

# Fetal alkol sendromunda oksidatif stres ve antioksidan mekanizma

## Fetal alcohol syndrome-induced oxidative stress and antioxidant mechanism

İbrahim Söğüt,<sup>1</sup> Güngör Kanbak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye*

<sup>2</sup>*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*

### Öz

Alkol birçok organ ve dokuda (özellikle beyin ve karaciğer) doza ve kullanım süresine bağlı olarak hasar oluşturabilen bir toksindir. Doğum öncesi (prenatal) dönemde anne tarafından kullanılan alkol, fetal alkol sendromuna neden olabilmektedir. Fetal alkol sendromu ilk olarak 1970'li yılların başında, alkol kullanma alışkanlığını gebelikte de sürdüren anneden doğan bebeklerde görülen büyüme bozukluğu, yüz bölgesi anormallikleri ve mental gerilik olarak tanımlanmıştır. Gebeliğin ilk üç ayında kullanılan alkol fetus üzerinde düşüğe, organogenez döneminde organlarda hasara, gebeliğin ikinci üç aylık döneminde hücrelerdeki fetotoksik etkisiyle merkezi sinir sisteminde ağır hasara neden olabilmektedir. Bu derlemede doğum öncesi alkol kullanımı sonucu oluşan oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizması hakkında bilgiler sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Antioksidanlar; fetal alkol sendromu; oksidatif stres; gebelikte alkol kullanımı.

### ABSTRACT

Alcohol is a toxin that can generate damage on many organs and tissues (especially brain and liver) depending on the dose and duration of use. The alcohol consumed by the mother during the prenatal period may cause fetal alcohol syndrome. Fetal alcohol syndrome was first identified in the beginning of 1970s by observing developmental defects, facial abnormalities and mental retardation in the babies of mothers who continued their alcohol habit during pregnancy. Consumption of alcohol may cause miscarriage at the first trimester of pregnancy, damage the organs during organogenesis and starting with the secondary trimester, it may strike the central nervous system with the fetotoxic effect in the cells. In this review, we present information about prenatal alcohol consumption-induced oxidative stress and antioxidant defense mechanism.

**Keywords:** Antioxidants; fetal alcohol syndrome; oxidative stress; prenatal alcohol consumption.

Hamileliğin özellikle doğum öncesi (prenatal) döneminde akut ve kronik olarak kullanılan alkol, doza bağlı olarak hem anne hem de fetüste toksik etki gösterebilir.<sup>[1]</sup> Annenin fetal dönemde kullanmış olduğu alkol, fetal alkol spektrumlu hastalıklara, alkolle ilgili nöral hastalıklara ve fetal alkol sendromuna (FAS) neden olabilir.<sup>[2]</sup>

Fetal alkol sendromu ilk olarak uzun süre alkol kullanan anneden doğan bebeklerde görülen büyüme bozukluğu, yüz bölgesi anormallikleri ve mental gerilik olarak tanımlanmıştır.<sup>[3]</sup> Çocuk sahibi olabilecek yaşlarda olan kadınların alkol tüketimi ile ilgili Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da yapılan bir çalışmada, kadınların

yaklaşık %50'sinin alkol kullandığı ve bunların %45'ini hafif, %3'ünü ılımlı, %2'sini ağır içicilerin oluşturduğu tespit edilmiştir.<sup>[4]</sup> Hamilelik sırasında alkol tüketimi azalmasına rağmen alkol kullanan kadınların %60'ı ilk üç ay hamile olduklarının farkına varamayabilirler.<sup>[5]</sup> Dünya genelinde her doğan 1000 bebekten 1-2'sine FAS tanısı konulmaktadır. Fetal alkol sendromuna bağlı olarak oluşan rahatsızlıkların Amerika'da oranı %1'dir. Sadece Amerika'da alkol kullanımından kaynaklanan kaza ve sağlık sorunlarına her yıl 125 milyar dolar harcanmaktadır.<sup>[6]</sup> Ülkemizde böyle bir istatistiksel çalışma yapılmamıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, doğum öncesi

dönemde alkol kullanan kişilerin çocuklarında mikrosefali, anensefali, miyeloşizis ve spina bifida morfolojik olarak sıklıkla görülmüştür.<sup>[7]</sup>

