

## Reaktif Türlerin Zararlı Etkileri

Dyana Sarı\*  
A. Süha Yalçın\*

Bilindiği gibi toksikoloji vücut dışından gelen maddelerin neden olduğu zararları ve kimyasalların organizma ile etkileşimlerini inceleyen bir bilim dalıdır. Günümüzde canlılar birçok zararlı etkiye maruz kalır. Bu etkiler çevresel olabileceği gibi çeşitli davranışsal faktörlere (örn. ilaçlar, sigara tüketimi, yeme alışkanlıkları) bağlı olabilir. Ekzojen (dış kaynaklı) maddeler kadar endojen (iç kaynaklı) maddelerin de vücudu zarara uğratması söz konusudur. Yapılan pek çok çalışmada serbest radikallerin ve reaktif türlerin varlıkları gösterilmiş olmakla birlikte, bunlardan yalnızca birkaç türün zararlı (toksik) etkileri olduğu görülmüştür. Bu bölümde serbest radikallerin ve reaktif türlerin zararlı etkilerini incelemeyi önce ksenobiyotik metabolizması ve toksikoloji ile ilgili genel bilgileri gözden geçirilecektir.

Ksenobiyotik terimi vücuda dışarıdan gelen her tür maddeyi kapsamaktadır. Ksenobiyotik metabolizması substrat aralığı çok geniş olan bir dizi enzim tarafından gerçekleştirilir.<sup>1</sup> Bu reaksiyonlar sonucunda ksenobiyotiklerin türevleri oluşur. Daha sonra oluşan suda çözünürlükleri artmış ürünlerin safra ve idrar yoluyla vücuttan atılmaları sağlanır. Ksenobiyotik metabolizması temelde iki aşamada gerçekleşir. İlk olarak Faz 1 reaksiyonları ile ksenobiyotikler suda çözünürlükleri yüksek ve daha polar olan ara ürünlere çevrilir. Bu işlem büyük ölçüde sitokrom P450 enzimleri (CYP) aracılığı ile yapılır. Faz 2 reaksiyonları ise konjugasyon reaksiyonları ile metilasyon ve asetilasyon gibi aşamaları içerir. Genetik varyasyonlar ksenobiyotik metabolizmasında görev yapan enzimlerin aktivitelerinde değişikliklere yol açabilir. Özellikle CYP enzimlerinin genetik varyasyonları birçok sağlık sorununa neden

\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

1 Ştefanac, T., Grgas, D., & Landeka Dragičević, T. (2021). Xenobiotics—Division and Methods of Detection: A Review. *Journal of Xenobiotics*, 11(4), 130-141. <https://www.mdpi.com/2039-4713/11/4/9>.

olur. Belirli bir ilacı metabolize eden enzimdeki yapısal değişiklik veya miktar değişimi sonrasında organizmanın ilacı metabolize etme performansı etkilenebilir. Bu durum toksisiteye ya da ilacın etki yapmaksızın vücuttan dışarı atılmasına neden olabilir. Ksenobiyotik metabolizmasında temel organ karaciğerdir.

## Reaktif türler ve toksisite

Reaktif türlerin pek çok toksinin etki mekanizmasına aracılık ettiği düşünülmektedir. Reaktif türlerin toksisiteye katkısı çeşitli şekillerdedir. Toksinin kendisi reaktif bir tür olabileceği gibi bazen de metabolize edildiğinde reaktif bir türe çevrilir. Ayrıca toksin redoks çevrim reaksiyonlarına katılabilir. Antioksidan savunma mekanizmaları etkilenebilir. Bunun dışında toksin reaktif türlerin endojen oluşumunu tetikleyebilir. Bazı toksinler veya onların metabolitleri biyomoleküllere bağlanarak işlevlerini bozabilir. Son olarak toksinlerin metabolizması inflamasyonu tetikleyebilir, nekroza ve reaktif türlerin oluşumuna neden olabilir. Sonuçta toksinlerin hücreyi zarara uğratması sadece reaktif türlerin etkisi ile olmaz. Verdikleri zarar sonrasında da reaktif tür oluşumu ve oksidatif stres ortaya çıkabilir.<sup>2</sup>

- **Karbon tetraklorür ve halojenlenmiş hidrokarbonlar:** Karbon tetraklorür renksiz bir sıvıdır. Endüstride organik çözücü olarak kullanılır. Ancak zararlı etkilerinden dolayı birçok ülkede kullanımı yasaktır. Karbon tetraklorür hepatotoksisiteye neden olur, tüm olumsuz etkileri reaktif oksijen türleri ile ilişkilidir. Yapılan *in vivo* çalışmalarda toksik etkisinin CYP enzimleri aracılığıyla metabolizması sırasında oluşan radikaller ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Triklorometil radikali ( $\text{CCl}_3\cdot$ ) makromoleküllere kovalent olarak bağlanarak membranda lipit peroksidasyonunu başlatır. Karbon tetraklorür metabolizması sonucu oluşan bir diğer radikal olan triklorometilperoksil ( $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$ ) radikali de yüksek reaktiviteye sahiptir. Araşidonik asit, linoleik asit gibi lipitlerle ve proteinlerin triptofan kalıntıları ile etkileşerek hücreyi zarara uğratır. Sonuç olarak, tüm bu süreçte lipit peroksidasyonunda artış, bazı enzim aktivitelerinde bozukluklar ve CYP sisteminde aksaklıklar ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> Öte yandan, kloroform da toksik etkisini CYP enzimleri ile reaksiyonu sonucu oluşan  $\text{CCl}_3\cdot$  aracılığı ile gösterir. Halojenlenmiş hidrokarbonlar arasında

2 Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, USA.

3 Kadiiska, M., Gladen, B., Baird, D., Germolec, D., Graham, L., Parker, C., Nyska, A., Wachsmann, J., Ames, B., & Basu, S. (2005). Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of  $\text{CCl}_4$  poisoning? *Free Radical Biology and Medicine*, 38(6), 698-710.

1,2-dibromoetan, haloetan, trikloroetilen, perkloroetilen, bromobenzen ve vinil klorür gibi moleküller yer alır. Bu moleküllerin çeşitli zararlı etkileri vardır. Bromobenzenin CYP enzimleri aracılığı ile metabolizması sonucu oluşan epoksit glutatyonla tepkimeye girerek antioksidan savunma mekanizmasını tehlikeye sokar. Ayrıca, bromobenzenin proteinlerin tiyol grupları ile tepkimeye girmesi çeşitli fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Pentaklorofenol, herbisit ve pestisit olarak kullanılan bir moleküldür. Ana metaboliti olan tetraklorohidrokinon DNA ile etkileşime girerek mutasyonlara ve yapı değişikliğine neden olur. Bir fungusit olan heksaklorobenzen hem biyosentezine katılır ve bir porfiri çeşidi olan porfiria cutanea tarda ile karaciğer hasarını tetikler.<sup>4</sup>

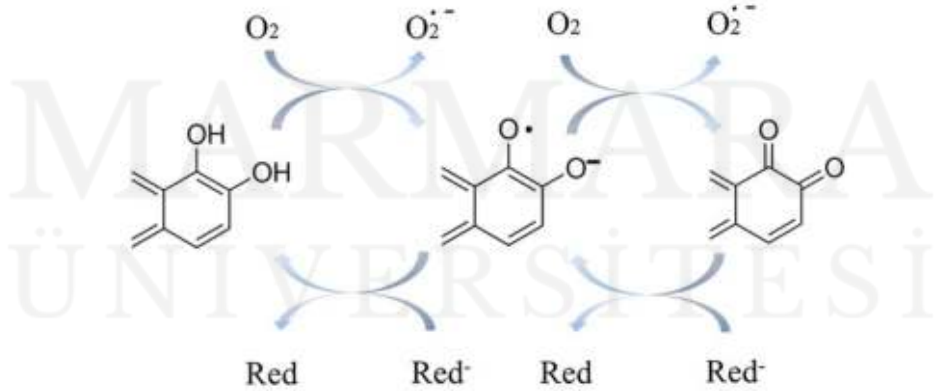
- **Redoks çevrimi:** Tekrar eden indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarıdır ve reaktif oksijen türlerini yaratır. Tarımsal amaçla kullanılan herbisitler bitkilere, bakterilere ve hayvanlara redoks çevrimi yolu ile zarar vermektedir. Bitkisel korumada yaygın olarak kullanılan parakuat ve dikuat ise insanlar dahil olmak üzere birçok hayvan için toksiktir. İnsanda parakuattan en çok etkilenen organ akciğerdir. Bununla birlikte diğer organlar özellikle de böbrekler etkilenebilir. Parakuatın akciğer üzerine olan etkisi akciğerde oksijen miktarının fazla olması ve akciğer hücrelerinin parakuatı biriktirme kapasitesi nedeniyle. NADPH-CYP450 redüktaz sistemi parakuatı metabolize ederek parakuat radikaline indirger. İndirgenen parakuat radikali de oksijen ile reaksiyona girerek süperoksit radikalini oluşturur. Parakuatın diğer organlara olan etkisi de redoks çevrimi üzerinden gerçekleşmektedir. Burada NADPH-CYP450 redüktaz, flavoproteinler, glutatyon redüktaz gibi enzimler ana rollere sahiptir. Parakuatın bir başka özelliği nörotoksik olmasıdır. Oksidatif protein hasarı, lipid peroksidasyonu, Fenton reaksiyonları ve oksidatif DNA hasarı gibi olaylar parakuatın toksik etkisine katkı sağlarlar.<sup>5</sup>
- **Kinonlar:** Kinonların toksik etkileri en az iki farklı yoldan olmaktadır. Glutatyonla ve proteinlerin -SH grupları ile reaksiyona girerler. Bu tür konjugasyonlar GSH havuzunu azaltacağı için antioksidan sistemleri sıkıntıya sokar. Kinonların NADPH-CYP450 redüktaz gibi enzimlerle redoks

4 Basu, S. (2003). Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. *Toxicology*, 189(1-2), 113-127.

5 Morán, J. M., Ortiz-Ortiz, M. A., Ruiz-Mesa, L. M., & Fuentes, J. M. (2010). Nitric oxide in paraquat-mediated toxicity: A review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 24(6), 402-409.

