz enzimlerinde metal ko-faktörü olarak katalitik bir rol oynamak (Mn, Fe, Cu, Zn gibi) ve

4- Fenton reaksiyonunda H_2O_2 'e bir e^- veren reaktanları oluşturmak.

SERBEST RADİKALLERİN BİYOMOLEKÜLLER VE DOKU KOMFONENTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ :

Serbest radikal mekanizmalarının mitokondrial oksidasyon, hemoglobin tarafından oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi birçok fizyolojik reaksiyonlarda temel bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca prostaglandinlerin sentezi sırasında açığa çıkan bir serbest radikal ara ürünü negatif bir feed-back halkası üzerinden prostaglandinlerin akışını ve dolayısıyla inflamatuvar süreci modüle etmektedir (Sinclair ve ark. 1990; Marrow, 1991).

Lipidler üzerine etkileri : Poliaansatüre yağ asitleri serbest radikal hasarına özellikle hassastırlar. Bu oksidatif hasara "lipid peroksidasyonu" denir. Sonuçta membran akışkanlığında azalma ve permeabilite değişiklikleri meydana gelir.

Peroksidasyon, bir metilen grubundan bir H atomunu yerinden çıkartan herhangi bir serbest radikal türü ile başlayabilir. Bu olay, çift bağa komşu bir metilen grubu üzerinde daha da kolaydır. Poliansatüre yağ asitlerinde konjuge dien verecek şekilde karbon radikali ile takip edilen bir moleküler yeniden düzenlenme olur. Oksijen bir peroksi radikali oluşturmak için karbon radikaline eklenir ve sonuçta diğer bir lipit molekülünden bir H atomu çıkarır, lipit hidroperoksiti oluşturur. Böylece zincir-

leme reaksiyon başlar. Siklik peroksitler yeniden düzenlenme ile endoperoksitlere, daha ileri oksidasyon ile de malonil dialdehit'e (MDA) dönüşebilirler (Sinclair ve ark. 1990; Weiss, 1986).

Proteinler : Serbest radikallerin neden olduğu hasar sonucunda proteinlerde fragmentasyon, çapraz bağlanma, protein agregasyonu ve in vitro olarak ölçülebilen otofluoresan indüksiyonu (eksitasyon ve emisyon spektrumu sırasıyla 360 nm ve 460 nm) olmaktadır. Yine bu nedenlere bağlı olarak bazı enzimler inaktive, bazı enzimler ise uygun inhibitörün inaktivasyonu ile aktive olurlar (Sinclair ve ark. 1990). Oransal olarak fazla miktarda disülfid bağı içeren ekstraselüler proteinler (IgG, Albumin gibi) hidroksil ve peroksi radikal saldırısına daha hassastırlar.

Karbonhidratlar : Fizyolojik pH ve ısıda glukoz gibi monosakkaridlerin otooksidasyonu ile H_2O_2 , peroksitler ve oksaldhitler oluşabilir. Karbonhidratların proteinlere bağlanması (glikasyon) proteinlerin serbest radikal saldırısına duyarlılığını arttırmaktadır.

DNA : DNA üzerine serbest radikal (özellikle hidroksil) saldırısını takiben sarmal ayrılması, yıkımı ile baz ve deoksiriboz fragmentasyonu bildirilmiştir. Sonuçta sitotoksitate, mutasyon ve malign değişim potansiyeli meydana gelir.

Özellikle membran yapısında bulunan moleküllerle serbest radikallerin reaksiyona girmeleri sonucunda lipit peroksidasyonu ve hücrelerde disintegrasyon ile ölüm oluşmaktadır. Kapiller ve venüllerin endotelial tabakalarında oluşan bu hasarlar permeabilite artmasına ve plazmanın, hatta eritrositlerin ekstrasvazasyonuna yol açar. In vitro olarak serbest radikaller insan plazmasında bir kemotaktik faktörü oluşturmakta veya aktive etmektedir (Schoenberg ve Beger, 1990). Bu faktörün yapısı henüz analize edilememiş olup in vitro elde edilen sonuçlar in vivo olarak gösterilememiştir.

In vitro olarak gösterilmiştir ki, lipit peroksidazların oluşumundan dolayı oksijen serbest radikalleri indirekt olarak arakidonik asit metabolizmasını uyararak prostaglandin, tromboksan ve lökotrien konsantrasyonlarını artırır. Bu ise sonuçta permeabilite değişimlerine ve mikro ve makro dolaşım bozukluklarına yol açar (Schoenberg ve Beger, 1990).

Fagositozisin respiratuvar patlaması : Fagositoz başlangıcında mitokondrial elektron transpor-

tu ile uyumsuz oksijen yıkımında artış olmalıdır. Bakteriyi yutan fagositin vakuol membranında lokalize NADPH yüksek konsantrasyonlarda süperoksit radikali oluşturan reaksiyonu katalizler (Başğa, 1990; Sinclair ve ark. 1990).



