

OKSİJEN RADİKALLERİ VE SİNİR SİSTEMİ

Dr.M.Kâzım Onar*

Serbest radikaller eşleşmemiş elektron veya elektronlara sahip moleküllerdir. Kimyasal olarak çok aktif olup, yarı ömürleri kısadır. Aerobik organizmalarda serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijen (O_2)'dir. Moleküler O_2 'nin suya redüksiyonu sırasında ortaya çıkan O_2 radikalleri hücrelerin sitokrom komplekslerinde meydana gelirler. O_2 'nin redüksiyonuyla önce süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) radikali açığa çıkar. Bu radikalın dismutasyonu ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur¹. H_2O_2 , mitokondrilerde Fe^{++} gibi geçiş metallerinin katalizör etkisiyle hidroksil (OH^{\cdot}) radikaline dönüşür². Normal metabolizmanın yanısıra, hiperoksi, inflamasyon ve radyasyon serbest radikal oluşumunu hızlandırır³. Klinikte kullanılan bazı neoplastik ajanlar O_2 radikallerini açığa çıkarabilirler. Bu ilaçların kemoterapötik etkilerinin çoğu bu yolla olmaktadır⁴. O_2 radikalleri; proteinler, nükleik asitler, aminoasitler, lipidler ve karbonhidratlar gibi biyokimyasal bileşikleri etkileyebilirler. Özellikle, doymamış yağ asitlerinden zengin hücre zarı fosfolipidleri radikallerin zincirleme reaksiyonu ile parçalanır. Lipid peroksidasyonu denilen bu olay hücre hasarında önemli rol oynar⁵. Antioksidan enzimler hücreleri O_2 radikallerinin zararlı etkilerinden korurlar⁶. Süperoksit dismutaz (SOD) $O_2^{\cdot-}$ 'yi H_2O_2 'ye çevirir. SOD'un yapısında bakır ve çinko vardır. Bazı türlerde magnezyum içeren SOD da bulunur. Katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) diğer antioksidan enzimlerdir. Antioksidan enzimler hücre içinde yoğun olarak bulunurlar. Ekstrasellüler sıvılarda ise miktarları azdır.

Tokoferol, askorbik asit, B-karaten ve ürik asit hücre zarında lipofilik O_2 radikallerinin aktivitelerine engel olurlar. Bu maddelere serbest radikal temizleyicileri de denilir⁷.

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Doçenti.

Oksijen Radikalleri ve Hastalıklar

O₂ radikallerinin kardiovasküler hastalıklar, enflamasyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kanser ve bazı nörolojik hastalıkların oluşumunda rol oynadıkları düşünülmektedir⁶⁻¹⁰. Bazı akciğer hastalıklarının patogenezi de O₂ radikalleri suçlanmıştır. Alkol ve hepatotoksinlerin fare mikrozomlarında GPx aktivitesinde azalmaya ve lipid peroksidasyonuna neden oldukları gösterilmiştir¹¹. Prematürelde görülen retrolental fibroplazi ve erişkinlerdeki akut solunum sıkıntısı sendromlarında da O₂ radikalleri sorumlu tutulur⁸.

O₂ Radikalleri ve Sinir Sistemi Hastalıkları

Serebral İskemi

Santral sinir sistemi O₂ radikal etkilerine oldukça duyarlıdır. Buna neden, beyin dokusunun O₂ tüketiminin fazla olması ve doymamış lipidlerden zenginliğidir⁹. Serebral iskemide O₂ radikalleri ve ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, mitokondrial enzimler ve aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanabilir¹¹⁻¹⁴. Bu sistemlerden bazıları, normal şartlarda da az miktarda toksik O₂ türleri üretirler. Ancak, iskemide, enzim değişiklikleri ve reoksijenasyon önemli miktarlarda O₂ radikalleri oluşmasına yol açar.