çevrimine girmesi de çeşitli radikallerin oluşumuna neden olabilir. Kinonlar çeşitli amaçlarla kullanılır. Antibiyotik olarak yaygın kullanımları vardır. Sigara dumanında ve kemoterapi ilaçlarında bulunurlar. Süperoksit radikali ile difenoller ve kinonlar denge halindedir. <sup>6</sup> Dengenin durumuna ve indirgenme potansiyeline bağlı olarak, kinonlar ve difenoller süperoksit toplayıcısı veya üreticisi olabilir (Şekil 1). Örneğin, plumbajin ile menadion redoks çevrimine uğrar ve süperoksit üretirler. Bu sırada oluşan semikinon hücreyi birçok zarara uğratabilir. <sup>7</sup>

Semikinonlar hidrojen peroksit ile reaksiyona girip çok az hidroksil radikali oluşturur. Ayrıca semikinon-aracılı Fenton reaksiyonu olarak bilinen reaksiyonlar ile de hidroksil radikali oluşur. Difenoller geçiş metallerini de indirgeyebilir. Redoks çevrimi sonucunda oluşan semikinon radikali, çeşitli fonksiyon bozukluklarına neden olur. Örneğin, bir kinon metaboliti olan menadion oksihemoglobin ile etkileşerek semikinon radikalini oluşturur. Semikinon hemoglobinin oksidasyonuna ve çökmesine neden olarak hemoliz yaratır. Aynı zamanda süperoksit radikali oluşturarak ve hemoglobine bağlanarak eritrositlerde fonksiyon bozukluğuna neden olur. Menadion karaciğerde GSH havuzunu azaltırken  $O_2^{\cdot-}$  ve  $H_2O_2$  oluşumunu da artırır. Bu durum membranın kabarcıklanması ve hücre için toksik olan  $Ca^{+2}$  miktarının artmasıyla sonuçlanır. Karaciğerde DNA hasarını tetiklediğine dair bulgular da mevcuttur. Bu etkisini oksidatif stres üzerinden gerçekleştirmediği düşünülmektedir.



Şekil 1. Kinonların katıldığı redoks çevrimi yoluyla süperoksit radikali oluşumu

- 6 Li, Y., Kuppusamy, P., Zweier, J. L., & Trush, M. A. (1996). Role of Cu/Zn-superoxide dismutase in xenobiotic activation. I. Chemical reactions involved in the Cu/Zn-superoxide dismutase-accelerated oxidation of the benzene metabolite 1, 4-hydroquinone. *Molecular Pharmacology*, 49(3), 404-411.
- 7 Winterbourn, C. C., French, J. K., & Claridge, R. (1979). The reaction of menadione with haemoglobin. Mechanism and effect of superoxide dismutase. *Biochemical Journal*, 179(3), 665-673.

Kinonların bir elektron ile indirgenip semikinon oluşturması ve redoks çevrimini uyarmasının yanı sıra bazı enzimler aracılığıyla etkisizleştirilmesi de söz konusudur.<sup>8, 9</sup> NADH ve NADPH varlığında iki elektronla indirgenerek daha az zararlı hidrokinonları oluştururlar. Bu enzimlerin en önemlisi kinon redüktazdır. Kinon redüktaz, koenzim Q'nun indirgenmiş formda kalmasını sağlar ve  $O_2^{\bullet-}$  oluşumunu azaltır. Böylelikle kinonun diğer enzim sistemleri aracılığı ile semikinona indirgenmesini engeller. Kinon redüktaz ksenobiyotik metabolizmasındaki Faz 2 reaksiyon enzimleri arasında yer alır. Menadionun vücuttan atılmasında önemli rolü vardır. Bazı endojen moleküllerin, örneğin östrojenin metabolizması sonucu oluşan metabolitlerden de kinon veya semikinon türevleri oluşabilir. Buna ek olarak difenol yapısındaki moleküllerden dopamin, adrenalin, L-DOPA ve noradrenalinin oksidasyonu sonucu da kinon ve semikinon yapısında metabolitler oluşur. Bu metabolitler proteinlerle etkileşime girerek protein yıkımına ve GSH havuzunun boşalmasına neden olur. Parkinson hastalarının beyinlerinde bu tarz reaksiyonların görüldüğü bilinmektedir. Ek olarak nörotransmitterlerin oksidasyonunda geçiş elementlerinin yadsınamayacak bir rolü vardır.<sup>10</sup>

- **Nitro grupları ve azo bileşikler:** Nitro grupları içeren birçok ilaç siklooksijenaz inhibitörü veya vazodilatör olarak kullanılmaktadır. Fakat bunların yüksek dozları toksiktir. Antibakteriyel bir ilaç olan nitrofurantoin idrar yolu enfeksiyonlarını engeller. Ancak bu ilacın akciğer hasarına da neden olduğu bilinmektedir. İlaç akciğerde NADPH-sitokrom P450 redüktaz enzimi ile indirgendikten sonra oluşan nitro radikal tekrar oksidasyona uğrayarak süperoksit radikalini oluşturur. Azo bileşikler genelde ilaç, gıda ve kozmetik ürünleri olarak kullanılırlar. Gıdalarla alınan azo bileşikler sindirim sırasında bağırsak florası tarafından hızlı bir şekilde parçalanır ve indirgenir. Daha sonra hücrelerde NADPH-sitokrom P450 redüktaz, ksantin oksidaz ve diğer enzimlerle azo anyon serbest radikalleri oluşur. Bunlar süperoksit oluşumuna ve oksidatif hasara neden olabilir.<sup>11</sup>

- 
- 8 Bolton, J. L., Trush, M. A., Penning, T. M., Dryhurst, G., & Monks, T. J. (2000). Role of quinones in toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 13(3), 135-160.
- 9 McGregor, D. (2007). Hydroquinone: an evaluation of the human risks from its carcinogenic and mutagenic properties. *Critical Reviews in Toxicology*, 37(10), 887-914.
- 10 Fischer-Nielsen, A., Corcoran, G. B., Poulsen, H. E., Kamendulis, L. M., & Loft, S. (1995). Menadione-induced DNA fragmentation without 8-oxo-2'-deoxyguanosine formation in isolated rat hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*, 49(10), 1469-1474.
- 11 Hukkanen, J., Pelkonen, O., Hakkola, J., & Raunio, H. (2002). Expression and regulation of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes in

- **Alloksan:** Diyabetojenik ilaçlardan biri olan alloksan redoks çevrimi toksinlerindedir. Bu madde pankreasın Langerhans adacıklarındaki  $\beta$ -hücrelerinin dejenerasyonuna neden olur. Pankreas insülin üretmez ve diyabet tablosu ortaya çıkar. Alloksan çift elektronlu indirgenmeye uğradığında, sitotoksik bir pirimidin olan dialürük asit oluşur. Dialürük asit kararlı bir bileşik değildir ve tekrar alloksana okside olmak üzere elektronlarını vererek  $O_2^{\bullet -}$  radikalini oluşturur. Bu reaksiyon geçiş metalleri varlığında hız kazanır ve  $OH^{\bullet}$  radikalinin oluşumuna neden olur. Alloksanın proteinler ile etkileşimde olduğu da bilinmektedir, redoks çevrimine uğrayarak proteinlerin  $-SH$  gruplarını oksitler. Alloksan hücrelere glukoz taşıyıcısı GLUT2 aracılığı ile girer.<sup>12</sup>

## Alkol metabolizması

Pek çok insan alkollü içecekleri ve alkol içeren meyveleri tüketerek etanole maruz kalır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotası tarafından bazı moleküllerin etanole çevrimi de gerçekleşir. Etanol suda çözünebilir bir organik maddedir.<sup>13</sup> Kan beyin bariyerinden ve hücre membranından kolayca geçebilir. Etanolün önemli bir kısmı karaciğerde metabolize edilir. Burada etanol önce alkol dehidrogenaz enzimi ile asetaldehite dönüştürülür. Daha sonra asetaldehit aldehit dehidrogenaz tarafından daha az toksik bir madde olan asetata çevrilir. Etanol mikrozomal CYP2E1 enzimleri ile de metabolize edilir. Aşırı alkol tüketimi, mitokondri ve sitozolde  $NAD^+/NADH$  oranını düşürür. Bu oranın düşmesi ile süperoksit radikallerinin oluşumu tetiklenir. Bu durum karaciğerde anormal yağ birikimine de neden olur. Kronik alkol tüketiminden dolayı ortaya çıkan alkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisinde oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve endoplazmik retikulum (ER) stresi etkilidir.<sup>14</sup>  $TNF-\alpha$  da önemli bir role sahiptir. Alkolik yağlı karaciğer hastalığının ilerleyen safhalarında hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinoma gelişir. Etanolün milimolar düzeyleri hayvanlarda toksik etki yaratmaz. Hatta az miktarları kardiovasküler hastalıklar

---

human lung. *Critical Reviews in Toxicology*, 32(5), 391-411.

- 12 de la Paz, M. P., Philen, R. M., Gerr, F., Letz, R., Ferrari Arroyo, M. J., Vela, L., Izquierdo, M., Arribas, C. M., Borda, I. A., Ramos, A., Mora, C., Matesanz, G., Roldán, M. T., & Pareja, J. (2003). Neurologic outcomes of toxic oil syndrome patients 18 years after the epidemic. *Environmental Health Perspectives*, 111(10), 1326-1334. <https://doi.org/10.1289/ehp.111.124.1614>.
- 13 Hernández-Tobías, A., Julián-Sánchez, A., Piña, E., & Riveros-Rosas, H. (2011). Natural alcohol exposure: is ethanol the main substrate for alcohol dehydrogenases in animals? *Chemico-Biological Interactions*, 191(1-3), 14-25.
- 14 Katsumata, K., Katsumata, Y., & Ozawa, T. (1994). Acute and chronic effect of ethanol on the occurrence of alloxan diabetes in rats. *Hormone and Metabolic Research*, 26(04), 166-168.

açısından yararlı bile sayılabilir.<sup>15</sup> Yararlı etkileri plazmada artmış HDL ile fibrinojen miktarlarındaki azalma ve endotel hücrelerinde üretilen NO• miktarında artış şeklindedir. Ancak, sık alınan yüksek miktarda alkol karaciğer başta olmak üzere birçok organa zarar verebilir.<sup>16</sup> Yüksek miktarda alkol alımı, memelilerin plazma ve karaciğerlerinde lipit peroksidasyonuna neden olur. Birçok dokuda özellikle de karaciğerde ve beyinde GSH düzeylerinin düşmesiyle birlikte oksidatif stres tetiklenir. Aşırı alkol alımı metiyonin metabolizmasını da etkilemektedir. Metiyonin sistein üretiminden, nörotransmitter üretimine kadar çok önemli işlevlere sahip bir amino asittir. Alkol metiyoninin S-adenozil-metiyonin (SAM)'e dönüşümünü yavaşlatır. Nörotransmitterlerin üretimi için gerekli olan SAM miktarı azalır ve sistein üretimi durur. Bu durum GSH düzeylerinin azalmasına neden olarak oksidatif stresi indükler. Etanolün CYP2E1 enzimi ile metabolizması sonucunda hidroksietil radikalleri oluşur. Bu radikaller proteinlere bağlanarak onları etkisiz hale getirir. CYP2E1 enziminin diğer P450 izoformlarına göre ortama daha fazla hidrojen peroksit ve süperoksit radikali sızdırdığı gösterilmiştir. Ayrıca CYP2E1 ekspresyonu yüksek olan hücrelerde oksidatif hasarın daha fazla olduğu bilinmektedir. Etanolün metaboliti asetaldehit de proteinlerin -SH ve NH<sub>2</sub> grupları, albümin ve GSH ile etkileşime girer. Bu etkileşimlerden bazıları immün cevabı tetikleyebilir.<sup>17</sup> Sonuçta aşırı alkol tüketimi farklı yollar üzerinden GSH düzeylerinde ciddi düşümlere ve artmış oksidatif hasara neden olur.

