

## SERBEST RADİKALLER

### (Free Radicals)

Dr. Ahmet Zeki ŞENGİL\*, Dr. Mehmet GÜRBİLEK\*\*, Dr. Hüseyin UYSAL\*\*\*

\* S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\* S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı, \*\*\* S.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı

Oksijensiz bir yaşam düşünülebilir mi? Doğadaki makro oksijen dengesi bir yana, canlı organizmaları oluşturan moleküllerin oksijensiz olması mümkün mü? Bu soruların cevabı oksijenin hayat için zorunluluğunu vurgulayacaktır. Oksijen, besin kaynağı olan maddelerin yapısındaki ana elementlerden biridir. Yapısal görevi bütün canlılar için geçerli olup, her canlının yapısındaki 100 atomdan yaklaşık 25'i oksijendir (1).

Diğer yönüyle atmosferik değerinin % 20 artmasıyla toksik olabilen moleküler oksijen hücrede metabolize edilirken de toksik ara ürünlere dönüşmektedir. Bunların en önemlisi, oksijenin tek elektron ile tam olmayan indirgenmesi sonucu organizma için toksik etkiye sahip olan reaktif oksijen radikallerinin oluşmasıdır (2-4). Oksijen radikalleri oksijeni metabolize eden bütün canlılar tarafından üretilebilirler (1-8). Fagositer hücrelerin ürettiği oksijen radikalleri ise "respiratory burst" denilen bir dizi metabolik olay sonucu, fagozomların içinde fagosome edilmiş mikroorganizmalar için toksik olup, bunları "öldürme" işini yaparlar (9-12).

Canlıların moleküler oksijene olan gereksinimi ve toleransına göre; aerobik, anaerobik ve fakültatif anaerobik oldukları bilinir. Zorunlu aeroplarda oksijene acil ve zorunlu bağımlılık, elektron transport sisteminde, son elektron alıcısı olarak oksijeni kullanmalarından ileri gelir. Zorunlu anaeroplarda ise moleküler oksijen varlığına tolerans gösterilmez. Fakültatif anaeroplarda oksijenli ortamda yaşayabilirlerse de ya oksijeni hiç kullanmazlar veya oksijeni sınırlı bir düzeye kadar metabolize ederler, ancak hiç bir zaman oksido-redüksiyon tepkimelerinde oksijeni son elektron alıcısı olarak kullanmazlar (2,13,14) Buna karşılık, anaerobik canlılar oksijenli ortamda yaşamadıklarına göre aerobik koşullarda yaşayanlarda oksijen radikallerinin tok-

sik etkilerine karşı korunma mekanizmaları bulunmalı ve bunlar zorunlu ve fakültatif anaeroplarda arasında farklı olmalıdır (14-17).

Bu derlemede oksijenin önemli radikalleri, faydalı ve zararlı etkileri ile fagositozdaki önemi özetlenecektir.

### OKSİJEN RADİKALLERİ

Moleküler oksijen aerobik canlılarda yaşamsal öneme sahip olduğu için bu organizmaların hücrelerinde oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumu diğerlerinden çok daha fazla olmaktadır. Bu radikaller temelde süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $OH^\cdot$ ), singlet oksijen ( $^1O_2$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), halid iyonlar ( $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  gibi) ve nitrik oksit ( $NO_2$ ) radikalidir. Hidroperoksit radikali ( $OH_2$ ) ve peroksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) ise tesadüfen gelişirler (2, 3, 8, 18). Oksijen radikalleri ve ilgili mekanizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Oksijen radikalleri hem çevresel etkenler hem de organizmadaki enzimatik ve nonenzimatik tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan radikallerdir. Diğer radikaller bunun oluşumunu takip ederek bir seri zincirleme tepkimeler sonucu ortaya çıkarlar (1,5). Radikalleri indükleyen çeşitli faktörler vardır ve bunlar organizmada eksojen ve endojen kaynaklı olarak meydana gelirler. Eksojen kaynaklar arasında çeşitli kimyasal bileşikler ve özellikle beta, gamma ve X ışınlarını kapsayan fiziksel etkenler bulunur. Endojen kaynaklar ise çok çeşitlidir ve bunların başında da mitokondriler gelir (1,8). Oksijen kaynaklarının oluşturan çeşitli kaynaklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

### SÜPEROKSİT RADİKALI ( $O_2^-$ )

Moleküler oksijen ( $O_2$ ) dış orbitalinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bir elektron alarak sü-

