



Derleme Makalesi/Review Article

Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller
Oxidative Stress and Free Radicals

Ümit Yaşar¹, Umut Kökbaş², Zehra Gül Yaşar³

¹Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta Göle Meslek Yüksekokulu, Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü, Ardahan

²Girne Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Girne, KKTC

³Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta Göle Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Ardahan

Öz

Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulunduran ve kararsız haldeki durumunu kararlı hale getirmek için diğer yapılarla reaksiyona giren böylelikle kararlı duruma geçebilen moleküllerdir. Eksojen ya da endojen kaynaklı olabilen bu yapılar nitrojen ve oksijen kaynaklı olabilirler. Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit, hidroksil, peroksil, lipit peroksil ve alkoksil radikalleri oluşurken, reaktif nitrojen türleri için nitrik oksit ve nitrojen dioksit sayılabilir. Bu yapılar yüksek yoğunlukta hücrel yapılar zarar verirken düşük yoğunluklarda hücrel savunmadan, sitokin sinyal aktivasyonu, enfeksiyona karşı organizmanın savunması gibi birçok yararlı etkilere de neden olurlar.

Anahtar Kelimeler: Reaktif oksijen türleri, Oksidatif stres, Serbest radikaller.

Abstract

Free radicals are structures that contain unpaired electrons and react with other structures to stabilize their unstable state, so that they can become stable. These structures, which can be exogenous or endogenous, may be of nitrogen and oxygen origin. When forming superoxide, hydroxyl, peroxy, lipid peroxy and alkoxy radicals among the reactive oxygen species. Reactive nitrogen species include nitric oxide and nitrogen dioxide. While these structures damage cellular structures at high density, they also cause many beneficial effects such as cytokine signal activation from cellular defense at low concentrations, defense of the organism against infection.

Keywords: Reactive oxygen species, Oxidative stress, Free radicals.

İletişim adresi/Address for Correspondence:

Ümit Yaşar:  <https://orcid.org/0000-0002-3486-6676>

Umut Kökbaş:  <https://orcid.org/0000-0003-4028-3458>

Zehra Gül Yaşar:  <https://orcid.org/0000-0001-6660-2643>

E-mail: umityasar@ardahan.edu.tr

Geliş tarihi/Received:01 Eylül 2019, Kabul tarihi/Accepted:18 Mart 2020 Çevrimiçi yayım/Published online:30 Haziran 2020

Giriş

Oksidatif stres, hüresel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı (ROS) ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipid ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu kopararak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar¹. Sonuçta hücre içi lipid, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelir. Serbest radikallerin etkileri ile makromoleküllerin oksidatif hasarı sonucunda açığa çıkan ürünlerin vücut sıvıları ve dokularda biyokimyasal yöntemlerle ölçülmesi ile oksidatif hasar varlığı tespit edilir².

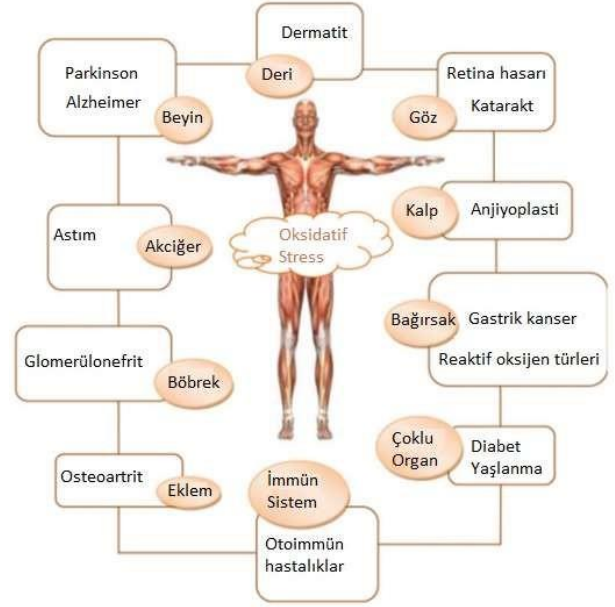
Son yıllarda bu alanda gittikçe artan sayıda çalışmaya rağmen halen oksidatif stresin hücre içi yapılar üzerine etkisi bütün yönleriyle bilinmemektedir. Bu derlemede oksidatif stresin oluşum mekanizması, antioksidan sistemler ve etki mekanizmaları, dokulara olan etkileri ve bunların biyokimyasal yönden değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Oksidatif stres