## Diğer toksinler

**Parasetamol:** Ağrı kesici etki gösteren bir ilaçtır. Aspirin ve COX-1 inhibitörlerinin aksine mideyi rahatsız etmez. Önerilen dozlarda kullanımı zararsız iken, doz aşımında karaciğerde ve böbreklerde hasar meydana getirmektedir. Metabolizması sulfasyon ve glukuronidasyon gibi konjugasyonları içerir. Ayrıca, bazı CYP enzimleri özellikle de CYP2E1 için iyi bir substrattır. Parasetamol aşırı dozlarda alındığında hücrenin sulfasyon ve glukuronidasyon kapasitesi aşılar, metabolizmasında CYP yolağı baskın hale gelir. Reaktif bir ürünü olan kinonimin glutatyona ve proteinlerin -SH gruplarına bağlanabilir. Kinoniminin GSH ile konjugasyonu ve ardından merkaptürik asit oluşturması parasetamolün detoksifikasyonuna da

15 Nova, E., Bacchan, G., Veses, A., Zapatera, B., & Marcos, A. (2012). Potential health benefits of moderate alcohol consumption: current perspectives in research. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(2), 307-315.

16 Seitz, H. K., & Stickel, F. (2007). Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 599-612.

17 Chen, S. Y. (2012). Analysis of Nrf2-mediated transcriptional induction of antioxidant response in early embryos. *Methods in Molecular Biology*, 889, 277-290. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-867-2\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-867-2_17).

yardımcı olmaktadır. Öte yandan, parasetamolün fazlası çok miktarda kinonimin oluşumuna ve GSH düzeylerinin azalmasına yol açarak, kinoniminin çeşitli proteinler ve enzimlerin yanı sıra  $Ca^{2+}$ -ATPaze ve mitokondriyal proteinlere saldırmasına neden olur. Sonuçta hücre içi kalsiyum miktarları artar ve süreç hepatosit ölümüne kadar ilerler. Ayrıca, GSH düzeylerindeki azalma serbest radikallerin oluşumuna, ikincil olarak lipid peroksidasyonuna, doku hasarına ve ileri immün cevaplara neden olur.<sup>18</sup>

**Naftalin:** Kapalı formülü  $C_{10}H_8$  olan bir aromatik hidrokarbondur. Çevre kirliliği yaratır ve karsinojeniktir. Naftalin akciğerlerde Clara hücrelerini hedefler. Bunun başlıca nedeni Clara hücrelerinin CYP2F enzimlerini çokça bulundurmasıdır. CYP2F enzimleri naftalinin reaktif metabolitlere çevrilmesini sağlar. Bunlar arasında epoksitler, dioller, kinonlar ve redoks çevrimi ürünleri yer alır. Kinonların GSH ile konjugasyonu sonucunda GSH düzeylerinde azalma meydana gelir. Bu da kinonların protein -SH gruplarına saldırmasına ve proteinlerde fonksiyon kaybına neden olur.<sup>19</sup>

**Klorin gazı:** Klorin ( $Cl_2$ ) zehirli bir gazdır. Endüstriyel bir kimyasal ve su dezenfektanı olarak oldukça yaygın kullanımı olan bir moleküldür. Gereğinden fazla klorin alınırsa akciğerlerde hasara neden olabilir. Klorinin kendisi direkt olarak oksitlenir ve son derece reaktiftir. Solunum borusunu tahriş eden hipokloröz asidi oluşturur. Askorbat ve GSH gibi antioksidanların klorinin toksik etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Bu moleküller klorin ile direkt olarak etkileşime girerler.<sup>20</sup>

## Hava kirliliği

Soluduğumuz havada yer alan pek çok molekül vücuda alınıp metabolize edildikten sonra oluşan metabolitler aracılığıyla toksik etki yaratabilir.<sup>21</sup> Bu bölümde havada bulunan çeşitli moleküllerin serbest radikal hasarı ile ilişkisine örnekler verilmiştir.

- 18 McGill, M. R., Sharpe, M. R., Williams, C. D., Taha, M., Curry, S. C., & Jaeschke, H. (2012). The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1574-1583. <https://doi.org/10.1172/jci59755>.
- 19 Hukkanen, J., Pelkonen, O., Hakkola, J., & Raunio, H. (2002). Expression and regulation of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes in human lung. *Critical Reviews in Toxicology*, 32(5), 391-411.
- 20 Squadrito, G. L., Postlethwait, E. M., & Matalon, S. (2010). Elucidating mechanisms of chlorine toxicity: reaction kinetics, thermodynamics, and physiological implications. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, 299(3), L289-L300.
- 21 Cross, C. E., Vasu, V. T., Lim, Y., & Gohil, K. (2006). Combating oxidative stress at respiratory tract biosurfaces: challenges yet to be resolved, a commentary on "Vitamin supplementation does not protect against symptoms in ozone-responsive subjects". *Free Radical Biology and Medicine*, 40(10), 1693-1697.

- **Ozon (O<sub>3</sub>):** Ozon atmosferde yüksek miktarlarda bulunur ve UV ışıklarını süzen başlıca moleküldür. Ayrıca atmosferde antioksidan etki gösterir. Bu yararlı etkilerinin yanında gözlere, deriye ve solunum borusuna zarar veren bir moleküldür. Lipitlere çift bağlar ekler ve ozonoidleri yaratır, bu ozonoidler daha sonra sitotoksik aldehitlere dönüşür. Proteinlere saldırıp <sup>1</sup>O<sub>2</sub> ve OH• üretebilir. Ozonun başlıca hedefleri derideki lipitler ve proteinler ile solunum borusundaki proteinlerdir. Ozon proteinlerin nitrasyonunu da artırır. Vücut içine alınan ozonun çoğunu solunum borusunda yer alan yapılar absorbe etmektedir. Bu yapıların sahip olduğu sıvılar da fazla miktarda askorbik asit, GSH ve urat içerir. Bu moleküller ozon toplayıcıları olarak davranıp ozonu etkisiz hale getirir. Astım vakalarında ve özellikle diyetle alınan antioksidanların yetersiz olduğu durumlarda, ozon olumsuz etki yapar ve mevcut durumu daha da kötüleştirir.<sup>22, 23</sup>
- **Azot dioksit (NO<sub>2</sub>•):** Azot dioksit kahverengi renkli, toksik ve tahriş edici bir gazdır. Tirozin nitrasyonunun, ONOO<sup>-</sup> ve miyeloperoksidaz varlığında oluşan ara ürünüdür. Organik materyallerin yanması sürecinde de azot, oksijen molekülü ile etkileşime girerek oksitlenir. Ayrıca, nitrik oksitin oksijen ve ozon ile reaksiyonu sonucunda üretilebilir. Atmosferde yeterli düzeylerde O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub>• bulunduğunda, bu iki molekül bir araya gelerek nitrat radikalini (NO<sub>3</sub>•) oluşturur. Nitrat radikali güçlü bir oksitleyici olmanın yanı sıra hedef molekülleri nitratlama kapasitesine sahiptir. Azot dioksit, NO• gibi bir serbest radikaldir ve paylaşılmamış bir elektrona sahiptir. Bu paylaşılmamış elektron, oksijen ve azot atomları arasında delokalize durumdadır. Azot dioksit suda çözündüğünde güçlü bir asit olan nitrik asidi verir. Nitrik asit solunum borusunu tahriş eder, atmosferde bulunduğunda asit yağmurları ile canlılara zarar verir. Azot dioksitin suda çözünmesinden ortaya çıkan bir diğer ürün, zayıf asit kategorisinde yer alan nitröz asittir. Nitröz asit, DNA yapısındaki bazların deaminasyonuna ve nitrozamin oluşumuna neden olur. Mutajenik bir ajan gibi davranır. Azot dioksitin kendisi de proteinleri nitratlayarak lipit peroksidasyonunun başlamasına neden olmaktadır.<sup>24</sup>

22 Coleman, B. K., Destailats, H., Hodgson, A. T., & Nazaroff, W. W. (2008). Ozone consumption and volatile byproduct formation from surface reactions with aircraft cabin materials and clothing fabrics. *Atmospheric Environment* 42(4), 642-654. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2007.10.001>.

23 Wisthaler, A., & Weschler, C. J. (2010). Reactions of ozone with human skin lipids: sources of carbonyls, dicarbonyls, and hydroxycarbonyls in indoor air. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(15), 6568-6575.

24 Franze, T., Weller, M. G., Niessner, R., & Pöschl, U. (2005). Protein nitration by polluted air. *Environmental Science & Technology*, 39(6), 1673-1678. <https://doi.org/10.1021/es0488737>.

- **Sigara dumanı:** Sigara tüketimi pek çok hastalığa zemin hazırlayan kötü bir davranıştır. Amfizem, bronşit, maküler dejenerasyon, pnömoni, ateroskleroz, akciğer kanseri ve diğer kanser türleri gibi hastalıklara neden olur. Ayrıca, vasküler endotele hasar verir, trombosit birikimini kolaylaştırarak damarda tıkanıklığına zemin hazırlar ve vazokonstriksiyona neden olur. Sigara dumanı toksik maddelerin bir araya gelerek oluşturduğu bir karışımdır. Bu karışımın içinde serbest radikaller, serbest radikal oluşturabilen ve GSH düzeylerini düşüren ajanlar ve diğer toksik ajanlar bulunur.<sup>25</sup> Sigara dumanı, partiküller ve gaz fazı olarak ikiye ayrılabilir. Gaz fazı vücuttaki oksitleyici tepkimeleri artırırken, partiküller zayıf indirgeyicidir. Sigara dumanında bulunan ajanlardan biri de redoks dönüşümlerine giren semikinondur. Semikinonun kinon ve hidrokinonlarla etkileşimi sonucu  $O_2^{\bullet-}$  ve  $H_2O_2$  oluşur. Bu reaktif oksijen türleri Fenton reaksiyonları ile  $OH^{\bullet}$  radikaline dönüşürler. Sigara dumanı içinde kadmiyum, demir, alüminyum gibi birçok metal yer alır. Sigara içenlerin akciğerlerinde demir artmıştır.

