

## SERBEST RADİKALLERİN YAŞLANMADAKİ ROLÜ

Dr. Hüseyin VURAL\*, Dr. İdris AKKUŞ\*, Dr. M. Akif BOR\*

\* S. Ü. T. F. Biyokimya ABD,

Serbest radikaller son yıllarda en çok üzerinde durulan ve araştırmaların yoğunlaştığı bir konudur. Serbest radikallerin hücrel kaynakları, rol oynadıkları reaksiyonlar ve serbest radikallere karşı hücrel savunma mekanizmalarının açıklığa kavuşması, bugün bilinmeyen pek çok klinik durumların patogeneze açıklık getirecektir (1-3).

Biyolojik anlamda yaşlanma, bir organizmanın zamanla çevreye ve şartlara uyum yeteneğini yitirmesini ifade eder. Bu şekilde uyum kaybı, homeostatik mekanizmalarda yaşla ilişkili bir bozulma olarak görülür (4).

Canlıların yaşama süreleri birbirlerinden oldukça farklıdır. Memeliler arasında en uzun ömre insanlar sahiptir. Uzun süre yaşamayı tayin eden faktörler hakkında çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve teorileri sürülmüştür (5-7). Ancak, tek başına kabul edilmiş ve ispatlanmış hiçbir teori yoktur. Aksine yaşlanmanın iç ve dış bir çok faktörün ortak etkilerinin bir sonucu olduğu kanaatine varılmıştır (7).

Yaşama süresinin genetik olarak tayin edildiği tahmin edilmiş fakat hayvanlar ve hücre kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda bazı ipuçları elde edilmesine rağmen böyle bir genin varlığı ortaya konulamamıştır (8,9).

Nitekim, çoğalma kabiliyeti olan insan hücrelerinin kültür ortamında sürekli çoğalmaları beklenirken yapılan denemelerde bunun böyle olmadığı görülmüştür. İnsan normal fibroblastlarının kültür ortamındaki ikilenme kapasitelerinin (hücre sayısının ikiye çıkması) sınırlı olduğu ve çoğalmanın belli bir limitten sonra durduğu görülmüştür. Bu olaya "Hayflick olayı" adı verilir. Hayflick olayının

biyokimyasal temeli anlaşılammıştır. Ancak, hücrelerin ikilenme kapasitelerinin bu hücrelerin alındığı insanın yaşına bağlı olduğu gösterilmiştir (5).

Daha sonraki çalışmalar, yaşlanmanın iki önemli biyolojik olayın uzun süreli toksik yan etkilerinin bir sonucu olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Bunlar, gelişme ve farklılaşma olayları ile enerji üreten metabolik olaylardır. Dolayısı ile gelişme hızı yavaşlatıldığında yaşlanmanın da yavaşlayacağına inanılmaktadır. Yine, yaşlanmanın metabolizma hızı ile doğru orantılı olduğu kaydedilmiştir. Hızlı metabolizmada oksijen tüketimi ve dolayısı ile serbest radikal üretimi de artar. Böylece serbest oksijen radikalleri yaşlanmada önemli rol oynarlar (10, 11).

Bu görüş son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu büyük ilgi toplamıştır. Gerçekten de, yaşlanma teorileri içinde serbest oksijen radikallerinin kronik, birikici etkisi ile yaşlanmayı açıklayan görüş, günümüzün önde gelen teorilerinden biridir. 1956 yılında Harman tarafından ortaya atılan bu teoriye göre "yaşlanma, normal hayat süresince meydana gelen serbest radikallerin sebep olduğu yıkımların bir sonucudur". Bu görüşe göre metabolizması hızlı, fazla oksijen tüketen ve dolayısı ile serbest radikal üretimi fazla olan canlılar daha kısa ömürlü olacaktırlar. Şüphesiz burada antioksidan savunma sistemleri de önemli rol oynarlar. Nitekim, memeliler arasında en uzun ömre sahip olan insanlarda antioksidan bir enzim olan SOD aktivitesi en yüksek, en kısa ömürlü olan farelerde ise en düşüktür. Hatta antioksidan savunma sisteminin zamanla yetersiz kalması sonucu insan ömrünün de bir yerde sonlandığı ileri sürülmüştür (12). Meyve sinekleri (*Drosophila melanogaster*) üzerinde yapılan bir ça-



lişmada, genetik değişimler sonucu sineklerin daha uzun ömürlü olmaları sağlanmıştır. Bu sineklerde en önemli değişikliğin SOD'nin daha aktif bir formunun üretilmesi olduğu görülmüştür (13). Yine daha ömürlü yaşamaları sağlanan mutant solucanlarda antioksidan aktivitenin daha yüksek seviyede olduğu bulunmuştur (14).

Serbest radikal oluşumunu artıran iyonize radyasyon yaşlanmaya benzer bir tablo meydana getirmekte ve yaşama süresini kısaltmaktadır. Yine kalori kısıtlaması ile veya diyetle antioksidanların eklenmesi ile bazı türlerde ömür uzatılabilmiştir. Ayrıca ateroskleroz, Alzheimer tipi demans, amiloidozis ve yaşlanmayla beraber ortaya çıkan bir çok degeneratif hastalığın fizyopatolojisinde serbest oksijen radikallerinin rol oynaması da bu teoriyi desteklemektedir (15, 16).