Tablo 1. Oksijen radikalleri ve ilgili mekanizmalar

Glukoz + NADP <sup>+</sup>	Heksoz monofosfat şantı	Petose fosfat + NADPH	Süper oksit oluşumu
NADPH + O <sub>2</sub>	Sitokrom-b 245	NADP <sup>+</sup> +O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
2O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup>	Spontan dismutasyon	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + <sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit, singlet oksijen ve hidroksil radikali oluşumu
2O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup>	Süperoksit dismutaz	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + O <sub>2</sub>	
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Spontan dismutasyon	OH <sup>•</sup> + OH <sup>-</sup> + <sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Myeloperoksidaz ile halid iyonların oluşumu
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + Cl <sup>-</sup>	myeloperoksidaz	OCl <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O	
OCl <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O		<sup>1</sup> O <sub>2</sub> + Cl <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O	Nitrik oksit radikali oluşumu
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + NO		ONOO <sup>-</sup> + H <sup>+</sup> ⇌	
ONO <sup>•</sup> OH		OH <sup>•</sup> + NO <sup>•</sup> <sub>2</sub>	

Tablo 2. Oksijen radikallerini oluşturan çeşitli kaynaklar

### 1-Eksojen Kaynaklar

#### Kimyasal

Toxik maddeler

Hava kirleticiler

#### Fiziksel

Beta, gama, X ışınlar

Yüksek enerjili radyasyon

### 2-Endojen Kaynaklar

Mitokondriler

Plazma membranı

Peroksizomlar

Oksidazlar

Flavoproteinler

Endoplazmik retikulum

Sitokrom b-5

Sitokrom p-450

Enzim ve Proteinler

Hemoglobin

Ksantinoksidaz

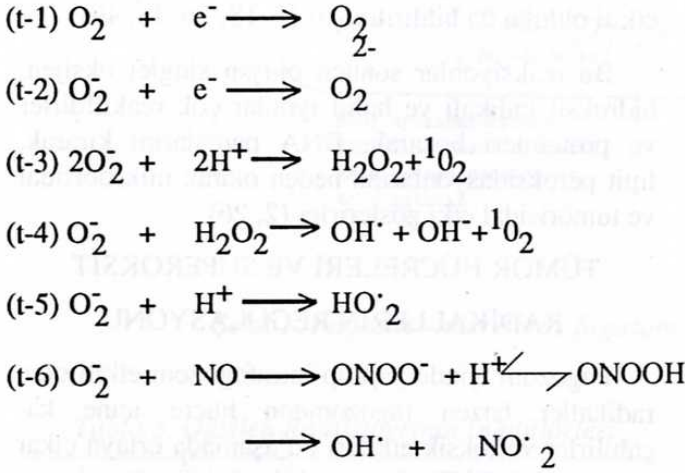
Diğerleri

Metaller

Epinefrin

Antibiyotikler v.s.

peroksit ( $O_2^-$ ), iki elektron alarak peroksit ( $O_2^{2-}$ ) oluşur (2,19). Peroksit ortamdan iki proton alarak  $H_2O_2$  oluşturabilir. Ayrıca iki süperoksit de spontan dismutasyon ile  $H_2O_2$  oluşturur. Süperoksit ilaveten, nitrik oksit sentetazın  $O_2$  varlığında L-Argininden sentezlediği nitrik oksit ile reaksiyona girerek  $OH^\cdot$  ve  $NO_2^\cdot$  radikallerini oluşturur (20, 21).

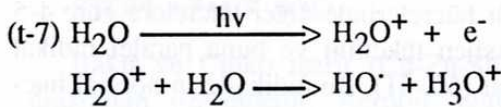


#### HİDROKSİL RADİKALI ( $OH^\cdot$ )

$OH^\cdot$  radikali, hidrojen peroksidin süperoksit ile indirgenmesi sonucu oluşan Haber-Weiss reaksiyonu olarak da bilinir (22,23) (t-4).

Hidroksil yapımına neden olan önemli tepkimeler şunlardır:

İyonlaştırıcı radyasyonun suya etkisi :



Fenton tepkimesi :



$H_2O_2$ 'nin fotolizi :



Ayrıca ozona elektron transferi, şelat yapmış  $Fe^{+3}$  ve organik radikallerle  $H_2O_2$  tepkimeleri sonucunda reaktif hidroksil radikalleri oluşabilir (19, 22, 23). Hidroksil radikali diğer oksijen ra-

dikallerinden  $10^6$ - $10^9$  kez daha hızlıdır ve en toksik radikaldir (19, 23).

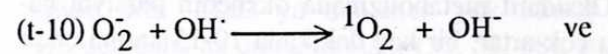
#### SINGLET OKSİJEN RADİKALI ( $^1O_2$ )

Oksijen molekülünün dış orbitalindeki iki elektron spinlerini değiştirerek uyarılmış duruma geçebilirler. İki elektron ayrı ayrı veya aynı orbitali işgal edebilir. Buna göre singlet oksijenin iki formu vardır.

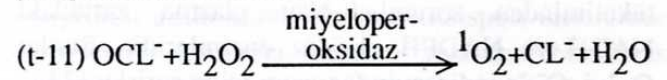
1-Delta formu : İki elektron aynı orbitalde aynı spinlerdedir ve bir orbital boştur.

