

ÖZGÜRLÜĞÜN BEDELİ Radikal Bir Bakış

Prof. Dr. Adil Denizli
ve
Handan Yavuz
Hacettepe Üni. Kimya Böl.
Biyokimya ABD

Yaşamdaki en iyi şey daima özgürlük olmayabilir. Serbest radikaller normal vücut işlemlerinin önemli birer parçaları olmalarına rağmen, birçoğu bizler için zararlıdır. Serbest radikallerin kanser sinir sistemi bozuklukları ve kalp-damar hastalıklarındaki rolleri henüz anlaşılmaya başlandı. Peki bunlar neler? Ve nasıl zarar veriyorlar.

Serbest radikaller ve antioksidantlar günümüzün sıcak ve bilimsel literatürde sıkça yer alan konularından birisi. Bugünlerde sıkça şu sloganlarla ve başlıklarla karşılaşırız; "vitamin E kapsülü kullanmak kalp krizlerini önüyor", "Alzheimer hastalığı ile serbest radikallerin bağlantısı saptandı", "serbest radikal oluşumunu önleyen yeni kıvrık giderici cilt kremi..." ve bunlara benzer bir sürü açıklama. Fakat konu birçok okuyucu için hala gizemli ve tıbbi olarak görülmektedir.

Serbest radikal nedir? Atom, bir çekirdekten ve etrafında genellikle çiftler halinde dönen elektronlardan oluşur. Serbest radikal bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren. başka bir deyişle partnersiz elektronlar içeren atom ya da moleküllere verilen addir. Çiftleşmemiş elektronlar, atomun ya da molekülün kimyasal reaktivitesini tamamen değiştirerek genellikle radikal olmayan formuna göre daha reaktif hale getirir. Ancak, radikallerin kimyasal reaktiviteleri de birbirlerine göre olağanüstü farklılıklar gösterir.

Serbest radikaller üst indis bir nokta ile belir-

tilir. Hidrojen radikali (H, hidrojen atomu ile aynıdır) bir proton ve bir elektron içerir (çiftleşmemiş). Bu en basit serbest radikaldır. Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle molekülden bir H uzaklaştırılması ile başlar, lipid peroksidasyonunda olduğu gibi.

Serbest radikaller insan vücudunda da yapılır. Etkileri antioksidant savunma sisteminin tersi yönündedir. Bazı antioksidantlar besinlerle alınırken bazılarını vücut kendisi üretir.

Oksijen ve evrim

Yaşayan organizmalar atmosferde çok az miktarda oksijen varken ortaya çıkmışlardır. O ortamda ancak, şimdi kolon, kangrenleşmiş yaralar, çürük besinler ve dental plağın iç tabakaları gibi sağlıklı koşullarda yaşayanlar gibi, oksijensiz solumun yapabilmeyen mikroorganizmalar yaşayabiliyorlardı. Şu anki atmosferik oksijen seviyesine (yüzde 21) maruz kalınca bu organizmaların gelişimleri durmuş ve genellikle ölmüşlerdir. Uzak geçmişte, atmosferin oksijen içeriği fotosentez yapabilen organizmaların evrimi ile yükselmiş ve birçok ilkel organizma ölmüştür. Günümüzde anaeroblar muhtemelen bu ilkel organizmaların artan oksijene karşı kendilerini oksijen girmeyen yerlere gizleyerek adapte olmuş torunlarıdır.

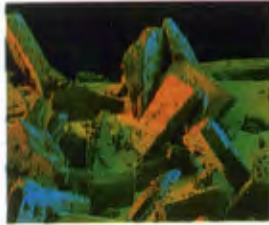
Diğer organizmalar kendilerini, toksik oksijene karşı antioksidant savunma sistemleri geliştirerek korumuşlardır. Bu, ilkinde göre daha verimli bir strateji olmuştur. Oksijeni tolere eden organizmalar, onu metabolik dönüşümlerde kullanabilmek için (oksidaz, oksijenaz ve hidroksilaz enzimleri örnek verilebilir) ve terminal elektron alıcı olarak oksijenle birlikte, mitokondrilerdeki gibi, elektron taşıma zincirini kullanarak etkin bir enerji üretimi için evrimleşmişlerdir. Mitokondri, hücrelerimizin gereksinim duyduğu adenozin trifosfatın (ATP) yüzde 80'inden fazlasını üretir. Bunu engelleyen öldürücü etkiler, örneğin siyanür gibi, bu organellerin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Vücudumuzun antioksidant savunma sistemi yüzde 21 oksijen için geliştirilmiştir, daha fazlası için değil. Tüm aerobik türler yüzde 21'in üzerinde oksijene maruz kaldıklarında zarar görürler. Örneğin, sadece altı saat boyunca saf oksijen soluyan bir yetişkinde göğüs ağrısı, öksürük ve boğaz ağrısı oluşur. Daha fazla süreyle maruz kalınması akciğerlerdeki alveollere zarar verir.