## Metaller

Metallerin oksidatif hasara katkısı olduğu düşünülmeyle birlikte, bunun bir neden mi yoksa sonuç mu olduğu tartışmalıdır.<sup>26</sup> Kurşun, kobalt, civa, molibden, alüminyum, selenyum ve arsenik gibi metallerin toksisitesine reaktif oksijen türlerinin katkı yaptığı düşünülmektedir. Yüksek miktarda metal iyonuna maruz kalan hücrelerde lipit peroksidasyonunun arttığı gözlenmiştir. Bunun artmış reaktif oksijen türleri üretimi ya da GSH azalması sonucu ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

- **Arsenik (As):** Periyodik tablonun 5. grubunda yer alan arseniğin iki temel oksidasyon durumu vardır: As(III) ve As(V). Toprakta, tatlı sularda ve yeraltı sularında bulunan, yani çevrede yaygın dağılımı olan bir elementtir. Arsenik ölümcüldür. Bu özelliğinden dolayı tarih boyunca kemirgenlerle mücadelede ve hükümdar ailelerdeki aile arası çatışmalarda kullanılmış bir zehirdir. Ayrıca karsinojeniktir ve ppm dozları bile ateroskleroza neden olmaktadır. Hücreler tarafından arsenat ( $AsO_4^{3-}$ ) şeklinde alındığında sinyal iletiminde hatalara neden olur. İndirgenmiş hali olan arsenit ( $AsO_3^{3-}$ ) ise daha reaktifir. Arsenit hücresel proteinlerde  $-NH$

25 Bartalis, J., Zhao, Y.-L., Flora, J. W., Paine III, J. B., & Wooten, J. B. (2009). Carbon-centered radicals in cigarette smoke: acyl and alkylaminocarbonyl radicals. *Analytical Chemistry*, 81(2), 631-641.

26 Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, USA.

gruplarına bağlanır, GSH ile etkileşir ve Nrf2/Keap1 sistemini aktifleştirebilir. Arsenit ayrıca DNA onarım ve metilasyon mekanizmaları ile etkileşime girer, tümörojenik etki gösterir. Yapılan çalışmalar arsenik uygulanmış örneklerde oksidatif hasarın arttığını göstermiştir.<sup>27</sup> Bu etki azalmış GSH düzeyleri ile alakalı olabileceği gibi, mitokondride artmış reaktif oksijen türleri üretiminin ve artmış NADPH oksidaz aktivitesinin bir sonucu olabilir. Arsenitin arsenata yükseltgenmesi hidrojen peroksit ve hidroksil radikalının oluşmasına neden olur.

- **Kurşun (Pb):** Mavi-gümüş renkli bir elementtir. Atom numarası 82'dir. Doğada kütle numaraları 208, 206, 207 ve 204 olmak üzere 4 izotopu vardır. Kurşun atomunda eşleşmemiş 4 elektron olmasına rağmen, bileşiklerinde +4 yerine +2 değerlik alır. Çünkü kalan son 2 elektron kolayca iyonize olabilir. İnsanlar eksoz dumanı, akümülatörler, kurşun-asit içeren bataryalar gibi birçok farklı yoldan kurşuna maruz kalabilir. İçme suları ve yemeklerin kontaminasyonu da söz konusudur. Ayrıca kurşun içeren koruyucu giysiler radyasyona karşı savunmada kullanılmaktadır. Aşırı kurşun alımı hipertansiyona ve nörotoksisteye neden olur.<sup>28</sup> Kırmızı kan hücrelerinin, immün sistemin ve böbreklerin de içinde olduğu birçok sisteme hasar verir. Etki mekanizmaları ve zararları arasında NMDA reseptörlerinin ve  $\delta$ -ALA dehidratazın inhibisyonu, oksihemoglobinin methemoglobine yükseltgenmesi, protein -SH grupları ile etkileşme, GSH düzeylerinde azalma ve  $Ca^{2+}$  homeostazını değiştirmek yer almaktadır.
- **Alüminyum (Al):** Yer kabuğunda en fazla bulunan metallere aittir. Bu nedenle insanlar sıkça alüminyuma maruz kalırlar. Yemek kaplarında, el aletlerinde, kavanozlarda, isli besinlerde, içme sularında yer alır, bazı aşılar ve yapı malzemelerinde kullanılır. Sabit bir oksidasyon sayısına sahiptir. Sulu çözeltilerde hidratlanmış  $(Al(H_2O)_6)^{3+}$  durumdadır. Nefes yolu ile alındığında duyuşal nöronlar kanalıyla beyine geçtiği belirlenmiştir. Ancak beyindeki etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Bazı organik asitler vasıtası ile gastrointestinal sistem içine alınımının arttığı da bildirilmiştir. Absorbe edilmiş  $Al^{3+}$  transferrine bağlanır, transferrin reseptörü ile hücre içine girer ve ferritin içinde

27 Jomova, K., Jenisoa, Z., Feszterova, M., Baros, S., Liska, J., Hudecova, D., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2011). Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *Journal of Applied Toxicology*, 31(2), 95-107. <https://doi.org/10.1002/jat.1649>.

28 Bakulski, K. M., Rozek, L. S., Dolinoy, D. C., Paulson, H. L., & Hu, H. (2012). Alzheimer's disease and environmental exposure to lead: the epidemiologic evidence and potential role of epigenetics. *Current Alzheimer Research*, 9(5), 563-573. <https://doi.org/10.2174/156.720.512800617991>.

depolanır. Alüminyumun potansiyel toksisitesi uzun yıllar boyunca kabul görmemiştir. Fakat yıllar sonra böbrek hastalarına uygulanan diyaliz sonrası nörolojik bir sendrom olan diyaliz ensefalopatisi oluştuğu görülmüştür.<sup>29</sup> Bu sendromun oluşmasındaki ana etken kontamine olmuş diyaliz sıvıları nedeniyle beyinde fazla miktarda Al birikimidir. Alüminyumun  $Ca^{2+}$  alım mekanizmaları ile etkileştiği ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz ile dihidropterin redüktaz enzimlerinin inaktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bir diğer etkisi serbest radikal reaksiyonları ile bağlantılıdır.  $Al^{3+}$  iyonunun ortamda bulunması eritrositlerde, miyelinde, LDLde, sinaptozomlarda, mikrozomlarda ve lipozomlarda peroksidasyon hızını artırmaktadır.

- **Çinko (Zn):** Çinko pek çok enzimin aktivitesinde, transkripsiyon faktörlerinde ve immün sistem fonksiyonlarında gerekli olan bir elementtir. Bazı koşullar altında antioksidan özellikler de sergiler. Çinko eksikliği olan hayvanlarda yapılan çalışmalar oksidatif hasarın varlığını göstermiştir. Gereğinden fazla çinko alımı toksik etki yapar ve fazlası nöronlara hasar verir.<sup>30</sup>

## Antibiyotikler

Antibiyotikler canlı organizmalar tarafından savunma amacıyla üretilen moleküllerdir. Bakteri, fungus ve diğer mikroorganizmaları öldürmek için kullanılırlar. Antibiyotikler bir yandan oksidatif hasarın hedefi olabilirken, oksidatif hasara da neden olabilir. Bazı antibiyotikler antioksidan özelliklere sahiptir. Çeşitli antibiyotik grupları vardır. Polien antifungal antibiyotikler fungal hücrelerin membranlarında bulunan ergosterole bağlanıp hücre membranının geçirgenliğini arttırlar. Çoklu doymamış yapıları onları oksitlenmeye açık konuma getirir ve peroksitlerin, alkoksil, peroksil radikallerinin ve sitotoksik aldehitlerin oluşmasına neden olur. Bu tür antibiyotiklerin etkisi oksidasyon ürünleri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Örneğin mikonazol ergosterol sentezini inhibe ederek oksidatif stres oluşturur ve fungusların ölümüne yol açar. Tetrasiklinler bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklerdir. Bakterilerde ribozom fonksiyonlarını inhibe ederler. Tetrasiklinler O2 üretimini arttırlar. Bu nedenle kinolon antibiyotikleri olarak isimlendirilirler. Tetrasiklinler demir ve bakır iyonları ile çökelti

29 Alfrey, A. C., LeGendre, G. R., & Kaehny, W. D. (1976). The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *New England Journal of Medicine*, 294(4), 184-188. <https://doi.org/10.1056/nejm197.601.222940402>.

30 Rogalska, J., Brzóska, M. M., Roszczenko, A., & Moniuszko-Jakoniuk, J. (2009). Enhanced zinc consumption prevents cadmium-induced alterations in lipid metabolism in male rats. *Chemico-Biological Interactions*, 177(2), 142-152. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.09.011>.

oluşturur. Bu durumun sonucu olarak ortamdaki hidrojen peroksit hidroksil radikaline dönüşür. Diğer taraftan tetrasiklinler HOCl ve ONOOH toplayıcısıdır. Kinon yapısındaki antibiyotikler redoks çevrimine girerek süperoksit radikallerini, semikinonları ve hidrojen peroksiti oluşturabilir.<sup>31</sup>

## Stres

Stres hali birçok insanda sorunlara yol açar. Kronik stresin merkezi sinir sisteminde, endokrin sistemde ve bağışıklık sisteminde çeşitli fonksiyon bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir.<sup>32</sup> Stresin etkisiyle artmış NO<sup>•</sup> üretimi, mitokondriyal disfonksiyon, süperoksit radikali ile hidrojen peroksit oluşumu ve dopamin ile tetrahidrobiopterinin artışı ve oksidasyonu gibi reaktif türlerle ilgili pek çok mekanizma harekete geçer. Stresli zamanlarda düzeyleri artan glukokortikoidlerin çeşitli deney sistemlerine uygulanmasıyla bu değişimlerin çoğu gözlenmiştir. Stresli ve depresyona sahip hastaların idrar ve serumlarında 8-OH-dG düzeyinde artış vardır. Gliksalaz aktivitesi ile GSH düzeylerindeki değişimlerin de depresyon, anksiyete ve stresle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Stresli ve depresyon halinde olan bir insanın yaşam stili ve yeme alışkanlıkları oksidatif hasarın düzeyini etkilemektedir. Ancak stresin reaktif türler ile ilişkisinin sağlam bir temele dayandırılması için yeni bulgulara ihtiyaç vardır.<sup>33</sup>

## İyonlaştırıcı radyasyon

Herhangi bir fotonun enerjisi, radikal yapıda olmayan bir molekülden bir elektron koparmak için gerekli enerjiden fazla olduğunda, hedef molekülden bir elektron kopar ve geriye radikal bir katyon kalır. Görünür bölge ve UV aralığındaki radyasyonlar moleküllerin iyonizasyonu için gerekli enerjiye sahip değildir, ancak gama ışınları, X ışınları, yüksek enerjili elektronlar ve nötronlar bu işlevi yerine getirebilir. Tüm bunlar iyonlaştırıcı radyasyon olarak adlandırılır. İyonlaştırıcı radyasyon yaşayan bir organizmanın