2-Epsilon formu: İki elektron ayrı orbitallerde ve aynı spinlerdedir. Delta formu çok güçlü bir nükleofil gibi davranarak yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren bileşiklerle tepkimeye girer. Epsilon formunun ise enerjisi daha fazla ancak stabilitesi çok azdır ( $10^{-11}$  saniye). Singlet oksijenin her iki formu da aldıkları enerjiyi ışık enerjisi halinde geri vererek eski formlarına geri dönebilirler (23-26).

Singlet oksijen üretimi ortamda  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  bulunmasına bağlıdır. Ortamda bu iki molekülün birbirine rastlaması  $^1O_2$  ve  $OH^\cdot$  oluşması için yeterlidir (t-4). Ayrıca süperoksidin spontan dismutasyonu (t-3) ve  $O_2^-$  ile  $OH^\cdot$  nin birbiri ile tepkimesi sonucu ;



fagositer hücrelerde halid iyon varlığında miyeloperoksidaz enzimi ile ;



üretirler ve çeşitli etkilere sahip olurlar (8, 25-27).

#### OKSİJEN RADİKALLERİNİN ETKİLERİ

Serbest radikallerin etkilerini olumlu ve olumsuz olarak iki gruba ayırmak mümkündür. Olumlu etkilerini radikallerin amaçlı olarak üretildikleri fagositik ve antitümöral aktivitede değerlendirebiliriz. Olumsuz etkilerini ise genel olarak hücre elemanlarından lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA üzerine etkileri ile bunlara bağlı olarak lokal, sistemik ve genel bozukluklar şeklinde değerlendirebiliriz (28-31).

Oksijen radikallerinin yolaçtığı hüresel hasarın önemi hücre içindeki koruyucu sistemlerin etkinlik derecelerine bağlıdır. Radikallere karşı savunma sisteminde enzim niteliğinde olanlar ve düşük molekül

ağırlıklı radikal tutuculardan oluşan iki önemli grup rol oynar (Tablo 3). Enzimsel savunma grubunda sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz bulunur. Bunların yeterli olmadığı durumlarda radikal tutucular devreye girerek reaksiyonlara engel olmaya çalışırlar. Bunların en önemlileri tokoferoller, askorbik asit, karotenler ve glutatyonudur (7, 9, 14, 31-33).

### FAGOSİTOZDA OKSİJEN RADİKALLERİ

Nötrofil, eozinofil, monosit ve makrofajlar inflamasyon sırasında aktive olurlar. Bu aktivasyon sonucu hücrelerde oksijenin alınıp süperoksit anyon radikalleri oluşturulması ile "respiratory burst" meydana gelir. Oksijenin süperoksit anyon radikallerine redüksiyonu, hücre membranına bağlı NADPH oksidaz enzimi ile katalize edilir (9-12, 35). Respiratory burst'u stimüle eden faktörlerden bazıları bakteriler, immün kompleksler, tümör nekrozis faktör (TNF), komplement fragmanları, forbol esterleri, diaçil gliserol, opsonize zimosan, platelet aktive eden faktör (PAF), kalsiyum iyonoforları, N-formil peptitler ve leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)'dür (28). Bunlar yalnız başlarına veya diğer mediatörlerle birlikte etkili olabilirler (36-39).

Oksidatif metabolizmada oksijenin parsiyal basıncı çok artar, bir kaç dakikada 10-15 katına çıkar ve hızla tüketilmeye başlanır. Oksijen tüketimi tamamen O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yapımı içindir. Artan oksijen tüketiminden sorumlu olan plazma zarındaki NADH ve NADPH oksidaz enzimleridir. Bunlar O<sub>2</sub>'yi O<sub>2</sub>'e indirgeyip fagozom içine verirler (23, 40-42). NADPH oksidazın aktivasyonunun mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Bunda proteinkinaz C'nin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (9, 28, 43), ancak başka uyarım mekanizmaları da olmalıdır (35, 43-45). NADPH oksidaz enzimi, içerdiği bir flavo protein ve stokrom b proteini ile elektronlar için bir transport zinciri gibi rol alır. Elektronlar ise heksoz monofosfat şantının bir ürünü olarak NADPH tarafından verilir (9, 43, 46, 47).

Fagozom içi pH hücre pH'sından düşük olduğu için buraya verilen O<sub>2</sub> lerden spontan dismutasyon sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşur. Fagozom süperoksit dismutaz ve katalaz içermediğinden O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bu-

rada birikir. Fagozom içindeki O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fagositik etki için yetmeyebilir. Nötrofillerin ve monositlerin taşıdığı myeloperoksidaz, eozinofillerin taşıdığı eozinofil peroksidaz fagozom içine boşaltılır, bunlar da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve bir halojen (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> gibi) ile birleşerek fagositik etkiyi artırır. Ayrıca eozinofillerin muhtemelen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile bromit iyonları arasındaki reaksiyonun bir ürünü olan <sup>1</sup>O<sub>2</sub> üreterek etkili olduğu da bildirilmiştir (2, 18, 26, 48, 49).