Bu radikal sıvı sistemlerde hasarlıyıcı değildir, fakat reaksiyon 2'de gösterildiği gibi H_2O_2 oluşturmak üzere Süperoksit Dismutaz ile katalizlenen bir reaksiyona katılır.

Bu toksik radikallerin üretimine ek olarak lizozomal ve proteolitik enzimler vakuolden serbestleşerek bakterinin öldürülmesine yardım ederler. Respiratuvar patlamayı tetikleyenler; immün kompleksler, lökotrienler, lesitin, kompleman C5a, formilatlanmış peptitler ve forbol esterleridir.

Respiratuvar patlama, kronik granülomatöz hastalıklarda azalır veya kaybolur ki, bu da fagositlerin defektif bakterisidal aktiviteleriyle karakterizedir (Sinclair ve ark. 1990).

SERBEST RADİKAL SALDIRISINA KARŞI ÇOK DÜZEYLİ SELÜLER VE EKSTRASELÜLER DEFANSLAR :

A) Enzimatik korunma

i) Süperoksit -dismutaz (SOD) : İn vivo olarak süperoksit üretimi fazla olduğu halde intraselüler konsantrasyonu aşırı derecede düşük tutulur (10^{-11} M). Bu, süperoksit iyonunun spontan olarak H_2O_2 'e dismutasyonu ve daha önemli olarak SOD

dır (Susan ve ark. 1980).

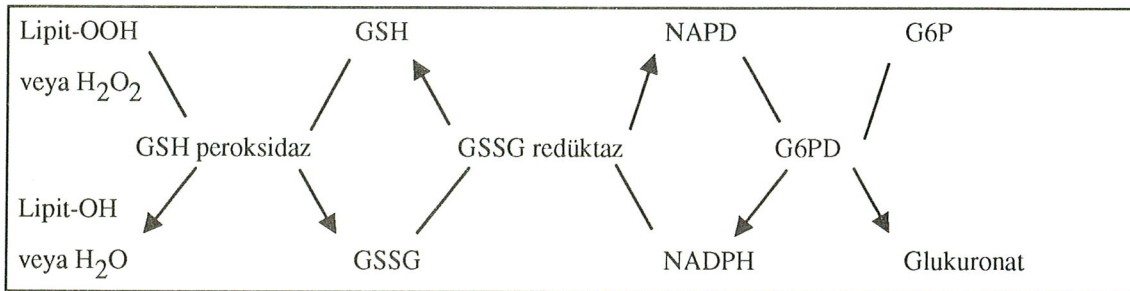
ii) **Katalaz** : Katalaz hidrojen peroksiti parçalar.



Katalaz reaksiyonu için Michaelis Sabiti (K_M) nisbeten yüksektir ve katalaz H_2O_2 'in oluştuğu bütün selüler komponentlerde bulunmaz, bu da katalazın oksijen radikallerinin oluşumundan korunmada ikincil öneme sahip olduğunu akla getirmektedir (Susan ve ark. 1980).

iii) **Glutasyon ve glutasyon enzimleri** : Glutasyon peroksidaz enzimi 84000 molekül ağırlığında olup her bir molekülü başına 4 atom selenyum içerir.

Redükte glutasyonun (GSH) yüksek konsantrasyonları ve okside formun (GSSG) düşük düzeyleri hayvanların yaşamı için gereklidir. GSH, oksidazlar tarafından protein sülfidrillerine tercih edilen bir substrat olup protein sülfidril oksidasyonunu önler. GSH, protein sülfidrillerinin oksidasyonunu geriye de çevirir. Yüksek GSH ve düşük GSSG düzeyleri önemlidir, çünkü yüksek GSSG düzeyleri protein sülfidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık glutasyon-protein sülfidrilleri oluşturur. Gerekli GSH-GSSG oranları glutasyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleri tarafından devam ettirilir. NADPH'nin G6PD ile üretimi de oksijen hasarının tamirinde gerekli biyosentetik süreçlerde önemli olabilir (Şekil 2).



Şekil - 2

enzimi varlığında katalitik yıkımı ile sağlanmaktadır (Reaksiyon 2). 3 majör SOD bildirilmiştir : Cu-Zn ve Mg içeren birer enzim ökaryotik hücrelerde bulunmuştur. Cu-Zn içeren sitoplazmada, Mg içeren esas olarak mitokondridedir. 3. tip Fe içeren bir SOD olup bir çok bakteride bulunmuştur. Cu-Zn içeren SOD siyanide duyarlı, Mg içeren duyarsız-

B) **Non-enzimatik korunma** : Katalaz ve glutasyon peroksidaz gibi enzimler oldukça reaktif hidroksil türlerinin hasarlayıcı etkilerine karşı sadece sınırlı, direkt bir koruma sağlayabilirler. Bununla birlikte bir seri düşük molekül ağırlıklı serbest radikal temizleyiciler (antioksidantlar) direkt reaksiyona girerek onları daha az zararlı ve daha

stabil türevlerine dönüştürebilirler.