- 
- 31 Koker, E. B., Bilski, P. J., Motten, A. G., Zhao, B., Chignell, C. F., & He, Y. Y. (2010). Real-time visualization of photochemically induced fluorescence of 8-halogenated quinolones: lomefloxacin, clinafloxacin and Bay3118 in live human HaCaT keratinocytes. *Photochemistry and Photobiology*, 86(4), 792-797. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2010.00741.x>.
- 32 Mariotti, A. (2015). The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Science OA*, 1(3), Fso23. <https://doi.org/10.4155/fso.15.21>.
- 33 Vollert, C., Zagaar, M., Hovatta, I., Taneja, M., Vu, A., Dao, A., Levine, A., Alkadhi, K., & Salim, S. (2011). Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: potential role of oxidative stress mechanisms. *Behavioural Brain Research*, 224(2), 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.010>.

içine girdiğinde, iyonlaştırıcı etkisi ile moleküllerin yapılarını ve fonksiyonlarını etkileyerek birçok hasara neden olabilir.<sup>34</sup>

## Reaktif türlerin hastalıklarla ilişkisi

Yapılan çalışmalar serbest radikallerin ve reaktif türlerin birçok hastalığın patogeneğinde rol sahibi olduğunu göstermiştir. Günümüzde, aralarında kistik fibrozis, kardiyomiyopati, bağırsak iskemisi, AIDS gibi hastalıkların da bulunduğu 200 farklı hastalıkta reaktif türlerin ve serbest radikallerin rolü olduğu kanıtlanmıştır.<sup>35, 36</sup> Etiyolojisinde reaktif türlerin bulunmadığı bir hastalık yok denecek kadar azdır. Oksidatif stres, hasara uğrayan dokuda DAMP'ların salınımı ile çağrılan ve aktifleşen fagositlerin aktivitesi, mitokondride elektron taşınım zincirinden elektron kaçaklarının artması ve antioksidan düzeylerindeki azalmayla doğru orantılı olarak ortaya çıkar. Herhangi bir nedenle (cerrahi müdahale, sıcaklık, travma, toksinler, enfeksiyonlar, radyasyon) gelişen doku hasarında da oksidatif stres artar. Bu durum tüm hastalıklarda görülen bir patofizyolojik koşul olarak önümüze çıkmaktadır. Oksidatif stres hastalıklarda önemli bir etkidir. Kanser gibi bazı hastalıklar oksidatif stresin varlığı ile ortaya çıkar. Birçok hastalıkta ise oksidatif stres bir sonuçtur ve hastalığa neden olan etken değildir.<sup>37</sup> Doku hasarı prostaglandinler, sitokinler, lökotrienler gibi mediyatörlerin hücrelerden salınmasına neden olur. Hastalığın nedeni olmayan, fakat bir sonuç olarak ortaya çıkan reaktif türler hastalık patolojisinde herhangi bir etkiye sahip midir sorusunun cevabı hastalıktan hastalığa, hastadan hastaya ve hastalığın fazlarına göre değişkenlik gösterir. Bazı durumlarda oksidatif stresin varlığı, hastalığın patolojisinde yarar sağlayabilir. Oluşan reaktif türler aracılığı ile antioksidan sistem aktive olarak, tamir mekanizmaları ve inflamasyonun düzenlenmesi yolu ile dokulardaki oksidatif stresi ortadan kaldırıp hastayı korumaya alabilir. Böylelikle doku hasarının sonucu olarak ortaya çıkan oksidatif stres hastalığın patogeneğine

34 O'Neill, P., & Wardman, P. (2009). Radiation chemistry comes before radiation biology. *International Journal of Radiation Biology*, 85(1), 9-25. <https://doi.org/10.1080/095.530.00802640401>.

35 Casas, A. I., Dao, V. T., Daiber, A., Maghzal, G. J., Di Lisa, F., Kaludercic, N., Leach, S., Cuadrado, A., Jaquet, V., Seredenina, T., Krause, K. H., López, M. G., Stocker, R., Ghezzi, P., & Schmidt, H. H. (2015). Reactive Oxygen-Related Diseases: Therapeutic Targets and Emerging Clinical Indications. *Antioxidants and Redox Signaling*, 23(14), 1171-1185. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6433>.

36 Bardaweel, S. K., Gul, M., Alzweiri, M., Ishaqat, A., HA, A. L., & Bashatwah, R. M. (2018). Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *Eurasian Journal of Medicine*, 50(3), 193-201. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.17397>.

37 Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, USA.

katkıda bulunmaz. Hücreler oksidatif strese poliferasyon artışı, savunma mekanizmalarında artış, transkripsiyon faktörlerinde artış, nekrotik hücre ölümü, apoptozis ve yaşlanma süreçleri gibi farklı mekanizmalar ile yanıt verir.

## Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde ölümlerin ana nedenidir. Damar duvarında lokal kalınlaşmalar ile karakterize bir hastalık olan ateroskleroz damarların *tunica intima* katmanında gelişir. Erken safhalarında köpük hücre oluşumları görülür. Lipit yüklü olan bu hücreler genelde makrofajlardan ve düz kas hücrelerinden kaynaklanır. Damar duvarlarında bu köpük hücreler ve plaklar tıkanıklığa neden olur. Bu yapılar kalpte, beyinde ve vücudun çeşitli bölgelerinde kan akışını engelleyerek kalp sıkışması, kalp krizi gibi sorunlara yol açar. Ateroskleroz birçok faktör tarafından tetiklenen bir hastalıktır. Başlıcaları yüksek plazma LDL düzeyi, sigara tüketimi, diyabet, hipertansiyondur. Tüm bu faktörler oksidatif stres ve endotel dokunun fonksiyon kaybı ile ilişkilidir.<sup>38</sup> Ateroskleroza neden olan olaylardan biri de inflamasyondur. Aterosklerozun erken safhasında damar duvarlarında fagositlerin aktivitesi artar ve oluşan inflamasyon tromboza neden olur. Bu nedenle ateroskleroz damar duvarlarında oluşan bir kronik inflamasyon hastalık olarak da nitelendirilir. Nitekim C reaktif protein pro-aterosklerotik bir molekül olarak değerlendirilmektedir.<sup>39</sup>

Aterosklerozda lipit metabolizması önemli bir role sahiptir. Yağ tüketimi yüksek olan toplumlarda ateroskleroz çok erken dönemde ve insan yaşamının başlarında gelişebilir. Yağ metabolizmasında önemli rollere sahip düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) kolesterol bakımından çok zengindirler. LDL dokuların kolesterol ihtiyaçlarını karşılayan yapıdır, ancak aynı zamanda ateroskleroza neden olan moleküllerin başında gelir. Örneğin, ailesel hiperkolesterolemide LDL reseptörlerinde hasar söz konusudur. Bu bireylerin kan LDL düzeyleri çok yüksektir ve ateroskleroz çok hızlı gelişir. LDL miktarlarının neden olduğu yüksek kolesterol düzeyleri endotelde VCAM-1 miktarını artırır. Endotele lenfositlerin ve monositlerin tutunması kolaylaşır. Bu da inflamasyona neden olur. Ayrıca kolesterol kristalleri DAMP gibi etki gösterir. Lipit metabolizmasında varolan diğer bazı hasarlar da ateroskleroza neden olur. Örneğin ApoE protein hasarları kanda lipoprotein miktarlarının artışına yol açar.

38 Victor, V. M., Rocha, M., Solá, E., Bañuls, C., Garcia-Malpartida, K., & Hernández-Mijares, A. (2009). Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design*, 15(26), 2988-3002. <https://doi.org/10.2174/138.161.209789058093>.

39 Singh, S. K., Suresh, M. V., Voleti, B., & Agrawal, A. (2008). The connection between C-reactive protein and atherosclerosis. *Annals of Medicine*, 40(2), 110-120. <https://doi.org/10.1080/078.538.90701749225>.

ApoE proteinleri periferden geri dönen şilomikron ve lipoprotein kalıntılarının karaciğere giriş kapısı olarak düşünülebilir. Tüm bunların yanında yaşam stili ve beslenme alışkanlıkları ateroskleroz oluşumunda çok yüksek bir etkiye sahiptir. Fiziksel inaktivite, yüksek fruktoz alımı, yağ alımı, sigara tüketimi, fermente gıda tüketimi gibi etkenler hastalığın oluşmasında belirleyicidir.

- Ateroskleroz süreci vasküler endotel doku fonksiyonunun bozulması ile başlar. Vasküler endotel doku hasarı, damar duvarının enfeksiyonu, doğuştan gelen toksinler, ksenobiyotikler (sigara dumanı), normal metabolitlerin yüksek plazma düzeyleri, karbonhidrattan ve yağdan zengince beslenmenin neden olduğu oksidatif stres gibi nedenlerden dolayı hızlanabilir. Endotel dokusunun hasarı, LDL ile adezyon moleküllerinin damar duvarına geçişlerinin artmasına neden olur. Böylelikle damar duvarında inflamasyon gibi ateroskleroza yol açan faaliyetler baş gösterir ve ateroskleroz patogenezi tetiklenir. Oluşan endotel doku hasarından sonra LDL damar duvarına girer ve oksidasyona uğrar. Makrofajlar, normal yani okside olmamış LDL molekülleri için reseptörlere sahiptir. <sup>40</sup> Fakat okside olmuş LDL başka reseptörler ile tanınır. Bu reseptörler çöpçü (*scavenger*) reseptörler olarak bilinir. Okside LDL'nin makrofajlar tarafından alımı makrofaj hücrelerinin sitoplazmasında lipit birikimine neden olur ve sonrasında köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Okside LDL, aterosklerotik etkilerini adezyon moleküllerinin ve NADPH oksidaz aktivitesinin artışı, NF-kB2 geninin uyarılması ve endotel doku bütünlüğünün bozulmasıyla gösterir. <sup>41</sup>
- Aktive olan monositler  $O_2^{\bullet-}$ ,  $H_2O_2$  ve  $NO^{\bullet}$  üretirler. Damar duvarlarında reaktif türlerin bir diğer kaynağı mitokondriyal enzimlerdir. Özellikle miyeloperoksidaz ve ksantin oksidaz damar duvarlarına kolayca bağlanır ve aterosklerotik lezyonlarda yer alır. Reaktif türler direkt olarak LDL partiküllerini oksitlemezler, hatta  $NO^{\bullet}$  peroksil radikallerini etkisiz hale getirerek anti-aterojenik etki yapar. Fakat  $O_2^{\bullet-}$  ve  $H_2O_2$  farklı yollardan ateroskleroz başlangıcında ve gelişiminde rol alabilir. ONOOH kolaylıkla LDL partiküllerini oksitler. Diğer reaktif azot türleri de fibrinojeni nitrilleyerek tromboz oluşumuna katkıda bulunur. MPO tirozin nitrillenmesini katalizler, HOCl üretir. Ayrıca antioksidan düzeylerini düşürür

40 Moore, K. J., Sheedy, F. J., & Fisher, E. A. (2013). Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*, 13(10), 709-721. <https://doi.org/10.1038/nri3520>.