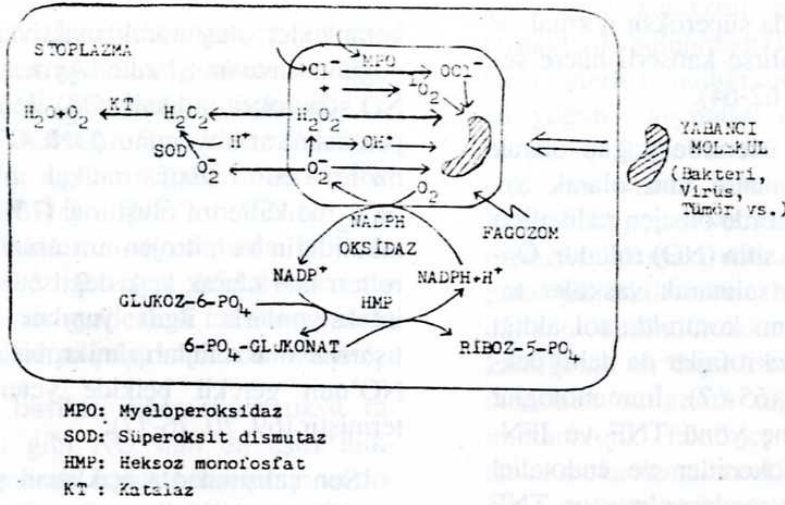
Bu reaksiyonlar sonucu oluşan singlet oksijen, hidroksil radikali ve halid iyonları çok reaktifdirler ve proteinleri bozarak, DNA parçalarını kırarak, lipid peroksidasyonlarına neden olarak mikrobisidal ve tümörisidal etki gösterirler (2, 26).

### TÜMÖR HÜCRELERİ VE SÜPEROKSİT RADİKALLERİN REGÜLASYONU

Fagozom içinde yapılabilecek intrafagozom etkili olan radikaller bazen fagozomdan hücre içine kaçabilirler ve toksik etkileri bu aşamada ortaya çıkar (Şekil 1). Radikallerin etkileri lipid, protein ve DNA seviyesinde olur. <sup>1</sup>O<sub>2</sub> ve OH<sup>-</sup> radikalleri pürin ve pirimidin bazları arasında ayırım yapmaksızın etkir (2, 8, 23, 26). OH<sup>-</sup> radikali nükleik asitlere yakın bir yerde yapılırsa hemen kolaylıkla tepkimeye girer (10<sup>9</sup> M<sup>-1</sup>sn<sup>-1</sup>). <sup>1</sup>O<sub>2</sub>'nin hızı daha yavaştır. <sup>1</sup>O<sub>2</sub>'nin tepkimede seçim hızı G>T>C≡A şeklindedir. <sup>1</sup>O<sub>2</sub> güçlü bir oksitleyici olduğundan guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle kolay tepkimeye girerler (23). Ayrıca tümör hücrelerinde diğer hücrelere göre 4-5 kat artan oksijen tüketimi ve buna paralel radikal üretimi vardır (50, 51). Bu radikallerin normal hücrelerde inhibe edilmesi O<sub>2</sub> üretiminden hemen sonra devreye giren süperoksit dismutaz (SOD) ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi parçalayan katalazdır (Tablo 3). Ancak tümör hücrelerinde çeşitli SOD'ların yokluğu veya azlığı gösterilmiştir. (50, 52-54).

### SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD)

Bugüne kadar üç formu tanımlanmıştır. Bunlardan ikisi ökaryotiklerde stoplazmik ve mitokondriyal diğeri prokaryotiklerde görülen demir içeren (Fe-SOD) ve mitokondriyal SOD'a benzeyen periplazmik SOD'dur.



Şekil 1. Fagositer hücrelerde fagozom içi ve hücre içi oksijen radikallerinin rolleri

Tablo 3. Oksijen Radikallerinin İnhibitörleri

Enzimsel	Diğerleri
Sitokrom oksidaz	Tokoferoller
Süper oksit dismutaz	Askorbik asit
Katalaz	Karotenler
Glutation peroksidaz	Glutasyon
Glutation redüktaz	

### STOPLAZMİK SOD

Bakır ve Çinko içerir (Cu-Zn-SOD). 21. kromozomun üzerindedir. Aerobik bütün canlı dokularda, hücrelerde ve hücre organellerinde katalaz ile birlikte bulunur. Cu mutlaka gereklidir. Zn bazen  $Co^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$  veya  $Cd^{2+}$  ile yer değiştirebilir. Cu ile  $O_2$  reaksiyon sonucu dismutasyon oluşur (2,19).

### MİTOKONDRİYAL SOD

Mangan içerir (Mn-SOD). Tetramer yapıdadır. her alt birimde bir Mn bulunur. Mitokondrinin matrisinde yer alır.  $O_2^-$  i dismutasyona uğratar (2, 17, 56).