Serebral iskemide serbest radikal oluşumu, deney hayvanlarında yapılan parsiyel iskemide ve reperfüzyon modellerinde araştırılmıştır. McCord¹², iskemide ve reperfüzyonda ksantin oksidaz enziminin O₂ radikal oluşmasında önemli rol oynadığını ileri sürmüştür. Bu görüşe göre, iskemide sırasında ksantindehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Ksantin oksidaz enzimi ise, ATP'nin redüksiyonuyla oluşan ksantin ile, reperfüzyonla dokuya ulaşan moleküller O₂'nin birleşmesini sağlar. Bu reaksiyon sonucu H₂O₂ oluşmaktadır. H₂O₂ iskemik dokuda açığa çıkan Fe⁺⁺ ile birleşerek OH⁻ radikalini meydana getirir. Betz¹⁵, ksantin oksidaz enziminin beyinde var olduğunu ve kapillerlerde yoğunlaştığını göstermiştir. Bu yerleşim, endotel hasarı ve onu izleyen kan-beyin bariyeri bozukluğunu açıklar. Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol'un serebral iskemide modellerinde infarkt hacmini ve beyin ödemi azalttığı bildirilmiştir¹⁶. Traystimon ve ark¹⁷, kedi global ve fokal serebral iskemide modellerinde O₂ radikal temizleyicisi SOD'un koruyucu etkisini göstermişlerdir. Her iki modelde de SOD postiskemik serebral kan akımını ve nörofizyolojik düzelmeyi arttırmıştır. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda tokoferolün yararlı etkileri bildirilmiştir^{18,19}. Hall ve ark²⁰,

yeni geliştirilen 21. aminosteroid yapısında bir lipid peroksidasyon inhibitörü olan U 74006F'yi gerbillere unilateral karotid oklüzyonu öncesi sonrası intraperitoneal vermişler ve hayvanların % 80'inde postiskemik nöronal hasarın azaldığını göstermişlerdir.

Serebrovasküler hastalıklarda, antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyon inhibitörleri ile yapılan tek bir klinik çalışma vardır. Bu çalışmada, subaraknoidal kanamalı hastalara verilen SOD'un vazospazm gelişimini kontrol grubuna kıyasla önemli derecede azalttığı saptanmıştır²¹. Antioksidan enzimleri ve lipid peroksidasyon inhibitörlerinin serebral infarkt tedavisinde kullanılmaları, "iskemik penumbra" bölgesinin korunmasını sağlayarak, infarkt hacminin genişlemesini ve dolayısıyla nörolojik defisitinin artmasını önleyebilir.

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığında substantia nigra'da nöron kaybına neden olan faktörler arasında serbest radikal aktivitesi sonucu lipid peroksidasyonunu uyarılması ve antioksidan enzimlerin eksikliği ileri sürülmüştür²². Nigrostriatal hasarda lipid peroksidasyonunun katkısı tartışılmaktadır. Bu konuda yayınlar çelişkilidir. Kılıç ve ark.²³, Parkinsonlu hastaların serumlarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttıklarını, eritrositlerde de GPx enzim aktivitesinin azaldığını bildirdiler. Poirier ve Barbeau²⁴ ile Smith ve ark.²⁵ ise, hastaların serum lipid peroksidasyon ürünlerinde ve antioksidan enzimlerinde bir değişiklik bulmadıklarını bildirdiler.

Striatumda dopamin konsantrasyonu beynin diğer bölgelerinde çok fazladır. Monoaminoksidaz (MAO) enziminin okside ettiği her dopamin molekülü için bir mol H₂O₂ açığa çıkar. Antioksidan enzimlerin zamanla yetersiz kalmasıyla, H₂O₂ fazlalığı ve diğer O₂ radikalleri nöronlara zarar verebilirler²⁶.

Son yıllarda 1-metil-2-fenil, 1,2,3,6-tetrahidropiridin'in (MPTP) primatlarda yaptığı selektif nigral lezyon sonucu ortaya çıkan Parkinsonizm tablosu, Parkinson hastalığının etyopatogenezinde ilerleme sağlanmıştır²⁷. MPTP, MAOB enzimi ile MPP⁺'ya dönüşerek toksik etkisini yapar. MPP⁺'nin mitokondri enerji metabolizmasını bozarak etki ettiği düşünülmektedir. MPP⁺'nin nörotoksik etkisi serbest radikal oluşumu ile açıklanabilir. Aerobik mitokondri preparatlarında, MPTP serbest radikal aktivitesi ile uyumlu elektronspinrezonans (ESR) sinyali meydana getirir²⁸. Bu sinyalin SOD ile önlenmesi, O₂ radikal etkisini düşündürür. MAOB inhibitörü deprenyl ESR sinyalini önlemiş, MAOA inhibi-

törü pergyline ise bir etki yapmamıştır²⁸.