41 Goyal, T., Mitra, S., Khaidakov, M., Wang, X., Singla, S., Ding, Z., Liu, S., & Mehta, J. L. (2012). Current Concepts of the Role of Oxidized LDL Receptors in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11883.012.0228-1>.

ve direkt olarak LDL yapısındaki apoprotein B moleküllerini oksitler.<sup>42</sup>

- LDL'nin oksitlenme mekanizmasında metal iyonları da yer alır. Makrofajlar, vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve lenfositlerin, demir ve bakır gibi metal iyonları ile inkübe edilmesinin oksitlenmiş LDL moleküllerini oluşturduğu gözlenmiştir. Metal iyonlarının OH<sup>\*</sup> üretimini hızlandırarak lipitlerin oksidasyonunu artırdıkları düşünülmektedir. Lipoksijenaz (LOX) enzimi de LDL'deki yağ asitlerinin yan zincirlerini oksitler. Peroksitlerin LOX ile radikallere ayrışması daha ileri oksitlenmelere zemin hazırlar. LOX enziminin susturulduğu çalışmalarda aterosklerozun azaldığı gözlenmiştir. Ateroskleroz lezyonlarından alınan örnekler incelendiğinde, birçok oksidatif, kloratif ve nitrozatif belirteçlerin varlığı gözlenmiştir.<sup>43</sup>
- Bilindiği gibi HDL-kolesterol 'iyi kolesterol' olarak adlandırılır. HDL molekülleri ters kolesterol taşınımı ile periferdeki hücrelerden kolesterolü alarak karaciğere taşırlar. Bu fonksiyonları onlara anti-aterojenik özellik kazandırır. HDL'nin anti-aterojenik etkileri sadece ters kolesterol taşınımı ile sınırlı değildir. Aynı zamanda LDL'den peroksitleri uzaklaştırarak anti-inflamatuvar etki gösterir. Bazı çalışmalarda okside LDL moleküllerinin HDL ile inkübe edilmesinin sitotoksik etkilerini azalttığı görülmüş, peroksitlenmiş lipit molekülleri LDL'den HDL'ye geçmiştir. Ancak HDL molekülleri de reaktif türler tarafından oksitlenebilir. Böylece vücut için iyi sayılan bir molekül hastalık sürecine katkıda bulunabilmektedir.<sup>44</sup>

Sonuç olarak ateroskleroz birçok faktör ve mekanizmanın karışık ilişkileri ile ortaya çıkan ve gelişen bir hastalıktır. Reaktif türlerin ve oksidatif stresin hastalığın patogeneğinde önemli rollere sahip olduğu ve kilit faaliyetlerde bulunduğu kesindir. Önümüzdeki yıllarda yapılacak yeni araştırmalarla bu kompleks hastalığın mekanizması daha da aydınlatılacaktır.

## Obezite

Dünya sağlık örgütü obeziteyi insan sağlığını tehlikeye atacak şekilde anormal yağ birikimi olarak tanımlar. Obezite birçok metabolik hastalık ve sendrom riskini oluşturabilecek bir durumdur.

42 Levitan, I., Volkov, S., & Subbaiah, P. V. (2010). Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxidants and Redox Signaling*, 13(1), 39-75. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2733>.

43 Yoshida, H., & Kisugi, R. (2010). Mechanisms of LDL oxidation. *Clinica Chimica Acta*, 411(23-24), 1875-1882. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.08.038>.

44 Navab, M., Reddy, S. T., Van Lenten, B. J., & Fogelman, A. M. (2011). HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nature Reviews Cardiology*, 8(4), 222-232. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.222>.

Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes ve bazı kanser biçimleri obeziteyle ilişkili hastalıklar arasında sayılabilir. Obezite artmış lipit ve protein oksidatif hasarı ile karakterizedir.<sup>45</sup> Adipoz dokuda artmış lipit ve protein hasarlarının glutasyon transferaz enzim aktivitesindeki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durum lipit peroksidasyon sürecindeki ana ürünlerden HNE ve diğer aldehitlerin temizlenmesini zorlaştırır. Obez hastalarda adipoz dokuda HNE miktarları yüksektir ve HNE molekülü adipositlerde yağ birikimini indüklemektedir.<sup>46</sup> Oksidatif stresin oluşumunda obez insanların yeme davranışları çok önemlidir. Kötü diyet oksidatif strese neden olabilir. Hayvanlarda yüksek yağ içerikli diyetler oksidatif strese bağlı olarak karaciğere ve diğer organlara hasar verir ve ateroskleroz oluşumunu artırır. İnsanlarda da yağdan zengin diyet, vasküler endotel dokuda fonksiyon bozukluğuna, mitokondriyal hidrojen peroksit üretiminin artışına ve kas dokusu proteinlerinin karbonillenmesine neden olur.<sup>47, 48</sup> Adipoz dokunun pro-inflamatuvar sitokinleri üreten bir endokrin organ olduğu da bilinmektedir. Buradan IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1 ve TNF- $\alpha$  gibi bir dizi molekül salgılanır. Sitokinlerin salınımı ile reaktif oksijen türlerinin oluşumu arasında ilişki vardır. Reaktif oksijen türleri obezite için her zaman kötü değildir. Adipoz doku leptin hormonunu salgılar. Leptin hipotalamusta iştahı baskılayan bir moleküldür. Leptinin hipotalamus üzerindeki etkisinin reaktif oksijen türleri üretimi yolu ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Obez bireylerde genelde leptin direnci mevcuttur, reaktif oksijen türleri yeterli miktarda üretilmediğinden leptin doğal etki mekanizmasını gerçekleştirerek iştahı baskılayamaz.<sup>49</sup>

45 Nikolic, D., Katsiki, N., Montalto, G., Isenovic, E. R., Mikhailidis, D. P., & Rizzo, M. (2013). Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*, 5(3), 928-948. <https://doi.org/10.3390/nu5030928>.

46 Mattson, M. P. (2009). Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Experimental Gerontology*, 44(10), 625-633. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.07.003>.

47 Nair, D., Ramesh, V., & Gozal, D. (2012). Adverse cognitive effects of high-fat diet in a murine model of sleep apnea are mediated by NADPH oxidase activity. *Neuroscience*, 227, 361-369. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.09.068>.

48 Samocha-Bonet, D., Campbell, L. V., Mori, T. A., Croft, K. D., Greenfield, J. R., Turner, N., & Heilbronn, L. K. (2012). Overfeeding reduces insulin sensitivity and increases oxidative stress, without altering markers of mitochondrial content and function in humans. *PloS one*, 7(5), e36320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036320>.

49 Dali-Youcef, N., Mecili, M., Ricci, R., & Andrès, E. (2013). Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance. *Annals of Medicine*, 45(3), 242-253. <https://doi.org/10.3109/07853.890.2012.705015>.

## Diyabet

Şeker hastalığı (*diabetes mellitus*) yüksek kan glukozu ve idrarda glukoz varlığıyla karakterizedir. Diyabet, insülin eksikliği veya insülinin etki mekanizmasındaki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanmadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren bir kronik hastalıktır. Metabolizmanın düzenlenmesinde insülin sinyal ileti yolağı çok önemlidir. İnsülinin metabolizmayı düzenleyici etkisi reaktif oksijen türlerini de içerir.<sup>50</sup> İnsülinin temel görevlerinden biri adipositlerin ve kas hücrelerinin glukoz alımlarını kolaylaştırarak kan şeker düzeylerini düşürmektir. Kontrol altına alınmayan diyabet vakalarında mikrovasküler hastalıklar, ateroskleroz, böbrek yetmezliği, periferik sinir sisteminde hasar, katarakt gibi sorunlar ortaya çıkar.

Diyabetin en yaygın şekli olan tip 2 diyabette plazma insülin düzeyleri normal veya yüksektir. Fakat dokuların insüline olan yanıtlarında azalma mevcuttur, bu durum insülin direnci olarak bilinir. İnsülin direncinin birçok nedeni olabilir. Kas ve adipoz dokularında insülin direnci nedeniyle insüline yanıt hiç yokken, karaciğerin insüline karşı yanıtı çok azdır. Karaciğer insüline rağmen glukoz üretimine devam eder. Bu durum zaten yüksek olan kan glukoz düzeylerini daha da artırır. Pankreasın Langerhans adacıklarındaki  $\beta$ -hücreleri yüksek kan glukozunu tespit eder ve daha fazla insülin yapımını sağlar. Fakat sonunda  $\beta$ -hücrelerinde yorgunluk ve ölüm tetiklenir. Ölümün bir nedeni hiperglisemiden kaynaklanan oksidatif strestir. Bazı diyabetojenik ilaçların da  $\beta$ -hücrelerinde oksidatif strese katkıda bulunduğu bilinmektedir. Obez olmayan-diyabetik fareler ile yapılan bir çalışmada, reaktif oksijen türlerinin diyabet oluşumuna katkısı açıkça gösterilmiştir. Bu hayvanların  $\beta$ -hücrelerinde otoimmün bir atak ile birlikte saldırıda bulunan fagositler tarafından reaktif türlerin oluşturulduğu gözlenmiştir. Tip 1 diyabet hastalığı ise bir kronik otoimmün hastalıktır. Reaktif türlerin bu hastalığın patogenezindeki rolleri tam olarak bilinmemekle birlikte, bu hastalarda da artmış oksidatif stres bulunmaktadır.<sup>51</sup> Diyabetik hastalarda plazma F2-isoPG, okside-LDL, lipit peroksitleri ve protein karbonil düzeyleri yüksektir. Ayrıca birçok hastada DNA oksidasyon ürünleri de yüksek olarak saptanmıştır. Oksidatif stresin olası kaynaklarından biri glukozun içeriye alınamaması sonucu dokularda yağ oksidasyonunun tercih edilmesidir. Peroksizomlarda

50 Besse-Patin, A., & Estall, J. L. (2014). An Intimate Relationship between ROS and Insulin Signalling: Implications for Antioxidant Treatment of Fatty Liver Disease. *International Journal of Cell Biology*, 2014, 519153. <https://doi.org/10.1155/2014/519153>.

51 Maritim, A. C., Sanders, R. A., & Watkins, J. B., 3rd. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1), 24-38. <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>.

artmış lipit oksidasyonu hidrojen peroksit oluşumuna neden olur. Ayrıca yağdan zengin beslenme sonucu mitokondrielerde süperoksit radikali oluşumu artar. Hipergliseminin oksidatif stresle ilişkisini araştıran çalışmalarda, birçok farklı hücrenin yüksek glukoz ile inkübasyonu sonrasında reaktif türlerin üretimi artmış, mitokondri fonksiyonlarında bozukluklar ve süperoksit kaçağı gözlenmiştir. Aşırı miktardaki glukozdan dolayı çok fazla  $NAD^+$  molekülünün  $NADH$ 'ye indirgenmesiyle mitokondri elektron taşıma zincirinin kapasitesinin zorlanması ve elektron kaçaklarının meydana gelmesi söz konusudur.