İnsanlarda oksijen toksisitesinin en belirgin örneklerinden birisi de retinal hasardır. Bu retrolental fibroplasia'nın görülme oranı 1940'ların başında prematüre doğan bebeklerde ani bir şekilde artmıştır. Bu durum sıklıkla körlüğe neden olmaktadır. 1954'e kadar bunun

prematüre çadırlarındaki yüksek oksijen konsantrasyonundan kaynaklandığı anlaşılmadı. Oksijen konsantrasyonunun daha dikkatli kontrolü ve yağda çözünmeyen antioksidant alfa tokoferol (vitamin E) verilmesi ile hastalığın ortaya çıkışı azalmıştır. Fakat prematüre bebeklerin yaşayabilmek için daha fazla oksijene gereksinimi olması hala problem oluşturmaktadır.

Oksijen toksisitesi ile ilgili ilk olarak yapılan açıklamalar, oksijenin doğrudan enzimleri inhibe ettiği, dolayısıyla metabolizmayı bozduğu yönündedir. Ancak, aëroblarda oksijenin doğrudan zarar verdiği çok az hedef tanımlanmıştır. 1954 yılında Gerschman adlı bir bilimadamı oksijenin zarar verici etkilerinin oksijen radikalinin oluşumu nedeniyle olduğu görüşünü ortaya atmıştır. Bu görüş, 1968'de serbest radikal substratın uzaklaştırılmasına spesifik süperoksit dismutaz enzimi-



Antioksidant etki ve Vitamin E geri dönüşümü, C vitamininin sayısız faydaları arasındadır.

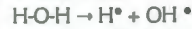


Vitamin E, kalp-damar hastalıklarına karşı korumada önemli bir anti oksidanttir.

rin (SOD) bulunmasıyla popüler olmuş ve süperoksit teorisine dönüşmüştür. En basit şekilde bu teori, oksijen toksisitesinin süperoksit radikalinin (O₂) aşırı üretimi ile oluştuğunu ve antioksidant savunmada SOD enzimlerin önemli rolü olduğunu belirtmektedir.

Serbest radikaller: İyi ve kötü

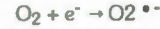
Gama ışınları gibi yüksek enerjili (kısaca dalgaboylu) radyasyona maruz kalınması hücre membranları ve DNA'ya zarar vererek hücre ölümüne neden olur. DNA hasarı daha sonra artan kanser oluşma riskini getirir. Radyasyon, su moleküllerindeki kovalent bağlardan birini kırarak oldukça reaktif hidroksil radikallerinin (OH) oluşumuna yol açar.



Hidroksil radikalleri genellikle "kötü"dür, hücre içerisinde proteinlere, lipidlere, DNA'ya saldırarak uzun yıllar boyunca sürecek hasara yol açabilen radikal zincir reaksiyonunu başlatır. İnsanların kullanabileceği ilk serbest radikal yakalayıcılar aşırı radyasyona maruz kalmış insanların tedavisi için radyasyon biyolojisi tarafından geliştirilmiştir. Her zaman doğal çevreden radyasyona maruz kalma durumu söz konusudur ve dolayısıyla her

zaman bir miktar hidroksil radikali vücutta oluşur.

Bazı radikaller kullanışlı da olabilir. Bir örnek, serbest radikal gaz nitrik oksit, NO. Hemen hemen her dokuda üretilir. Örneğin, kan damarlarının duvarlarında NO kan basıncının kontrolünü sağlar, beyindeki bazı hücrelerde NO hafızada rol alır. Nitrik oksit beyaz kan hücrelerinde de üretilir ve yabancı organizmaların öldürülmesine yardımcı rol oynar. Vücut ayrıca, oksijene tek bir elektron ekleyerek süperoksit radikali de üretir.