Hücrelerde SOD yoğunluğu  $O_2^-$  yoğunluğundan  $10^5$  kat fazladır (2,23). SOD'un enzimatik hızı  $2 \times 10^9 M^{-1} sn^{-1}$  dir. Bu kendiliğinden Dis-

mutasyona göre  $10^4$  kez daha hızlıdır. SOD radyasyonun bazı toksik etkilerini de önler (57). SOD'un bulunmadığı veya eksik olduğu zaman radikallerin toksik etkileri sayısızdır ve canlıda önemli değişiklikler beklenir. Tümör hücrelerinde SOD'ların özellikle Mn-SOD yokluğu veya eksikliği ortak ve en önemli bulgudur. Hemen hepsinde Mn-SOD ya tamamen yok olmuş veya 1/3'den daha az orana inmiştir (50, 53, 58). Bu baskılanma mitokondrial DNA düzeyindedir. Mn-SOD'un genetik baskılanması hücrede mitokondri sayısının azalmasına, elektron transport sisteminde irreversibl tahribata, normal yapıların bozularak kontakt inhibisyonun kalkmasına, enerji temin etmek üzere zorunlu glikolize ve anaerobik solunuma dönmek zorunluluğu söz konusudur. Bütün bu özellikler tümör hücrelerinin ortak özelliğidir. (52, 54, 59). Ayrıca Mn-SOD eksikliğinde oluşan serbest  $OH^{\cdot}$  lar cGMP'yi aktive edip cAMP'yi inhibe eder bu da tümör hücrelerinin ortak özelliklerindedir (59-61). Bütün bu bulgulara göre Mn-SOD'un genetik baskılanması tümöre dönüşüm için yeterli olacaktır. Mn-SOD'unun azalmasına bağlı artan radikaller de normal yapıdan uzaklaşmaya yardımcı olmaktadır.

Kanser tedavisinde kullanılan süperoksit radikali oluşturma temeline dayanan uygulamalar tümör hücrelerinde Mn-SOD enzim eksikliğinin seçiciliği

esasına dayanır. Eşit miktarda süperoksit normal ve kanserli hücrelerde üretilebilirse kanserli hücre seçici olarak öldürülebilir (22, 62-64).

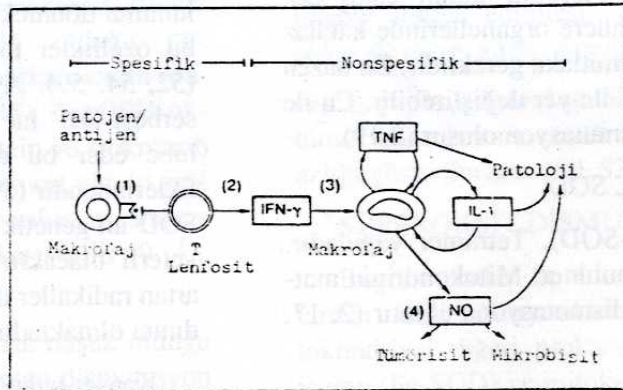
Ayrıca son zamanlarda üzerinde yoğun olarak durulan ancak pekçok konunun tam olarak aydınlatılmadığı bir diğer faktörde oksijen radikalleri ile reaksiyona giren nitrik oksit (NO) rolüdür. Önceleri, vasküler endotelden salınarak vasküler tonusu ve platelet agregasyonu kontrolde rol aldığı tesbit edilmiş daha sonra makrofajlar da dahil pekçok hücrede gösterilmiştir (65-67). İmmunologlar tarafından NO'nun en ilginç yönü TNF ve IFN-gamma ile uyarıldığında lökositler ve endotelial hücrelerin NO salınımını artırmaları olmuştur. TNF ve IFN'ler ile birlikte endotoksin makrofajlar, nötrofiller, kupfer hücreleri ve hepatositler tarafından NO üretimini stimüle etmektedir. (67-70). Bu bulgular konağın infeksiyonlara karşı savunma sisteminin mekanizmalarını açıklamada önemlidir.

Makrofajlar L-argininin ucundaki guanidino-nitrojen atomlarının birinden NO'yu üretebilirler. Bundan NO sentetaz enzimi sorumludur (71, 72). Mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin NO'ya bağlı öldürülme mekanizmaları tam olarak açıklanmış değildir. Çeşitli guruplar (73, 74) NO'nun Fe-S gurupları ile reaksiyona girdiğini ve Fe-nitrozil

kompleksler oluşturarak inaktivasyonlara neden olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca daha da önemlisi NO süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ile reaksiyona girer ve peroksinitrat anyonunu ( $ONOO^-$ ) oluşturur. Bu da hızlıca en reaktif radikal olan  $OH^\cdot$  ini ve  $NO_2$  radikallerini oluşturur (75) (t-6). Oksijen metabolitlerin ve nitrojen ara ürünlerin bu sistemdeki rolleri tam olarak açık değilse özellikle paraziter infeksiyonlarla ilgili yapılan eksperimental çalışmalar makrofajların mikrobisidal aktiviteleri için NO'nun gerekli belkide yeterli olduğunu göstermiştir (69, 70, 76-77).