### İskemi ve reperfüzyon

Kan akışının durması ve dokuların kanın sağladığı oksijenden mahrum kalması sonucu oluşan iskemi doku hasarına neden olur. Dünyadaki ana ölüm nedenlerinden biridir.<sup>52</sup> İskemi sebeplerinin başında aterosklerotik lezyonların oluşumu, trombozun tetiklenmesi ve yaşamsal damarların tıkanması gelmektedir. Ayrıca, kan akışındaki azalma dokularda metabolik atıkların birikimine yol açmaktadır. Dokuların iskemiye dayanıklılığı farklılık gösterir. Dokular oksijen eksikliğine birkaç farklı şekilde yanıt verebilir. Erken dönemde, iskemiye uğrayan hücreler glikojen yıkımını uyararak oksijensiz solunum ile ATP düzeylerini yüksek tutmaya çalışırlar. Sonuç olarak asidoz oluşur. İskemi uzun süreli olduğunda ise ATP düzeyleri düşer ve AMP düzeyleri yükselir. Hücrenin iyon dengesi bozulur, AMP parçalanır ve hipoksantin birikir. Sonrasında, hücre içi kalsiyum düzeyleri yükselir ve yükselen kalsiyum proteinazları, fosfolipazları ve nitrik oksit sentazları aktive eder. Ayrıca, oksijen siklooksijenaz ve nitrik oksit sentaz enzimlerinin substratı olduğundan NO sentezi bloke durumdadır. İskemi süresi dokuda hasar oluşturacak kadar uzun değil ise, reperfüzyon yolu ile oksijen ve besinler tekrardan dokuya verilir. Reperfüzyon yararlı olmakla birlikte, oksijenin tekrar sağlanması süperoksit ve hidroksil radikalleri oluşturarak dokuya farklı açıdan zarar verebilir.<sup>53</sup>

- İnce bağırsak iskemisi insanlarda öldürme oranı yüksek bir hadisedir. Kan akışının bağırsaklara ulaşmaması septik şoka, tromboza ve bağırsağın gerilmesine sebebiyet verir. Beyinden sonra iskemiye en hassas organ bağırsaklardır. İskemi

52 Wang, F., Yu, Y., Mubarik, S., Zhang, Y., Liu, X., Cheng, Y., Yu, C., & Cao, J. (2021). Global Burden of Ischemic Heart Disease and Attributable Risk Factors, 1990-2017: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017. *Clinical Epidemiology*, 13, 859-870. <https://doi.org/10.2147/clep.S317787>.

53 Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2012). Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 298, 229-317. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394309-5.00006-7>.

buradaki hücrelere kolaylıkla zarar verebilir. Bağırsak mukus tabakasını bozar, vililere hasar verir. Ayrıca bakterilerin ve endotoksinlerin kana girişine izin verir.<sup>54</sup>

- Kalp kası türüne bağlı olarak 60-90 dakika arası iskemiye dayanabilir. Bazen kalp krizi hiperglisemi ile ilişkilidir. Hiperglisemi ise reaktif oksijen türü üretiminin potansiyel kaynağıdır. Kardiyak iskemisinin araştırılması için yapılan deneysel çalışmalarda, iskemi sonrası reperfüzyonun oluşturduğu etkilerin hayvanın türüne, yaşına ve deney protokolüne göre farklılıklar gösterdiği gözlenmiştir. İskemi sonrası kalp kasında mitokondriyal hasarlar oluşur, elektron kaçakları ile CYP enzimlerinden kaynaklanan radikal oluşumu gözlenebilir. Bunun yanında oksijen yokluğunda biriken hipoksantin de reaktif türlerin oluşumuna neden olarak dokuyu daha ileri hasara uğratabilir.<sup>55</sup>
- Retina her zaman oksijene ihtiyaç duyar, oksijen düzeylerindeki herhangi bir düşüşe çok duyarlıdır. Hayvanlarda iskemik bir retinaya reperfüzyon uygulandığında reaktif oksijen türü üretimi gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu üretimin NADPH oksidaz aktivitesi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bu enzim bir tür göz hasarı olan glokomun tedavi edilmesinde hedef olarak belirlenebilir. Ayrıca, NOX2 defektli farelerde reperfüzyon sonrası oluşan hasarın daha az olduğu gösterilmiştir.
- Uyku apnesi uyku esnasında hava yollarının tıkanması sonucu hipoksi oluşmasıdır. Birçok insan uyku apnesi ile karşı karşıya kalır. Uyku apnesinden dolayı insanların ani gece ölümleri yaşadıkları bilinmektedir. Uyku apnesinin tek kötü tarafı verimli uyku deneyiminin bozulması değildir. Hipoksi sonrası insanlar uyanır ve tekrar nefes alırsa oksijen basıncında artış gerçekleşir. Uyku apnesi hipertansiyona, kalp krizine, inmeye ve nöronal ölüme sebebiyet verebilir. Bütün bu süreçlerde reaktif oksijen türleri yer alabilir. Uyku apnesine neden olan yüksek tansiyon ve obezitenin oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir.<sup>56</sup> Uyku apnesi yaşayan fakat obez olmayan hastalarda da oksidatif stres düzeyleri

54 Arsalani-Zadeh, R., Ullah, S., Khan, S., & MacFie, J. (2011). Oxidative stress in laparoscopic versus open abdominal surgery: a systematic review. *Journal of Surgical Research*, 169(1), e59-68. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.01.038>.

55 Su, H., Ji, L., Xing, W., Zhang, W., Zhou, H., Qian, X., Wang, X., Gao, F., Sun, X., & Zhang, H. (2013). Acute hyperglycaemia enhances oxidative stress and aggravates myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of thioredoxin-interacting protein. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(1), 181-191. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01661.x>.

56 Lavie, L. (2015). Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Medicine Reviews*, 20, 27-45. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.07.003>.

artmış bulunmuştur. Bu gözlem uyku apnesinin kendi başına oksidatif hasar oluşturduğunu öngören bakış açısıyla uygunluk göstermektedir.

## Organ nakli

Organların korunması aşaması ile nakil operasyonunun kendisi organ naklinde gözlenen reperfüzyon hasarının başlıca nedenleri arasındadır. Organ koruma sıvıları nakledilecek organları korumak üzere içine çeşitli koruyucu bileşenlerin eklendiği sıvılardır. Organ koruma sıvılarına ozmotik dengeyi korumak ve hücrelerin şişmesini engellemek için ozmotik bir ajan olan mentinol ile etkili bir antioksidan olan GSH eklenmektedir.<sup>57</sup> Organ naklini takiben reperfüzyon gerçekleştiğinde, organdaki ölmüş ya da hasarlı hücreler dolaşıma bazı toksinleri salarlar. Bu da inflamasyona neden olur. Ayrıca nakledilmiş dokuya immün cevap yaratılabilir. İmmün cevap şiddetli ise doku vücut tarafından reddedilir ve fagositozlar aracılığı ile reaktif türler üretilir. Yeni nakledilen kalplerde konağın immün yanıtının katkısıyla ateroskleroz geliştiği, buna karşılık kalp nakli olan hastalara antioksidan verildiğinde aterosklerozda düşüş olduğu gözlenmiştir. Böbrekler ise iskemiye sadece otuz dakika dayanabilmektedir. Hipoksik koşullarda böbreklerde fonksiyon bozukluğu yaşanır. Nakledilecek böbreklerin SOD ile ön işlem görmesinin, nakil sonrası reperfüzyonun yarattığı hasarlarda azalmaya neden olduğu ve böbrek fonksiyonlarını daha kısa sürede gerçekleştirmeye katkı yaptığı gözlenmiştir. Böbrek nakillerinde de nakledilen böbrek konağın bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğrayabilir, reaktif türlerin oluşumu ve transplantın reddi gerçekleşebilir. Septik ve hemorajik şok yanı sıra karaciğer nakillerinde karaciğer iskemisi de sıklıkla görülen bir durumdur. Karaciğerin soğuk korunma koşulları altında muhafaza edilmesi, endotel hücrelerini ve hepatositleri hasara açık hale getirir. Bunun nedenleri arasında demir havuzunda azalma ve reperfüzyonla birlikte hızlanmış reaktif oksijen türü üretiminin yol açtığı hasar da yer alır. Karaciğer nakli olan hastalarda GSH düzeylerinin düşük olduğu ve idrarda F2-IsoPG atılımının arttığı bulunmuştur. Reperfüze olmuş karaciğerde oksidatif stres kaynakları olarak hasarlı mitokondrilerden fazla miktarda  $O_2^{\cdot-}$  salınması, nötrofillerin çağrılması ve aktive olması, sitokrom P450 enzimlerinden  $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$  üretimi ve Kupffer hücrelerinin aktive olması sayılabilir.<sup>58</sup> Pankreas nakillerinde görülen iskemi ve reperfüzyon hasarlarında da reaktif

57 Evans, P. J., Tredger, J. M., Dunne, J. B., & Halliwell, B. (1996). Catalytic metal ions and the loss of reduced glutathione from University of Wisconsin preservation solution. *Transplantation*, 62(8), 1046-1049. <https://doi.org/10.1097/00007.890.199610270-00002>.

58 Czubkowski, P., Socha, P., & Pawlowska, J. (2011). Oxidative stress in liver transplant recipients. *Annals of Transplantation*, 16(1), 99-108.

oksijen türü üretiminin arttığı görülmüştür. Akciğer naklinde, donörden alınıp konağa takılana kadar geçen sürede iskemi gelişir. İskemiden sonraki reperfüzyon  $O_2^{\bullet-}$  ve  $H_2O_2$  üretiminin artmasına neden olur. Bu artış NADPH oksidaz enziminin aktivitesindeki artış ile birlikte gerçekleşir. Artmış  $O_2^{\bullet-}$  NO $\bullet$  üretimini düşürürken ONOO $^-$  üretimini artırır. Akciğer naklinde karşı karşıya kalınan en büyük problem inflamasyon, nötrofil infiltrasyonu, enfeksiyon ve fibrozisdir. Fibrozis obliteratif bronşiyolite neden olarak akciğerin fonksiyonlarını yerine getirmesine engel olur. Akciğer naklinden sonra ölümlerin çoğu bundan dolayıdır. Obliteratif bronşiyolit patolojisinde demir birikimi ile  $O_2^{\bullet-}$  ve  $H_2O_2$  oluşumu büyük rol oynar. Akciğer nakli gerçekleşen hastalarda antioksidan düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Antioksidan düzeylerindeki düşüşün reaktif türlerin artışı ve inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) akciğerlerde alveol kılcal bariyer fonksiyonunun bozulması ile ortaya çıkan pulmoner ödemin  $O_2$  alımına gösterdiği direnç olarak tanımlanır. ARDS hastalığında akciğerlerde nötrofiller ve nötrofillerin sentezlediği ürünler, adezyon molekülleri, makrofaj kaynaklı sitokinler ile diğer fagositik hücreler ve aktive kompleman sistemi yüksek miktarlarda bulunur. Birçok araştırmacı fagositler tarafından üretilen reaktif türlerin akciğer hasarında etkili olduğunu ileri sürmektedir. ARDS hastalarında makrofajlar DAMP ve PAMP yanıtı oluşturarak reaktif türlerin yapımını tetikler ve dokuya nötrofillerin çağrılmasına neden olur. Bu hastalığın patolojisinde mitokondri ve ksantin oksidaz aktivitelerinden kaynaklı reaktif türler de mevcuttur.<sup>59</sup> ARDS vakalarında oksidatif hasarın yarattığı hasar mevcut olmasına karşın, oksidatif strese yönelik çalışmalar bu hastalığın tedavisinde hayal kırıklığı yaratmıştır. ARDS hastalarının plazmasında hücresel  $O_2^{\bullet-}$  ve  $H_2O_2$  üretimini artıran TNF- $\alpha$  düzeyleri yüksek bulunmuştur.