Askorbik asit : Askorbik asit (AA, vitamin C), insanlar, diğer primatlar, kobaylar ve meyva yiyen yarasaların, L-glukonolakton oksidaz enzimini içermediklerinden sentezleyemedikleri esansiyel bir diyet vitaminidir. AA, kollagen biyosentezinde kullanılan prolin hidroksilaz ve dopamini nor-adrenaline dönüştüren dopamin-beta-hidroksilaz için önemli bir kofaktördür (Sinclair ve ark. 1990).

AA, güçlü bir redükleyici ajan (e^- donörü) ve antioksidan olup süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girerek bir ara ürün olan semidehidroaskorbat yoluyla metaboliti dehidroaskorbik asiti (DHA) oluşturur (Sinclair ve ark. 1990).



Bazı fizyolojik durumlar altında askorbat ferrik demirin (Fe^{+3}) ferröz demire (Fe^{+2}) redüksiyonu ile lipid peroksidasyonuna yol açabilir:



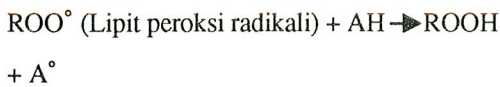
Bundan sonra ferröz iyon, hasarlayıcı hidroksil türlerini oluşturmak üzere bir Fenton reaksiyonuna girebilecektir.

AA, dehidroaskorbat redüktaz tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile glutatyon tarafından rejenere edilir:



Kronik inflamasyon ile artmış katabolizmaya neden olduğu düşünülen romatoid artrit'te düşük AA konsantrasyonları bildirilmiştir (Sinclair ve ark. 1990). AA konsantrasyonları yine diabetes mellitus, kanser ve alkolik karaciğer hastalığı gibi diğer durumlarda da azalmaktadır (Sinclair ve ark. 1990).

Vitamin E (alfa-tokoferol) : Bu vitamin, lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu bir serbest radikal temizleyicisi olarak davranır. Lipitte çözünür doğası, hücre zarlarının fosfolipit tabakası ve kan lipoproteinleri içerisinde konsantre olmasına izin vermektedir (Sinclair ve ark. 1990). Vitamin E (AH) kendi başına zayıf reaktif bir radikale ($A\cdot$) dönüşerek peroksidasyon zincir reaksiyonunu keser (zincir terminasyonu):



Her bir E vitamini molekülü iki oksidasyon zincirini durdurur. Çünkü vitamin E radikali zincirin devamı için çok az reaktiftir. Vitamin E, AA tarafından rejenere edilebilir. Böylece bir antioksidant olarak AA'nin başka bir rolü daha ortaya çıkmaktadır (Sinclair ve ark. 1990).

Değişik durumlar altında diğer ufak moleküller (ürik asit, glutatyon, transferrin ve sistein) de serbest radikal temizleyiciler olarak davranabilirler.

Ayrıca mitotik aktivite gösteren hücrelerde lipid peroksidasyon düzeyleri Epitelial Büyüme Faktörü (EGF) ile azalabilmektedir. Rejeneratif bir doku olarak lobektomize sıçan karaciğerinin kullanıldığı bir çalışmamızda, EGF uygulanmasını takiben rejenerasyon hızının arttığı, lipid peroksidasyon düzeylerinin düştüğü saptanmıştır (Gökçora ve ark. 1992).

SERBEST RADİKAL MEKANİZMALARI VE HASTALIKLAR :

Verilen tabloda görüldüğü gibi, çok çeşitli hastalık türlerinde serbet radikal mekanizmalarının geçerli olduğu gösterilmiştir (Halliwell ve Guttridge, 1990).