Oksidatif stres sağlık alanındaki araştırmaların aktif bir sahasıdır ve sepsis, mastitis, asidozis, ketozis, enteritis, pnömoni, solunum ve eklem hastalıklarının dahil olduğu pek çok hastalıkla ilişkili olmaktadır. Yapılan çalışmalarda organizma içerisinde geri dönüşümsüz birçok tepkime ile hücre hasarına yol açan radikallerin hüresel, mitokondriyal, nükleer ve endoplazmik zarlarda lipid peroksidasyonunu başlattıkları ve bu radikallerin verdiği hasarın engellenmesinde antioksidan sistemlerin molekülleri temizleyip mutasyonları engellediği bildirilmiştir (Şekil 1). Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır.

Canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokondriyal ve ekstrasellüler formları olan süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim sistemleri ile seruloplazmin, transferrin, indirgenmiş glutasyon (GSH), askorbik asit (vitamin C) ve alfa-tokoferol gibi antioksidanlar tarafından yıkılırlar^{1,2,3,4,5,6,7}.

Şekil 1. Oksidatif stresin insanda farklı organ üzerine etkileri⁶.



Serbest radikaller

Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur. Bir serbest radikal, atomik bir yörüngede eşleşmemiş bir elektron içeren, bağımsız olarak var olabilen herhangi bir moleküler tür olarak tanımlanabilir. Birçok radikal kararsız ve oldukça reaktiftir. Başka moleküllere elektron bağışlayabilir veya onlardan bir elektron kabul edebilirler, bu nedenle oksidan veya indirgeyici olarak davranırlar. Pek çok hastalık durumunda oksijen içeren en önemli serbest radikaller, hidroksil radikali, süperoksit anyon radikali, hidrojen peroksit, oksijen singleti, hipoklorit, nitrik oksit radikali ve peroksinitrit radikalidir. Bunlar, çekirdekte ve DNA, proteinler, karbonhidratlar ve lipidler gibi biyolojik olarak ilgili moleküllere zarar verebilen hücrelerin zarlarında yüksek düzeyde reaktif türlerdir (Tablo 1). Serbest radikallerin hedefleri vücuttaki her tür molekülü içerir. Bunların arasında lipitler, nükleik asitler ve proteinler ana hedeflerdir^{4,8,9}.

Tablo 1. Serbest radikaller^{10,11}.

Reaktif Türleri	
Serbest radikal -Reaksiyonu	Serbest radikal - Reaksiyonu
Hidroksil ($\cdot\text{OH}$) -H çıkartılması	Peroksinitrit ($\text{ONOO}\cdot$) - Hidroksil radikali
Radikal ($\text{R}\cdot$) -H çıkarılması	Hipoklorit (-OCl) - Klorit oluşması
Hidroperoksil ($\text{HOO}\cdot$) -Biyomoleküllerin oksidasyonu	Hidroperoksit (L(R)OOH)/ Hidroksil radikali oluşumu
Peroksil ($\text{L(R)OO}\cdot$) - Hidrojen çıkarılması	Singlet oksijen (1O_2) - Çifte bağlarla reaksiyon
Nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$) - Peroksinitrit oluşumu	Hidrojen peroksit (H_2O_2) - Hidroksil radikali
Süperoksit ($\text{O}_2\cdot$) - Haber-Weiss reaksiyonunu	Ozon (O_3) - Çift bağ içerenlerin oksidasyonu

Serbest Radikallerin Hücresel

Yapılarda Etkileri

DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri

Oksidatif DNA hasarının başta karsinogenezis olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. DNA molekülü yeniden sentezlenemeyen ancak kopyalanabilen bir molekül olduğundan DNA modifikasyonları mutasyonlara ve genetik bozukluklara neden olmaktadır. Proteinler, DNA tamir enzimleri ve DNA polimerazlar serbest oksijen radikallerinin major hedefleri arasındadır. Hidroksil radikalleri DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu ekleyerek veya 2-deoksiribozun C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu çıkararak DNA molekülü ile reaksiyona girerek oksidasyon ürünlerinin oluşmasına neden olurlar^{12,13}.

Lipitlere Etkileri

Reaktif oksijen türleri biyolojik membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde oksidasyona yol açarak lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Poliansatüre yağ asitleri serbest radikal hasarına özellikle hassastırlar. Serbest radikallerin biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine etkileri lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Biyolojik zarların yapısı lipid ve proteinden oluşmaktadır, lipid peroksidasyonu lipitlere olduğu kadar zar proteinlerine de zarar

verir ve membran akışkanlığında azalma meydana gelir¹⁴.