### Kistik fibrozis

Beyaz ırkta yaygın görülen bir genetik hastalıktır. Yedinci kromozomda bulunan ve protein kodlayan bir gende meydana gelen anormallikler sonrası ortaya çıkar. Bu gende iki bine yakın mutasyon tespit edilmiştir. En çok görülen mutasyon, gendeki 3 bazın delesyonu sonucu proteinin 508. fenilalanin kalıntısında ortaya çıkar. Bu mutasyon sonucunda yanlış katlanmış proteinler oluşur, bu proteinler plazma membranındaki fonksiyonlarını yerine getirmeksizin endoplazmik retikulumda kalır ve endoplazmik retikulum stresine neden olurlar. Etkilenen protein olan iletkenlik

59 Kellner, M., Noonpalle, S., Lu, Q., Srivastava, A., Zemskov, E., & Black, S. M. (2017). ROS Signaling in the Pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 967, 105-137. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-63245-2\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-63245-2_8).

düzenleyici kistik fibrozis transmembran proteini (CFTR), ATP hidrolizi ile  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , tiyosiyanat gibi anyonların ve GSH moleküllerinin taşınmasından sorumludur. Kistik fibroziste bu proteindeki defektten dolayı elektrolitlerin ve suyun epitel dokular arasında taşınımında sorunlar vardır. Kistik fibrozis hastalarında plazma  $\beta$ -karoten düzeyleri de düşüktür. Karotenoidler vücut için önemli antioksidanlardır. Bu molekülün miktarının ölçülmesi ve oksidasyon derecesinin belirlenmesi önemli bir tanı aracıdır. Kistik fibrozisteki oksidatif stresin önlenmesinde antioksidan tedavi önerilmektedir.<sup>60</sup>

### Otoimmün hastalıklar

Akut inflamasyon cevabı tehlikeli patojenlerin vücuttan elimine edilmesinde yaşamsal öneme sahiptir. Normalde inflamasyon kendi kendini sınırlayan bir sistemdir, ancak anormal bir durumdan dolayı uzamış şiddetli inflamasyon cevapları dokulara hasar verir. Sürekli inflamasyon astım, kanser, Alzheimer hastalığı ve iskemi-reperfüzyona zemin hazırlar. Otoimmün hastalıklarda artmış fagosit ve lenfosit aktiviteleri vardır. Örneğin, Tip 1 diyabette lenfositlerin otoantikör üretmeleri insülin üreten hücrelerin ölmesine neden olur. Lenfositlerin ve nötrofillerin artmış aktiviteleri sonucunda pankreasta oksidatif stres meydana gelir. Reaktif oksijen türleri ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki uzunca bir süredir dikkat çekmektedir, ancak reaktif türlerin oluşumunun artması ve oksidatif stres doku hasarlarında etkileri olduğunu kanıtlamaz. Hatta reaktif türler zaman zaman inflamasyonu baskılayıcı etki yapar. Bu nedenle antioksidan tedavilerin yararları tartışmalıdır, bazı durumlarda zararlı etkileri olabilir.<sup>61</sup> Hayvan modellerine SOD takviyesi yapıldığında ve diğer antioksidanlar uygulandığında akut ve kronik inflamasyonda düşüş tespit edilmiştir.

- Romatoid artrit eklemlerde bulunan kronik bir inflamasyon durumudur. El ve ayakları simetrik tutan eklemlerde inflamasyon mevcuttur. Bu durum sadece küçük eklemlerle sınırlı kalmayıp inflamasyon daha büyük eklemlerde de gerçekleşebilir. Hastalıkta T ve B lenfositleri önemli rol oynar ve vücudun kendi yapılarına karşı antikör üreterek otoimmün cevabı tetikler. Romatoid artrit hastalarında IgG otoantikörleri yüksek düzeydedir. Ayrıca IgG reaktif türler

60 Galli, F., Battistoni, A., Gambari, R., Pompella, A., Bragonzi, A., Pilolli, F., Iuliano, L., Piroddi, M., Dececchi, M. C., & Cabrini, G. (2012). Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(5), 690-713. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.012>.

61 Maccarrone, M., & Brüne, B. (2009). Redox regulation in acute and chronic inflammation. *Cell Death & Differentiation*, 16(8), 1184-1186. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.65>.

tarafından hasara uğratılır ve saldırı hedefi oluşturabilecek yeni antijenler ortaya çıkar. Reaktif türler diğer hastalıklarda olduğu gibi romatoid artrit patolojisinde de hem iyi hem de kötü rollere sahip olabilir.<sup>62</sup> Reaktif türlerin proteinlere zarar vermeleri, yeni antijenler oluşturmaları ve inflamasyonu tetiklemeleri kötü etkilerine örnek olarak verilir. İyi yanları ise inflamasyonu baskılayıp hastalığın daha fazla ilerlemesini engellemek ve vücudun kendi yapılarına karşı olan otoimmün atakları azaltmaktır. Romatoid artrit tedavisinde siklooksijenaz inhibitörleri kullanılır. Ek olarak lenfosit poliferasyonunu kontrol eden metotreksat hastalığın tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Kortikosteroidler de inflamasyonu baskıladıkları için hastalığın tedavisinde tercih edilen ajanlar arasındadır. Reaktif türlerin toplanmasını ve etkisiz hale getirilmesini sağlayan diğer ilaçlar da hastalığın patogenezini durduru etki gösterirler.

- İnflamatuar bağırsak hastalığı (*Inflammatory bowel disease*, IBD), Crohn hastalığı ve ülseratif kolit doku hasarlanmalarında reaktif türler rol sahibidir.<sup>63</sup> Doku hasarı ve uzamış inflamasyon süreci, nötrofil, monosit ve lenfositlerin çağrılması ve aktivasyonunu, inflamazom oluşumunu, sitokinler, eikosanoitler, proteinazlar ve reaktif türlerin fazla miktarda üretimini içerir. Hastalığın patogenezinde epitel hücrelerde ve fagositlerde NF-kB aktivasyonu artmıştır. Deneysel modellerden ve hastalardan alınan örneklerle yapılan immunositokimyasal çalışmalar nitrotilozin moleküllerinin varlığını kanıtlamıştır. Ancak artmış NO• üretimi tam da kötü olarak algılanmamalıdır. Çünkü artmış NO• üretimi inflamasyon bölgesine fagosit çağrılmasını ve adezyon moleküllerinin sentezini azaltıcı etki yapmaktadır. GPx1 ve GPx2 defekti bulunan transgenik farelerle yapılan bir çalışmada, potansiyel inflamasyon ve kanserin doğal olarak ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. IBD hastalarında GSH düzeyleri düşük iken F2-IsoPG plazma düzeyleri yüksektir. Ülseratif kolitli bireylerde kanser riskinin yüksek olmasının reaktif türlerin DNA hasarına yol açmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.<sup>64</sup> IBD

62 Halliwell, B. (1995). Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Annals of Rheumatic Diseases*, 54(6), 505-510. <https://doi.org/10.1136/ard.54.6.505>.

63 Circu, M. L., & Aw, T. Y. (2011). Redox biology of the intestine. *Free Radical Research*, 45(11-12), 1245-1266.

64 Mangerich, A., Dedon, P. C., Fox, J. G., Tannenbaum, S. R., & Wogan, G. N. (2013). Chemistry meets biology in colitis-associated carcinogenesis. *Free Radical Research*, 47(11), 958-986. <https://doi.org/10.3109/10715.762.2013.83>

tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan sülfasalazinin aktif şekli, OH•, ONOOH ve HOCl gibi moleküllerin güçlü tutucularından olan 5-aminosalisilatır. Yapılan *in vivo* çalışmalar bu molekülün NF-kB yolağını inaktive ettiğini göstermiştir. Fakat metabolizması sonrasında oluşan oksidatif ürünlerin proteinlere saldırılarda bulunarak hasara neden olduğu da bilinmektedir.

- Çölyak hastalığı da ince bağırsakta meydana gelen otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalıkta diyetle alınan gluten gibi proteinlere karşı otoimmün ataklar gerçekleşir. İnflamasyon reaktif oksijen türlerinin artmasına, antioksidan düzeylerinin azalmasına ve idrarda 8-OH-dG artışına neden olur. Günümüzde bu hastalığa karşı farkındalık artmıştır. Birçok insanın sindirim sisteminin glutene duyarlı olduğu bir gerçektir. Yapılan hayvan deneyleri ve biyopsi sonuçları ile elde edilen bilgilerin toplumu gluten içermeyen ürün tüketimine yönelttiği dikkat çekmektedir.<sup>65</sup>
- Pankreasta meydana gelen inflamasyona bağlı bir hastalık olan pankreatit, yoğun ağrıların yanında pankreas dokusunun bozulmasına neden olur. Pankreatit iskemi, yoğun alkol tüketimi ve hemorajik şok gibi etkenlerden dolayı ortaya çıkar. Pankreatitin patogeneğinde sitokin üretimi ile NF-kB aktivitesi, adezyon molekülleri ve iNOS rol alır. Reaktif türler de tabloya önemli derecede katkıda bulunur.<sup>66</sup> Askorbat, selenyum, β-karoten, α-tokoferol ve metiyonin içeren antioksidan karışımın verilmesi ile kronik pankreatite sahip hastalarda ağrıda önemli derecede azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>67</sup>

---

2239.

- 65 Ferretti, G., Bacchetti, T., Masciangelo, S., & Saturni, L. (2012). Celiac disease, inflammation and oxidative damage: a nutrigenetic approach. *Nutrients*, 4(4), 243-257. <https://doi.org/10.3390/nu4040243>.
- 66 Shi, C., Andersson, R., Zhao, X., & Wang, X. (2005). Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction. *Pancreatology*, 5(4-5), 492-500. <https://doi.org/10.1159/000087063>.
- 67 Pezzilli, R. (2012). Antioxidants for intractable pain in chronic pancreatitis patients. Is the end of the story? *Journal of the Pancreas*, 13(4), 461-463. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/979>.