OKSİJEN RADİKALLERİNİN İÇERİLDİĞİ DÜŞÜNÜLEN KLİNİK DURUMLAR

İnflamatuvar - İmmün hasar

- Glomerülonefritis (idiyopatik, membranöz)
- Vaskülitis (Hepatitis B virüsü, ilaçlar)
- Otoimmün hastalıklar
- Romatoid artrit

İskemi : akımın yeniden sağlandığı durumlar

- Felç, myokard enfarktüsü, aritmiler
- Organ transplantasyonu
- Donma
- Disbarik osteonekrozis

İlaç ve toksinlerin indüklediği reaksiyonlar

- Demir aşırı yüklenmesi
- İdiyopatik hemokromatozis
- Diete bağlı demir aşırı yüklenmesi (Bantu)
- Mühtipl kan transfüzyonlarıyla tedavi edilen

Talasemi ve diğer kronik anemiler
Nutrisyonel yetmezlikler (Kwashiorkor)

Alkolizm

Alkolün indüklediği demir aşırı yüklenmesi
Alkolik myopati

Radyasyon hasarı

Nükleer patlamalar
Radyoterapi
Hipoksik hücre duyarlaştırıcıları

Yaşlanma

Prematür yaşlanma hastalıkları

Eritrositler

Fenilhidrazin
Primakin ve benzer ilaçlar
Kurşun zehirlenmesi
Protoporfirin fotooksidasyonu
Malaria
Orak hücre anemisi
Favizm
Fanconi anemisi
Prematürlerin hemolitik anemisi

Akciğerler

Sigara içiminin etkileri
Amfizem
Bronkopulmoner displazi
Oksidan hava kirleticiler (O₃, NO₂)
Mineral toz pnömokonyozisi
Asbestoz karsinogenitesi
Bleomisin toksisitesi
SO₂ toksisitesi
Paraquat toksisitesi

Kalp ve kardiyoasküler sistem

Alkol kardiyomyopatisi
Keshan hastalığı (Selenyum yetmezliği)

Ateroskleroz
Adriamisin kardiyotoksitesisi

Böbrekler

Otoimmün nefrotik sendromlar
Aminoglikozid nefrotoksitesisi
Ağır metal nefrotoksitesisi (Pb, Cd, Hg)

Gastrointestinal traktus

Endotoksik karaciğer hasarı
Halogenlenmiş hidrokarbonlarla karaciğer hasarı (Bromobenzen, karbontetraklorid, halo-tan gibi)
Alloxan'ın diabetojenik etkisi
Pankreatitis
NSAID - indüklediği gastrointestinal traktus lezyonları
Oral demir zehirlenmesi

Beyin /sinir sistemi /nöromusküler hastalıklar

Hiperbarik oksijen
Vitamin E yetmezliği
Nörotoksinler (kurşun gibi)
Parkinson hastalığı
Hipertansif serebrovasküler hasar
Nöronal seroid lipofusinozis
Allerjik ensefalomyelit ve diğer demyelinizan hastalıklar
Alüminyum aşırı yüklenmesi (Alzheimer hastalığı?)
Travmatik hasarın potansiyasyonu
Musküler distrofi
Multipl sklerozis

Göz

Kataraktogenez
Oküler kanama
Dejeneratif retinal hasar
Prematürütede görülen retinopati (Retrolental fibroplazi)
Fotik retinopati

Deri

Solar radyasyon

Termal hasar

Porfiria

Hiperisin, diğ er fotosensitizasyon yapan ajanlar

Kontakt dermatit

7. Saltman P : Oxidative stress : A radical view. Seminars in Hematology 26 (4) : 249-256, 1989
8. Sasan M, Deneke D, Barry L, Fanburg MD : Normobaric oxygen toxicity of the lung. N Eng J Med 303 : 76-86, 1980
9. Schoenberg MH, Beger HG : Oxygen radicals in intestinal ischemia and reperfusion. Chem Biol Interactions 76 : 141-161, 1990
10. Sinclair AJ, Barnet AH, Lunec J : Free radicals and antioxidant systems in health and disease. Br J Hosp Med 43 : 334-344, 1990
11. Weiss SJ : Oxygen, ischemia and inflammation. Acta Physiol Scand, Supp 548 : 9-37, 1986

Yazışma Adresi : Dr.Deniz ERBAŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Beşevler
06510 ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 4 - 212 81 28 / 419

KAYNAKLAR

1. Başağ a HS : Biochemical aspects of free radicals. Biochem Cell Biol 68 : 989-998, 1990
2. Gökçora N, Gündoğ du S, Arıncıoğ lu A, Erbaş D, Türközkan N, Durmuş O : Lipid peroxidation and glutathion levels in lobectomized rats. Biochem Cell Biol 70 : 259-262, 1992
3. Halliwell B, Gutteridge JM : Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease : An overview Methods Enzymol 186 : 1-85, 1990
4. Marrow JD : Formation of unique biologically active prostaglandins in vivo by a non-cyclooxygenase free radical catalyzed mechanism. Adv Prostaglandin, thromboxane, and leukotriene Reserch 21A : 125-128, 1991
5. Mortimer CE : Chemistry, a conceptual approach. Fourth edition, pages 42-46, 48, 64, 122-125 D. Van Nostrand Company, New York, NY
6. Reilly PM, Bulkley GB : Tissue injury by free radicals and other toxic oxygen metabolites. Br J Surg 77 : 1323-1324, 1990