O₂'nin oluşmasının bir nedeni, insan vücudundaki bazı moleküllerin kimyasal olarak yavaş yavaş okside olarak O₂'ye dönüşmesidir. Bu şekilde kendiliğinden okside olan maddelere örnek olarak adrenalin, noradrenalin, dihidroksifenilalanin ve indirgenmiş artıklar ve-



Günde bir kadeh şarap antioksidant flavanoid içerdiğinden dolayı koruyucu etkiye sahiptir.



C ve E vitaminleri gibi, karotenoidlerde serbest radikal avcılarıdır.

nitroksit. Süperoksit radikalleri özellikle de üretilir, örneğin, beyaz kan hücreleri yabancı materyalle temas ettiğinde bu radikalleri üretir.

Hidroksil radikallerinin aksine süperoksit radikalleri ve nitrik oksit vücut için faydalıdır. Ancak miktarları kontrol altında tutulmalıdır. Eğer çok aşırı miktarda üretilirlerse, OH ve diğer tehlikeli türlerin oluşumuna yol açacaklarından tehlikeli olabilirler. Bu nedenle serbest radikalleri yakalayan ya da oluşan miktarları azaltan antioksidant bileşiklere ihtiyacımız vardır.

Antioksidant savunma
İnsan dokuların serbest radikallere karşı koruyucu enzimler içerirler. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, süperoksitlerin elimine edilmesine yardımcı olur. Son çalışmalarında, bazı amyotrofik lateral sklerozis (kasları kontrol eden sinirlerin çalışmaması ve paralizle sonuçlanan bir motor sinir hastalığı) hastalarının anormal derecede düşük SOD aktivitesiyle sonuçlanan kalıtsal bir bozukluğa sahip oldukları bulunmuştur. Ancak, birçok hastanın SOD aktiviteleri ise normaldir. Bu hastalar üzerinde serbest radikallerin zararları ve antioksidant

savunma mekanizması konusunda dünya çapında bir çalışma yürütülmektedir.

SOD enzimi, süperoksit hidrojen peroksite, H₂O₂ dönüştürerek zararsız hale getirir. Daha sonra hidrojen peroksit diğer enzimlerle, katalaz ve glutatyon peroksidaz, parçalanır. Glutatyon peroksidaz enzimi H₂O₂'yi bütün hücrelerde bulunan substratı glutatyonu (GSH) yükseltmek üzere kullanarak harcar.

Demir ve bakır iyonları, elektron transferine olanak veren yükseltgenme basamaklarına sahip olmaları nedeniyle (Fe²⁺, Fe³⁺, Cu²⁺, Cu⁺) serbest radikal reaksiyonlarında kuvvetli katalizörlerdir. Çok sayıda proteinin (hemoglobin, sitokromlar ve bazı enzimler gibi) aktivite gösterebilmesi için insan vücudunun bu metaller gereksinimi vardır, ancak serbest radikal hasarını önlemek için bunların alınma miktarı kontrol altında tutulmalıdır.

Demir ve bakır iyonları vücutta proteinlere takılı olarak dolaşırlar ve gereksinim duyulmayan miktardan da yine proteinlerle depo edilirler. Demir ve bakır iyonlarının proteinlere bağlı olarak tutulması, serbest radikal hasarını katalizlemelerini önler.

Besinlerden gelen antioksidantlar

Reaktif serbest radikaller hücre membranlarına saldırdıkları zaman, membranı yıkan, lipid peroksidasyonu adı verilen bir seri zincir reaksiyonu başlatırlar. Bu reaksiyonda hedef, hücre membranındaki doymamış (karbon-karbon çift bağlarına sahip yağ asitleri, PUFA) yağlardır.

1. PUFA + OH	→ PUFA (PUFA RADİKALI)
2. PUFA + O ₂	→ PUFAO ₂ (PUFA PERAKSİT RADİKALI)
3A. PUFAO ₂ + PUFA	→ PUFA + PUFAO ₂ H (LİPİD PEROKSİT)
3B. PUFA ₂ + EH	→ E + PUFAO ₂ H

Formül 3B'de görüldüğü gibi besinlerle alınan yağda çözünen vitamin E (alfa tokoferol, EH olarak gösterilmiştir), hücre membranlarında çözünerek zincir reaksiyonunu durdurur.