Parkinsonlu hastaların mitokondrilerinde Mn-SOD aktivitesi artmış bulunmuştur²⁹. Bu bulgu, mitokondrilerin O₂ radikalleri etkisinde kaldığını düşündürür ve MPTP toksisitesi ile benzerlik gösterir. Antioksidan enzimler ve serbest radikal temizleyicilerinin Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmasıyla elde edilecek sonuçlar, hastalığın etyopatogenezinde oksijen serbest radikallerinin rollerini daha iyi belirleyecektir. A.B.D.'de halen devam eden DATATOP klinik çalışmasında, yeni ve tedavi görmemiş hastalara deprenyl ve tokoferol çift kör ve plasebo kontrollü verilmektedir³⁰. 5 yıl sürecek bu çalışmanın sonuçları serbest radikal temizleyicileri ve MAOB inhibitörlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Epilepsi

Deneysel epilepsi modellerinde epileptik foküste lipid peroksidasyonu saptanmış ve epilepsi patogenezinde nöronal membranlarda lipid peroksidasyon aktivitesinin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür³¹. Lipid peroksidasyon, organizmada O₂ radikallerinin arttığı durumlarda veya antioksidan mekanizmaların yetersizliğinden meydana geldiğine göre, özellikle idiopatik epilepsi patogenezinde nöronal antioksidanların yetersizliği söz konusu olabilir. Zn, Cu gibi elementlerin antioksidan enzimlerin yapı ve aktiviteleri yönünden gerekliliği ve epileptik hastalarda iz element düzeylerinde değişiklikler, bu görüşü destekler niteliktedir.

Antioksidan enzimler deney hayvanlarında konvulsif ajanlarla meydana getirilen epileptik nöbetleri önlemiştir³¹. O₂ radikal aktivitesi artışı sülfidril bağları içeren enzimlerin inhibisyonuna da neden olur³². GABA sentezinde rolü olan glutamik asit dehidrogenaz (GAD) bu enzimlerdendir. Azalmış GABA düzeyi epileptik deşarjlara neden olabilir.

İdiopatik epilepsili hastaların eritrositlerinde SOD aktivitesinin arttığı, serum Zn düzeyinin azaldığı, serum Cu düzeyinin ise arttığı bildirilmiştir³³. Serum Cu fazlalığı GAD enzimi inhibisyonuna neden olabilmektedir. Epilepsi tedavisinde antioksidan enzimlerle yapılan klinik çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Multipl Skleroz

Çeşitli epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalar, multipl skleroz (MS) patogenezinde merkez sinir sisteminde artmış serbest radikal üretimi ve azalmış antioksidan savunma mekaniz-

malarının önemli rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir³⁴⁻³⁸. Mekanizma muhtemelen myelin kılıfı ve oligodendroglia hücrelerinde lipid peroksidasyondur^{39,40}.

MS'lu hastaların serum ve beyin-omurilik sıvılarında (BOS) lipid peroksidasyonunda artma bildirilmiştir³⁷. Hastaların eritrosit SOD değerleri artmış, GPx değerleri ise normal bulunmuştur. MS'lu ikizlerin sağlıklı eşlerinde yapılan bir araştırmada, serum selenyum konsantrasyonları ve GPx aktivitesinde değişiklik saptanmıştır⁴¹.

MS'da oksijen serbest radikal aktivite artışının nedeni belirgin değildir. Makrofajların fagositoz işlemi sırasında açığa çıktıkları düşünülmektedir^{42,43}. MS modeli olarak kabul edilen deneysel allerjik ensefalomyelit meydana getirilen ratlarda, makrofajları uzaklaştıran silika tozunun verilmesiyle hastalığın gelişmesi engellenmiştir⁴⁴. Hartung⁴⁵, antioksidan enzimler SOD ve katalazın ratları deneysel allerjik ensefalomyelitden koruduğunu göstermiştir.