Proteinlere Etkileri

Sitoplazmik proteinler ve membran proteinleri de okside edici ajanlara maruz kaldıklarında, örneğin ozon, dimerler ve büyük agregatlar oluşur ki inter- protein disülfid oluşumu yada serbest radikal ile amino asit kalıntıları arasında daha irreversibl reaksiyonlar nedeni ile sözü edilen yapılar meydana gelir. Prolin, lizin gibi amino asitler ve protein yapısını oluşturan peptid bağları, indirgenmiş oksijen türevlerinden etkilenebilir; örneğin superoksit radikali, hidroksil radikali, hidrojen peroksit açığa çıkarıcı reaksiyon ortamında prolin ve lizin hidroksilasyonu nonenzimatik olarak oluşabilir^{15,16,17}.

Sonuç

Serbest radikallerin girdiği tepkimeler sonucu hücre, doku ve organlara oksidatif stres yüksek oranda etki gösterebilmektedir. Metabolizmada oksidatif stresten konumak için pek çok mekanizma bulunmasına rağmen bu mekanizmaları desteklemek gerekmektedir. İç dengeyi sağlayabilmek amacıyla bu mekanizmaları desteklemek için öncelikle serbest oksijen radikallerinin dokulardaki etkilerini ve bu etki mekanizmalarını iyi bilmek gerekmektedir. Bu derlemede serbest oksijen radikallerinin çeşitli dokular üzerinde gösterdikleri etkiler ve mekanizmaları hakkında bilgi verilmiştir.

Etik Onay: -

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek: Yok

Ethical Approval: -

Conflict of Interest: Authors Declared no conflict of interest

Financial Support: None

KAYNAKLAR

1. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. (2006) Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.*, 160;1-40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009.
2. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M TD, Mazur M, telser J. (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem cell Biol.*, 39;44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
3. Tabakoğlu E, Durgut R. (2013) Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Der.*; 3(1),69-75.

4. Ecevit H. (2014) Orak hücre anemili hastalarda, oksidatif stres belirteci olarak 8-Hidroksi deoksi guanozin, malonil dialdehit ve protein karbonil düzeylerinin araştırılması. Mustafa Kemal Üni. Tıp Fakültesi Dergisi 2(1) 18-22. doi: 10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545
5. Serafini M, Del Rio D (2004) Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. Redox Report 9(3), 145-152. doi: 10.1179/135100004225004814.
6. M. M. Towhidul Islam, Hossain Uddin S. (2014) Impact of Oxidative Stress on Human Health. Free Radicals in Human Health and Disease pp 59-73.. Doi. 10.4236/abb.2012.327123
7. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Giovanni P, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla V, Bitto A. (2017) Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.; 1-13. doi: 10.1155/2017/8416763.
8. Lobo, A. Patil, A. Phatak, N. Chandra V. (2010) Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev. Jul-Dec; 4(8): 118–126. doi. 10.4103/0973-7847.70902
9. Atlan N, Sepici Dinçel A, & Koca C. (2006) Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Türk Biyokimya Dergisi.;31(2), 51-6.
10. Taibur R, Ismail Hosen, M. M. Towhidul Islam, Hossain Uddin S. (2012) Oxidative stress and human health. Advances in Bioscience and Biotechnology, , 3, 997- 1019. Doi: 10.4236/abb.2012.327123
11. Ögüt S, Atay E. (2012) Yaşlılık ve oksidatif stres. S.D.Ü. Tıp Fak. Der.; 19(2): 68-74.
12. Breen AP and Murphy JA. (1995) Reactions of oxyl radicals with DNA. Free Radic Biol Med;18:1033-1077. Doi: 10.1016/0891-5849(94)00209-3
13. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. (2003) Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. Faseb J;17:1195-214. doi: 10.1096/fj.02- 0752rev.
14. Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. (2014) Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. Asian Pac J Cancer Prev;15:4405-4409. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.11.4405.
15. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, et al. (2003) Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin Chim Acta; 329:23-38. 10.1016/s0009-8981(03)00003-2
16. Özcan O, Hüseyin E, Çakırca G, Yönden Z. (2015) Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 6 (3): 331-336. doi: 10.24880/maeuafd.260790
17. Karabulut H, Gülay M Ş. (2016) Free Radicals. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 4(1): 50-59.doi: 10.24880/maeuafd.260790