Zayıf reaktif alfa tokoferol radikali (E) besinlerden gelen suda çözünmeyen vitamin C (askorbik asit) ile tekrar vitamin E'ye dönüşür. Flavonoidler gibi çeşitli bitki fenolikleri de PUFAO₂ radikallerini vitamin E gibi yakalayarak etkisiz hale getirebilirler.

Besinlerle birlikte çok az miktarlarda selenyum elementinin de alınması gereklidir, çünkü, bu element olmaksızın glutatyon peroksidaz enzimi hidrojen peroksiti parçalayamaz. Avrupa ve Amerika'da selenyum yetersizliğine henüz rastlanmamıştır, ancak Çin'de özellikle kalbi etkileyen, kas güçsüzlüğüne sebep olduğu durum-

lar tanımlanmıştır.

Besinler, insan sağlığı için önemi yeni yeni saptanan çok sayıda diğer antioksidanlar da içerirler (Tablo 1). Örneğin, az miktarlarda kırmızı şarap antioksidant bileşeni nedeniyle önerilmektedir.

Serbest radikaller ve insan hastalıkları

İnsan vücudu sürekli olarak ve çoğunlukla faydalı amaçlar için serbest radikaller üretir. Antioksidanlar, bunların seviyesini kontrol eder ve hasara uğramış sistemleri onarır. Özellikle serbest radikal ya da diğer zararlılara karşı DNA'yı onaran enzimler çok önemlidir. Birçok hastalıkta, serbest radikal ve antioksidant dengesinin bozulması, oldukça ciddi hasara yol açar. Bunlara örnek olarak, rheumatoid artrit, Parkinson hastalığı ve kalp-damar hastalıkları verilebilir.

Bir kesik ya da bir iğne deliği enfekte olduğunda, nötrofiller bakterileri öldürmek üzere harekete geçerler. Bu bölge ateşlenir. Bakteri öldürülünce işlem durur ve iyileşme gerçekleşir. Rheumatoid artrit litihaplanmanın önlenemediği çok sayıda hastalıktan birisidir. Nedeni bilinmemektedir, ancak, hastanın eklemleri ortamda öldürülecek bakteri olmaksızın, serbest radikal ve diğer

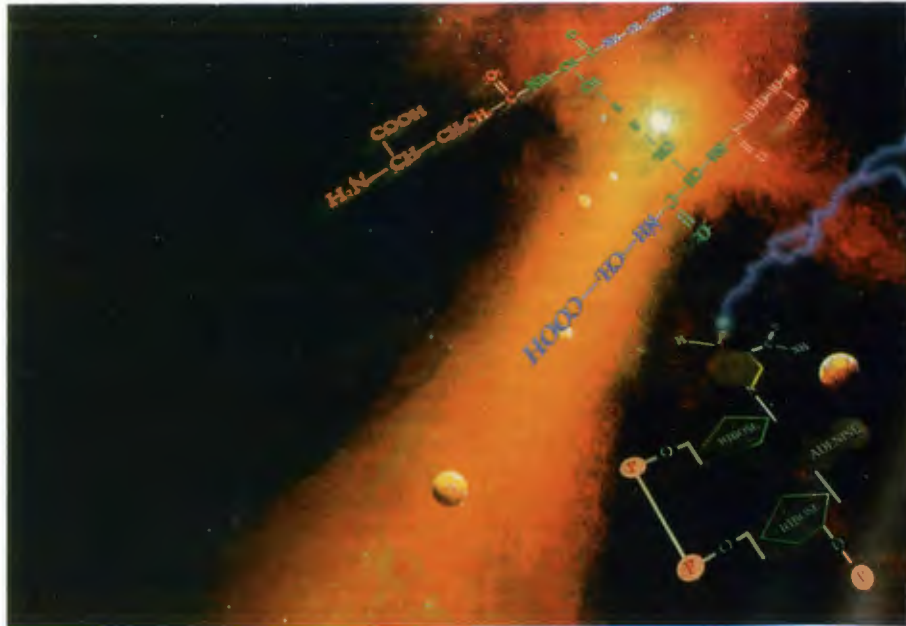
zehirli maddeleri üreterek bakterileri öldürmeye çalışan nötrofillerle doludur. Bu sürekli inflamasyon hali, eklem yıkımına ve deformasyonuna neden olur. Birçok bilimadamı hasarın eklemlerde aşırı serbest radikal üretimi sonucu olduğunu düşünmektedir. Kronik inflamasyon hastalıklarına diğer örnekler, ülseratif kolit, Crohn Hastalığı ve akut solunum güçlüğü sendromudur.