Son çalışmalarda açıklanan şekli ile (Şekil : 2) spesifik ajanlarla immünizasyon ya da infeksiyon şeklinde uyarılan makrofajlar antijen prezentasyonu yolu ile T lenfositlerin klonal çoğalmalarına neden olur. T hücreler IFN-gamma başta olmak üzere çeşitli lenfokinler salgılar, IFN-gamma makrofajlar tarafından TNF-alfa ve IL-1 ve diğer sitokinlerin üretilmesine neden olur. Makrofajlar bütün bunlarla birlikte olayın en az bir bölümünde nitrik oksidin etkisi ile nonspesifik patojenleri ve tümör hücrelerini elimine eder (70, 74, 79, 80).

Ayrıca bu bulguların enteresan olan bir başka yönü de uzun yıllardır bilinen mikroorganizmalar



Şekil 2. Nitrik oksidin spesifik ve nonspesifik etki mekanizmaları

veya mikrobiyal komponentlerin tümör büyümesine karşı konağın direncini artırdığı gerçeğinin mekanizmasını da kısmen aydınlatmış olmasıdır. Spesifik ajanla uyarılan hücreler nonspesifik reaksiyonlarla etkili olmaktadır. Bu etkide mikrobiyal komponentler, özellikle gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkarit (LPS) ile TNF ve IFN'ler arasındaki sinerjistik etkiler, makrofajlarda NO aktivitesini artırmakta ve bakteriyel infeksiyonlar sonucu görülebilen tümör gerilemesi tam olmamakla birlikte böyle açıklanmaya çalışılmaktadır (80, 81).

Bütün bunlarla birlikte diğer süper oksit radikallerinde olduğu gibi NO'nun da aşırı miktarlarda üretilmesi halinde konak hücrelerine ve dokularına zarar verebilir. En çok bilinen patolojik etkileri kan basıncı ve akımını bozması, platelet adhezyonu ve agregasyonunu inhibe etmesi endotoksik ve anafilaktik şok ile bazı otoimmün hastalıklarda rolü olduğudur (79).

Sonuç olarak 100 yıl kadar önce, 1890'larda ilk kez bazı bakterilerin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi parçaladıkları,

1900'lerde katalazın aerobiklerde bulunup anaerobiklerde bulunmadığı tesbit edildikten sonra bunların yeterli olmadığı anlaşılmış ve son yirmi yılın en yoğun çalışmaları da serbest radikallerle olmuştur (1,2,8). Henüz tam aydınlatılamamış pek çok soru vardır. Oksijenin yıllardır bilinen solunumdaki görevi ve açıklanmaya çalışılan fagositik mekanizmalardaki rolü yanında oluşan radikallerin patolojik etkileri bize bazen onun "iki yüzlü" olduğunu düşündürmektedir. Bunlardan bizim çıkardığımız en önemli sonuç ise organizmanın homeostatik dengesini sağlayan hormonal, nöral ve immünolojik faktörler yanında belkide onların temel mekanizmalarında da rol alan moleküler hatta atom seviyesindeki elektron taşınmasına bağlı olarak çeşitli radikallerin de oluştuğu ve homeostatik dengede önemli rolleri olduğudur. Fagositik aktivite ve tümöre karşı savunma mekanizmasındaki bu dengeyi sağlamak üzere elektron alıcı-verici potansiyelle sahip substansların bulunması, bozulan sistemlerde homeostatik dengenin yeniden sağlanması konusunda yeni ufuklar açacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Lehninger A. Principles of biochemistry. New York : Worth Publishers, Inc. 1982: 46-220.
2. Fridovich I. Oxygen : Boon and bane. Am Sci 1975;63: 54-9.
3. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine I. Chemical nature and biological reactions. Mayo Clin Proc 1988; 63: 381-9.
4. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine II. Involvement in human disease. Mayo Clin Proc 1988; 63: 390-5.
5. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease-Free radicals and tissue injury. Lab Invest 1982; 47: 412-4.
6. Cross CE. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987; 107: 526-9.
7. Gregory EM, Grudowich I. Oxygen toxicity and superoxide dismutase. J Bacteriol 1973; 114: 1193-7.
8. Kılınç K. Oksijen radikalleri : Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. Biyokimya Der. 1985; 10 (2): 60-89.
9. Clark RA. The human neutrophil respiratory burst oxidase J Infect Dis 1990; 161: 1140-7.
10. Lehrer RI, Ganz T, Selsted ME, Babior BM, Cumutte JT. Neutrophils and host defense. Ann Int Med 1988; 109: 127-42.
11. Babior BM. The respiratory burst of phagocytosis. J Clin Invest 1984; 73: 599-601.
12. Rabson AR, Anderson R, Glover A. Defective neutrophil motility and recurrent infection. Clin Exp Immunol 1978; 33: 142-9.
13. McCord JM, Keele BB, Fridowich I. An enzyme based theory of obligate anaerobiosis : The physiological function of superoxide dismutase. Proc Nat Acad Sci 1971; 68: 1024-7.
14. Gregory EM, Goscin SA, Fridowich I. Superoxide dismutase and oxygen toxicity in a eukaryote J. Bacteriol 1974; 117: 456-60.
15. Hewit J, Morris JG. Superoxide dismutase in some obligately anaerobic bacteria. FEBS lett 1975; 50: 315-8.
16. Tally FP, Goldin BR, Jacobus NV, Gorbash SL. Superoxide dismutase in anaerobic bacteria of clinical significance. Infect Immunol 1977; 16:20-5.
17. Yost FJ, Fridowich I. An iron-containing superoxide dismutase from Escherichia coli. J Biol Chem 1973; 248: 4905-7.
18. Roitt IM. Essential immunology. Oxford: Blackwell Scientifics, 1991: 7.