MS'lu hastaların BOS'larında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış saptanması, oligoklanal bandlar, IgG indeksleri gibi tanıya yardımcı olabilir. Antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyon inhibitörlerinin hastalığın profilaktik tedavisinde kullanılmaları ise nüksleri önleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Jouthorn P. Free radicals in medicine. Part I, *Mayo Clin Proc* 63: 381-390, 1988.
2. Halliwell B. Free radicals and metal ions in health and disease. *Proc Nutr Soc* 46: 13-26, 1987.
3. Kalyanaraman B, Perez-Reys E, Mason RP. Spin trapping and direct electron spin resonance investigations of the redox metabolism of quinone anticancer drugs. *Biochem Biophys Acta* 630, 119, 1980.
4. Freeman B, Crapo D. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 412-416, 1982.
5. Halliwell B. Oxygen radicals and metal ions: Potential antioxidant intervention strategies. *Ann Intern Med* 107: 526-545, 1987.

6. Abdullah M. Trace elements and free radicals in health and disease In. **Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease**, Ed. Alan R, Liss PP, 415-430, 1988.
7. Jouthorn P. Free radicals in medicine II, involvement in human disease. **Mayo Clin Proc** 63: 390-408, 1988.
8. Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen radicals and the nervous system **Trends Nerv Sys** 22-26, 1985.
9. Pryor WA: Free radical reactions and their importance in biochemical systems. **Fed Proc** 1862-1869, 1973.
10. Videla LA, Valenzuela A. alcohol ingestion, liver glutathione and lipid peroxidation: Metabolic interrelations and pathologic implications. **Life Science** 31: 2395-2407, 1982.
11. Kontos HA. Oxygen radicals in cerebrovascular injury. **Circ Res** 57: 508-516, 1985.
12. McCord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. **N Eng J Med** 312, 159-163, 1985.
13. Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, Jeliginon ML. The free radical pathology and microcirculation in the major central nervous system disorders. **Acta Physiol Scand** (Supp) 492, 91-119, 1980.
14. Flamm ES, Demopoulos HB, Jeligman ML, Poser RG, Poser RG, Ponsohoff J. Free radicals in cerebral ischemia. **Stroke** 9: 445-457, 1978.
15. Betz AL. Identification of hypoxanthine transport and xanthine oxidase activity in brain capillaries. **J Neurochem** 44: 574-579, 1985.
16. Matz D, Rayos G, Schielke G, Betz A. Allopurinol and Dimethylthiourea reduce brain infarction following middle cerebral artery occlusion in rats. **Stroke** 20, 488-494, 1989.
17. Snelling LK, Ackerman AD, Dean JM, North ML, Traystinson RJ. The effects of superoxide dismutase on neurological recovery. Following global cerebral ischemia (Abstract) **Anesthesiology** 67:A 153, 1987.
18. Yamamoto M, Shina T, Uozomi T, Sogibe T, Yamada K, Kowosoki T. A possible role of lipid peroxidation in cellular damage caused by cerebral ischemia and the protective effect of α tocopherol administration. **Stroke** 14: 977-982, 1983.

19. Yoshida S, Busto R, Witson BD, Jontiso M, Gunsberg MD. Post ischemic cerebral lipid peroxidation in vitro: Modification by dietary vitamin E. *J Neurochem* 44: 1593-1601, 1985.
20. Sakari S, Kowobara H, Ohta S. Biological defence mechanisms in the pathogenesis of prolonged vazospasm in the patients with ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 17: 196-202, 1986.
21. Dexter D, Carter C, Agid Y, Lees AT, Junner P, Marsden CD. Lipid peroxidation as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease. *Lancet* 2: 693-640, 1986.
22. Perry TL, Godin DV, Hansen S. Parkinson's disease a disorder due to nigral glutathione deficiency. *Neurosci Lett* 33: 305-310, 1982.
23. Kılıç A, Yalçın AS, Toga Y, Emir K. Erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation and antioxidant system in Parkinson's disease patients. *Marmara Med J* 1, 6-8, 1988.
24. Pairier J, Barbeau A. Erythrocyte antioxidant activity in human patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 75: 345-348, 1987.
25. Smith MT, Jandy MS, Demente D. Free radicals, lipid peroxidation and Parkinson's disease. *Lancet* 1: 38, 1987.
26. Langston WJ. Current theories on the cause of Parkinson's disease *J neurol neurosurg Psych* Supp. 13-17, 1989.
27. Ballard PA, Tetrad JW, Langston JM. Permanent human Parkinsonism due to 1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP) *Neurology* 35: 949-956, 1985.
28. Rossett ZC, Sotgiu A, Sharp D, Hada Jucons tantinou M, Neff MH. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP) and free radicals in vitro. *Biochem Pharmacol* 37: 4573-4574, 1988.
29. Jenner P. Clues to the mechanism underlying dopamine cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* Supp. 22-28, 1989.
30. Merz B. As neurologists test two new drugs. *JAMA* 258(7): 881-882, 1987.