Parkinson hastalığı, genellikle 50'li yaşlardan sonra başlar. Beynin anahtar noktalarındaki hücrelerin ölümü (özellikle substantia nigradaki), normal hareketin kaydırma yol açar, başlangıçta rigidite ve ellerin sallanmasıyla karakterizedir. Araştırmalar, Parkinson hastalığında, beynin etkilenen bölgelerinde antioksidant savunma sistemindeki bazı değişikliklerle birlikte, DNA'da lipid ve proteinlerde artan bir serbest radikal hasar olduğunu göstermektedir. En belirgin olanı, H₂O₂'yi uzaklaştırmak üzere glutatyon peroksidaza gerekli olan substrat GSH seviyesindeki yüzde 40'luk azalmadır. Bunun nasıl oluştuğu, hastalığın ilk aşamalarında mı yoksa sonraki aşamalarında mı gerçekleştiği ve önlenmesi için yeni tedavi yöntemleri halen araştırılmaktadır.

Amerika ve Avrupa'da kalp krizleri ölümlerin ana

(GSSG) oluşumunu katalizler indirgenmiş glutatyon (GSH) çok sayıda metabolik fonksiyona sahip bir tripeptiddir (glutamik asit-sistein-glisin). Glutatyon redüktaz GSSG'nin GSH'ye geri dönüşümünü katalizler.

Antioksidant savunma mekanizmaları çeşitli substratlar (glutatyon ve vitamin E gibi) ve bir seri enzimler içerir. Glutatyon peroksidaz, iki GSH molekülünün disülfid köprüsü ile bağlandığı yükseltgenmiş glutatyonun



Tablo 1: BESİNSEL ANTIOKSİDANLAR

Tahıl, meyve, fındık ve sebzelerde zengin bir beslenme kalp-damar hastalıkları ve bazı kanser türlerine karşı koruyucu etkiye sahiptir. Bunların bazıları ya da tümü içerdikleri antioksidanta göre etki gösterirler.

VİTAMİN C: Çok sayıda metabolik işleve sahip suda çözünebilen bir vitamindir. Antioksidant etkisi faydalarından sadece birisidir. Solunum boşluğunu, yükseltgeyici hava kirleticilere (O₃, NO₂ gibi) karşı korumada önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Vitamin E'nin geri dönüşümünde de yardımcı olur.

VİTAMİN E: Yağda çözünür. İnsanlar için çok gerekli antioksidandır. Yetersiz alımı kalp-damar hastalıkları riskini artırır, ciddi eksikliği nörodejenerasyona yol açar.

Flavonoidler, diğer bitki fenolikleri, şarap fenolikleri: Birçok bitki fenolü (özellikle flavonoidler) in vivo lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Bitki fenoliklerinin absorpsiyonu ve biyokullanılabilirliği için daha çok veri gereklidir ancak şarap ve çay fenoliklerinin absorpsiyonu ve kan lipidlerini peroksidasyona karşı daha dirençli yaptığını gösteren veriler vardır.

Beta-karoten, diğer karotenoidler, benzer bitki pigmentleri: Bu pigmentlerin kanda yüksek miktarda bulunmasının özellikle sigara tiryakilerinde kanser ve kalp hastalığı riskinde azalmaya yol açtığı üzerine epidemiyolojik veriler artmaktadır. "Antioksidant besinler" olarak vitamin E ve C ile birlikte gruplandırılırlar.

nedenidir. Koroner arterler tıkağı ve kalbin çalışması durduğu zaman kriz gerçekleşir. Bu, iki şekilde oluşabilir. Birincisi atherosklerosisdir. Damarlarımızda biz yaşlandıkça tabakalar oluşur. Bu işlem, yüksek kan basıncı, yüksek miktarlarda yağ alımı, sigara ve yetersiz beslenme ile hızlanır. İkinci durumda, damann geri kalan kısmını tıkayan bir kan pıhtısı oluşur ve kalbe yaşaması için gerekli olan kanın akışını engeller. Pıhtı genellikle atherosklerosisin ileri aşamalarında lezyonun kopması ve kana salınması sonucu oluşur.