19. Fridowich I. Superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 1975; 44: 147-59.
20. Schmidt HHHW, Wamer TD, Murad F. Doubleedged role of endogenous nitricoxide. *Lancet* 1992; 339: 986.
21. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
22. McCord JM, Day EP. Superoxide-dependent production of hydroxyl radical catalyzed by iron-EDTA complex. *FEBS letter* 1978; 86: 139-42.
23. Badwey JA, Kamowsky ML. Active oxygen species and the function of phagocytic leukocytes. *Ann Rev Biochem* 1980; 49: 695-726.
24. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med* 1980; 93: 480-9.
25. Clark RA. Tissue damage caused by free oxygen radicals. *Pathology*. 1986; 18: 181-6.
26. Thomas HM. Singlet oxygen: A unique microbicidal agent in cells. *Science* 1973; 132: 44-5.
27. Van Hamme JJ, Menling WJA. Inactivation of biologically active DNA by X-ray induced speroxide radicals and their dismutation products singlet molecular oxygen and hidrogen peroxide. *Biochem Biophys Acta* 1975; 402: 133-41.
28. Bellavite P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocyte. *Free Rad Biol Med* 1988;4: 225-61.
29. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals ad disease. *Biochem J* 1984; 215 : 1-3.
30. Halliwell B, Gutteridge WMC. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Molec Aspects Med* 1985;8: 89-90.
31. Yalçın S. Serbest radikaller ve patolojik etkileri. *Sendrom* 1992; 10: 40-3.
32. Halliwell B. Oxidants and human disease: Some new concept. *FASEB J* 1987; 1: 358-9.
33. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 17-44.
34. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages ad polymorphonuclear neutrophil in lung defence and injury. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 471-501.
35. Clark RA, Leidal KG, Pearson DW, Nauseef WM. NADPH oxidase of human neutrophils : subcellular localization and characterization of an arachidonate-activatable superoxide-generating system. *J Biol Chem* 1987; 262: 4065-74.
36. Oldhom KT, Guice KS, Ward PA, Johnson KJ. The role of oxygen radicals in immune complex injury. *Free Rad Biol Med* 1988; 4: 387-97.
37. Cantin A, Dubois F, Begin R. Lung exposure to mineral dusts enhances the capacity of lung inflammatory cells to release superoxide anions *J Leukocyte Biol* 1988; 43: 299-303.
38. Berkow RL, Dodson MR. Biochemical mechanisms involved in the priming of neutrophils by tumour necrosis factor. *J Leukocyte Biol* 1988; 44: 345-52.
39. Bass DA, McPhacil LC, Schmitt JD, Morris-Natschke S, Mc Call CE, Wykle RL. Selective priming of rate and duration of respiratory burst of neutrophils by 1,2-diacyl and 1-0 alkyl -2-acyl diglycerides. *J Biol Chem* 1989; 264-19610-19617.
40. Segal AW. The electron transport chain of the microbicidal oxidase of phagocytic cells and its involvement in the molecular pathology of chronic granulomatous disease *J Clin Invest* 1989; 83: 1785-93.
41. Babior BM. The respiratory burst oxidase. *Trends Biochem Sci* 1987; 12: 241-3.
42. Bromberg Y, Pick E. Activation of NADPH-dependent superoxide production in a cell-free system by sodium dodecyl sulphate. *J Biol Chem* 1985; 260: 13539-45.
43. Christiansen NO. A time-course on superoxide generation and protein kinase C activation in human neutrophils. *FEBS lett* 1988; 239: 195-8.
44. Heyneman RA, Vercanteren RE. Activation of a NADPH oxidase from horse polymorphonuclear leukocytes in a cell-free system. *J Leukoc Biol* 1984; 36: 751-9.
45. Mc Phail LC, Shirley PS, Clayton CC, Suyderman R. Activation of the respirator burst enzyme from human neutrophils in a cell-free system: evidence for a soluble cofactor. *J Clin Invest* 1985; 75: 1735-9.
46. Gabsig TG, Lefker BA. Activation of the human neutrophil NADPH oxidase results in coupling of electron carrier function between ubiquinone-10 and cytochrome bigg. *J Biol Chem* 1985; 260: 3991-5.
47. Kakinuma K, Fukuhara Y, Kaneda M. The respiratory burst oxidase of neutrophils : seperation of an FAD enzyme and its characterization. *J Biol Chem* 1987; 262: 12316-22.
48. Kılıçturgay K. Immünolojiye giriş. Bursa: Güneş Kitabevi, 1991: 114-7.
49. Kanofsky JR, Hoogland H, Wever R, Weiss SJ. Singlet oxygen productuan by human eosinophils. *J Biol Chem* 1988; 263: 9692-6.
50. Dionisi D, Galeotti T, Terranova T, Azzi A. Superoxide radicals and hidrogen peroxide formation in mitochondria from normal and neoplastic tissues. *Biochem Biophys Acta* 1975; 403: 292-300.