31. Nikushkin EV, Broslovski VE, Zhanovski GN. Activation of lipid peroxidation in neural membranes is a pathogenetic mechanism of epileptic activity. **ZH Nevropotol Psichiatr IM**, SS.Korsokova 81 (61:810-865) 1981.
32. Yungler MC, Philip JF, Zarevres P, Setler PE. Novel inhibitors of gamma aminobutyric acid (GABA) uptake. Anticonvulsant actions in rats and mice. **J Pharmacol Exp Ther** 228(1): 109-115, 1984.
33. Yavuzer S, Güvener A, Özelçi G, Zoloğlu N, Alçıl IE, Bilgen İ, et al. İdiopatik epilepside iz elementler ve antioksidan mekanizmalar. **Türkiye Klinikleri Tıp Bil Arş Dergisi** 3, 1: 82-86, 1985.
34. Chan PH, Fishman RA, Schmidley JW, Chen ST. Release of polyunsaturated fatty acids from phospholipids and alterations of brain membrane integrity by oxygen derived free radicals. **J Neurosci Res** 12: 595-605, 1984.
35. Polidero G, Dillio C, Arduini G, Federici G. Superoxide dismutase, reduced glutathione and tiobarbituric acid-reactive products in erythrocytes of patients with multiple sclerosis. **Int J Biochem** 16: 505-509, 1984.
36. Shukla VKS, Jensen GE, Clausen J. Erythrocyte glutathione peroxidase deficiency in multiple sclerosis. **Acta Neurol Scand** 60: 265-271, 1977.
37. Hunter M.Is, Nlemadim BL, Davidson DLW. Lipid peroxidation antioxidant proteins in plasma and cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. **Neurochem Res** 10(12): 1645-1652, 1985.
38. Zochora B, Gromadzinska J, Sklodowsko M, Wasowicz W, Czernicki J, Maciejek Z. Selenium status, glutathione peroxidation activity and lipid peroxide. Concentration in blood of multiple sclerosis patients. **Acta Pharmacol Toxicol** 59 Supp. 7: 446-449, 1984.
39. Konot GW, Wuggus RC. Effect of reactive oxygen species on myelin proteins. **J Neurochem** 45: 1113-1118, 1985.
40. Chia LS, Thompson JE, Moscarella MA. Disorder in human myelin induced by superoxide radical: an invitro investigation. **Biochem Biophys Res Commun** 117: 141-146, 1983.

41. Korpela H, Kinnunen E, Juntunen J, Kumpulainen J, Koskenvuo M. Serum selenium concentration, glutathione peroxidase activity and lipid peroxides in a co-twin control study on multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 91: 79-84, 1989.
42. Bobier BM. Oxidants from phagocytes, agents of defence and destruction. *Blood* 64: 959-966, 1984.
43. Johnston RB, Godzik CA, Cohn ZA. Increased superoxide anion production by immunologically activated and chemically elicited macrophages. *J Exp Med* 148: 115-127, 1978.
44. Tonses FA, Brosnon CF. Protection against experimental allergic encephalomyelitis with silica quartz dust. *J Neuroimmunol* 3: 169-179, 1982.
45. Hartung HP, Schafer B, Hemingen K, Toyka K. Suppression of experimental autoimmune neuritis by the oxygen radical scavengers superoxide dismutase and catalase. *Ann Neurol* 23(5): 453-459, 1988.