Bu lezyonlardaki bileşenler arasında lipidlere saldırıyan serbest radikal türleri de (lipid peroksidler) yer alır. Atherosklerosis, yaşamın ilk aşamalarında başlar ve bu ilk aşamalarda bile lezyonlardaki lipid peroksidleri teşhis edilebilir. Kan damarı duvarlarının hasar, örneğin yüksek kan basıncı ile bazı beyaz kan hücreleri türlerinin yapışmasına ve orta derecede bir inflamasyona yol açar. Kandaki yağlar, zarar görmüş alana girerler ve serbest radikallerce yükseltgenerek lezyonun büyümesine neden olurlar. Sigara dumanı içerdiği serbest radikaller nedeniyle atherosklerosisi daha da şiddetlendirir.

Farklı ülkeleri karşılaştıran bazı çalışmalar, kanlarında yüksek miktarda vitamin E bulunan toplumlarda (bol tahıl, fındık ve sebze tüketimi ile sağlanır) kalp hastalıklarından

ölümlerin diğerleriyle benzer kan yağ seviyeleri, kan basıncı ve sigara alışkanlıklarına rağmen daha az olduğunu göstermiştir. Fazladan vitamin E tableti alınmasının atherosklerosisin gelişmesine etkileri üzerine uzun dönemli araştırmalar yürütülmektedir; bazı çalışmalardan olumlu sonuçlar alınmıştır. Meyveler, sebzeler ve şarap, vitamin E ve C'ye ek olarak karotenoid ve flavonoidler gibi antioksidant etki gösteren birçok bileşik içerirler (Tablo 1).

Kalp hastalıklarını önlemek için daha az yağ, özellikle daha az doymuş yağ tüketilmelidir. Daha az yağ tüketimi ve doymamış yağların tercih edilmesi, kandaki toplam yağ seviyesini düşürür ve kanın pıhtılaşmasını azaltır. Ancak, doymamış yağlar doymuş olanlara göre serbest radikal ataklarına daha çok maruz kalırlar. Bu problem sadece vücut için değil, gıda üreticileri için de geçerlidir. Doymamış yağca zengin pişirme yağları ve margarinerler kolaylıkla peroksidlere yükseltgenerek, hoş olmayan bir tada ve kokuya neden olurlar ve potansiyel olarak da zehirlidirler. Antioksidanlar, hem vitamin E gibi doğal olanlar hem de bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve bütillenmiş hidroksetoluen (BHT) gibi sentetik olanlar, bu durumu önlemek için sıklıkla kullanılırlar. BHA ve BHT de vitamin E gibi PUFAO₂ radikal

lerini yakalayıp lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu durdururlar.

Tedavi ve önleme

Son birkaç yıldır, serbest radikaller sadece kimya ile ilgili bir konu olmaktan çıkıp biyoloji, tıp ve beslenme alanında merkezi bir yere oturmuştur. Özellikle rheumatoid artrit, iltihabi bağırsak hastalığı, nörotravma ve atherosklerosisin tedavisi için geliştirilen birçok ilaç serbest radikallere karşı yönlendirilmiştir.

Tedavi amaçlı kullanılan ilaçların bazıları serbest radikal yakalanmasına karşı faydalı olabilirler, olasılıklar arasında captopril, probucol, sulfasalazinin aminosalisilat metabolitleri, bazı Ca²⁺ blokörleri ve penisilamin sayılabilir.

Son olarak, meyve ve sebzelerin kalp-damar hastalıkları ve bazı kanser türlerine karşı koruma sağladığına dair deliller ortaya çıkarılmaktadır. Vitamin E ve C kadar çok sayıda diğer besin bileşenlerinin de antioksidant rolü vardır. Yakın gelecekte, besinlerle alınan karotenoidler ve benzeri bitki pigmentlerinin, flavonoidler ve diğer bitkisel fenolik bileşenler gibi koruyucu özelliklerinin açığa kavuşturulacağını bekleyebiliriz. Fakat şu anki deliller de beslenmemizin kaderimiz olabileceğini göstermeye yetecek kadar kuvvetlidir.

Kaynak: Odyssey ●