51. Sahu SK, Oberley LW, Stevens RH, Riley EF. Superoxide dismutase activity of Ehrlich ascites tumour cells. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 1125-8.
52. Peskin AV, Koen YM, Zibarske IB. Superoxide dismutase and glutation peroxidase activities in tumours. *FEBS lett* 1977; 78: 41-5.
53. Oberley LW, Bizel B, Sahu SK, Leuthauser SWHC, Gruber HE. Superoxide dismutase activity of normal and murine liver, regenerating liver, and HE hepatoma. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 375-9.
54. Oberley LW, Buettner GR. Role of superoxide dismutase in cancer. A review. *Cancer Res* 1979; 39: 1141-9.
55. Biemond P, Van Eijk HG, Koster JF. Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1984; 73: 1576-9.
56. Stallings WC, Patridge KA. Manganase and iron superoxide dismutases adn structural homologs. *J Biol Chem* 1984; 259: 10695-9.
57. Autor AP. Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase. *Life Sci* 1974; 14: 1309-19.
58. Edwards RH. Inheritance of the Dubin-Johnson-Sprinz Syndrome. *Gastroenterology* 1975; 68: 734-49.
59. Pastan IH, Johnson GS, Anderson WB. Role of cyclis nucleotides in growth control. *Ann Rev Biochem* 1975; 44: 491-522.
60. Mittal CK, Murad F. Activation of guanylate cyclase by superoxide dismutase and hydroxyl radical : A physidogical regulator of guanasine 3'-5' monophosphate formation. *Proc Nat Acad Sci* 1977; 74: 4360-4.
61. Friedman DR. Role of cyclic nucleotides of cell growth and differentiation. *Phsiol Rev* 1976; 56: 652-708.
62. Glaven L, Huang CH, Prestayko AW, Stout JT, Evans JE, Crooke ST. Inhibition of bleumycin induced DNA breakage by superoxide dismutase. *Cancer Res* 1981; 41: 5103-6.
63. Goodman J, Hochstein P. Generator of free radicals and lipid peroxidation by redox cycling of adriamycin and daunomycin. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 77: 797-803.
64. Bachur R, Grodon SL, Gee MV. A general mechanism for microsomal activation of quinone anticancer agents to free radicals. *Cancer Res* 1978; 38: 1745-50.
65. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Endothelin-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9.
66. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
67. Ignarro LJ. Biological actions ad properties of endothelial-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circulation Res* 1989; 65: 1-21.
68. Johns RA. EDRF nitric oxide : the endogenous nitrovasodilatator and a new cellular messenger. *Anesthesiology* 1991; 75: 927-31.
69. Clark JA, Rockett KA, Cowden WB. Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. *Lancet* 1992; 340: 894-5.
70. Gazzinelli RT, Oswald IP, James SL, Sher A. IL-10 Inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN-gamma activated macrophages. *J Immunol* 1992; 148: 1792-6.
71. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L. arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
72. Schmidt HHHW, Muraol F. Purification and characterization of a human NO synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 1372-7.
73. Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM. DNA deamination ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* 1991; 254: 1001-3.
74. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacology Rev* 1991; 43: 109-42.
75. Beckman JS. The double-edged role of nitric oxide in brain function and superoxide-mediated injury. *J Develop Physiol* 1991; 15: 53-9.
76. Clark IA, Rockett KA, Cowden WB. Proposed link between cytokines, nitric oxide and human cerebral malaria. *Parasitol Today* 1991; 7: 205-7.
77. Rockett KA, Awbum MA, Aggarwal BB. In vivo induction of nitrite/nitrate by TNF, LT and IL-1: roles in malaria *Infect Immun* 1992; 60: 3725-30.
78. Criss WE, Murad F, Kimura H. Properties of guanylate cyclase from rat cortex and transplantable kidney tumours. *J Cyclic Nucleotide Res* 1976; 2: 11-15.
79. Schmidt HHHW, Warner TD, Murad F. Double-edged role of endogenous nitric oxide. *Lancet* 1992; 339: 986.
80. Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deaminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 1987; 235: 473-6.
81. Ding AII, Nathan CF, Stuehr DJ. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *J Immunol* 1988; 141; 7: 2407-12.