Dokuların spontan otooksidasyona karşı olan dirençlerinin yaşla birlikte azaldığı bulunmuştur. Yine, doku antioksidan konsantrasyonu ile uzun yaş arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Yani, yaşlılıkla birlikte artan hastalık riski doku antioksidan konsantrasyonunun artışı ile birlikte azalır ve daha sağlıklı bir hayat sürdürülür (7).

Oksidatif hasardan en fazla zararı mitokondrial DNA görmektedir. Yaşlı insanlarda mitokondrial DNA'nın önemli miktarda hasara uğradığı gösterilmiştir (17).

Beyinde poliansatüre yağ asidi miktarı oldukça

fazladır. Bu yağ asitleri serbest radikallerin oluşturduğu lipid peroksidasyonuna karşı oldukça hassastırlar. Dolayısı ile yaşlanmada serbest radikallerin beyin üzerindeki tesirlerinin önemli olduğu iddia edilmiştir. Ancak bu iddia tam olarak ispatlanmamıştır. Aksine, ratların beyin homojenatları üzerinde yapılan araştırmalarda yaş arttıkça tiyobarbitürik asitle reaksiyon veren madde miktarının (TBARS reaktivitesi) azaldığı görülmüştür. TBARS reaktivitesi veren başlıca madde bir lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehidir. Ayrıca, beyin serebrum, basal ganglia, serebellum, medulla ve servikal kord bölgelerindeki SOD, GSH-Px ve katalaz aktivitelerinin değişmediği gösterilmiştir (18).

Yaşlanmada serbest radikal teorisi ile çelişki oluşturan bazı bulgular da vardır. Mesela, serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı olan sitokrom p-450'nin aktivitesi yaşama süresi ile ters orantılıdır. Yine, yaşlı dokuların normal dokulardan daha fazla peroksidasyona maruz kaldıkları, antioksidanların bunu azaltabildikleri ancak yaşlanmayı geciktirmedikleri kaydedilmiştir (19).

Sonuç olarak, bütün bu bulgulara rağmen serbest radikallerin yaşlanmanın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğunu söylemek çok zordur. Ancak, radikallerin en azından başlamış olan yaşlanma olayını hızlandırdıkları ve yaşlanma ile beraber ortaya çıkan bir çok hastalığın fizyopatolojisinde önemli rol oynadıkları söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. McCord JM. Mechanisms of disease, oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. N Eng J Med 1985; 312: 159-63.
2. Guyton KZ, Kensler TW. Oxidative mechanisms in carcinogenesis. British Medical Bulletin 1993; 49: 523-44.
3. Erden M. Serbest radikaller. T Klin Tıp Bilimleri 1992; 12: 201-6.
4. Fairweather DS, Evans GJ. Ageing. In: The metabolic and molecular basis of acquired disease. Cohen RD, Lewis B, Alberti KG, Denman AM. eds. 1990, London, 213-36.
5. Hayflick L. Theories of biological ageing. Exp Gerontol 1985; 20: 145-59.
6. Harman D. Free radical theory of aging: The 'free radical diseases'. Age 1984; 7: 111-31.
7. Cutler RG. Antioxidants and aging. Am J Clin Nutr 1991; 53: 373-79.
8. Cutler RG. Longevity is determined by specific genes: testing the hypothesis. In: Adelman R, Roth G, eds. Testing the theories of aging. Boca Raton, FL: CRC Press, 1982: 25-114.
9. Cutler RG. Evolution of human longevity and the genetic complexity governing aging rate. Proc Nat Acad Sci 1975; 72: 4664-8.

10. Cutler RG. Transcription of reiterated DNA sequence classes throughout the lifespan of the mouse. Strehler BL, ed. Advances in gerontology research. Vol 4. New York: Academic Press, 1972: 219-321.
11. Cutler RG. Evolutionary biology of senescence. In: Behnke JA, Finch CE, Moment GB, eds. The biology of aging. New York: Plenum Press, 1978: 311-60.
12. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 1956; 11: 298-300.
13. Kilkwood TB. Comparative life spans of species: Why do species have the life spans they do? Am J Clin Nutr 1992; 55: 1191-5.
14. Cutler RG. Evolution of longevity in ungulates and carnivores. Gerontology 1979; 25: 69-86.
15. Harman D. Free radicals in aging. Mole Cell Biochem 1988; 84: 155-61.
16. Volicer L, Crino Pb. Involvement of free radicals in dementia of the alzheimer type: a hypothesis. Neurobiology of Aging 1990; 11: 567-71.
17. Ames BN. Endogenous oxidative DNA damage, aging and cancer. Free Rad Res Commun 1989; 7: 121-8.
18. Nohl H, Hegner D, Summer KH. Responses of mitochondrial superoxide dismutase, catalase and glutathion peroxidase activities to ageing. Mech Ageing Dev 1979; 11: 145-51.
19. Gafni A. Altered protein metabolism in aging. Annu Rev Gerontol Geriatr 1990; 10: 117-31.