Hamilelik sırasında alınan alkol plasentadan geçerek fetüse ulaşır. Fetüsün kan dolaşımı anneden daha yavaş olduğu için bebeğin kanındaki alkol konsantrasyonu annenin kan alkol konsantrasyonundan daha yüksektir.<sup>[8]</sup> Alkol, bebeğin gelişmekte olan doku ve organları için uygun olan besleyici ortamı azaltıp sinir hücrelerine zarar verebilir. Doğum sonrası bebeklerde oluşan fiziksel ve mental hasarların yanı sıra alkol kaynaklı nöral gelişimde de hastalıklar oluşmaktadır. Alkol toksisitesi birçok organda özellikle beyin ve karaciğerde gösterilmiştir. Alkole bağlı nöral hastalıkların meydana gelme sıklığı fetal alkol sendromundan daha çoktur.<sup>[9]</sup> Fetal alkol sendromunda ise en çok etkilenen beyindir. Bu sendrom, normal olmayan yüz hatları, büyümede yetersizlik ve merkezi sinir sisteminde (MSS) fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilmesinin yanı sıra öğrenme yetersizliği, hafıza düşüklüğü, dikkat eşiği, iletişim bozuklukları, hayal gücü zayıflığı, zeka geriliği, duyma azlığı, depresyon, şizofreni ve buna benzer hasar ve sağlık sorunlarına neden olmaktadır.<sup>[10]</sup> Alkole bağlı beyin kortikal anormallikleri birçok kategori içine alınabilir. Bunlardan bazıları nöron kayıpları, mitoz sonrası nöron gelişimindeki bozukluklar, dentritik daralma ve uzamalar, korteks bölgesindeki tabalaşmanın belirsizleşmesidir.<sup>[11,12]</sup>

Prenatal alkol toksisitesi; etanolün direkt etkisi sonucu serbest radikallerle olabildiği gibi, alkolün biyotransformasyonu sırasında üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) başta olmak üzere etanolün diğer metabolik ürünleriyle de olabilmektedir. Oksidan olarak davranan alkol; mitokondriyal solunum zinciri, ksantin oksidaz ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz yollarını içeren hücre içi ROS üretim yollarını uyarır. Bunun sonucunda, hücre içinde süperoksit ( $O_2^{\cdot}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil ( $\cdot OH$ ) radikallerinin üretiminde artış olur. Ayrıca, etanol maruziyeti hücre içi antioksidan kapasitesini düşürür. Hücre içindeki bu dengesizlik protein, lipid ve DNA'nın oksidasyonu ile sonuçlanır.<sup>[13]</sup>

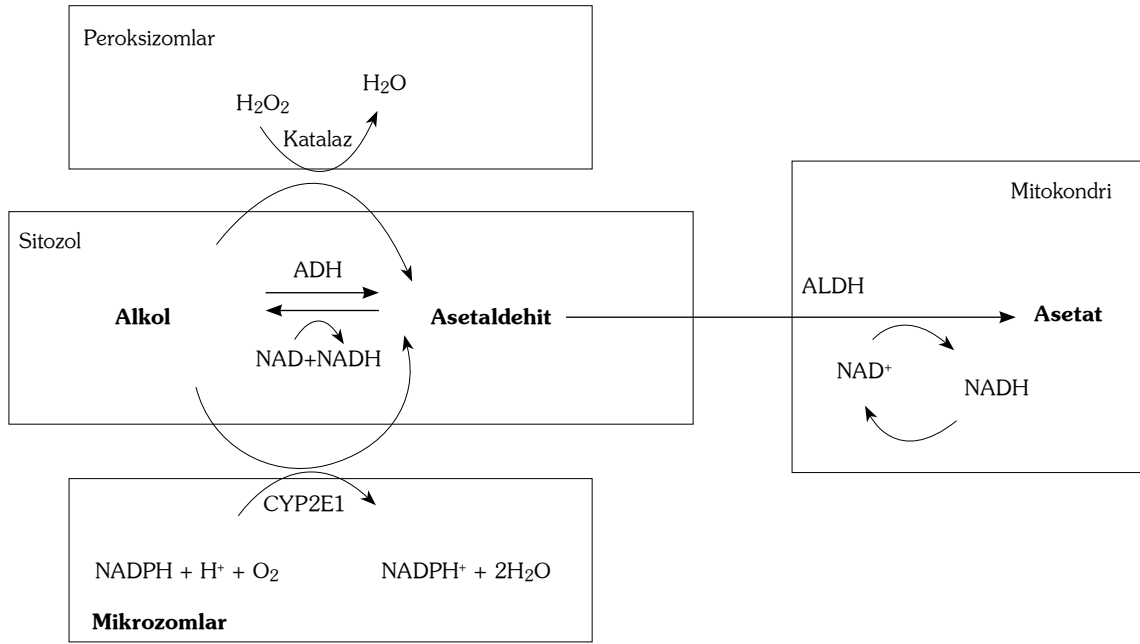
## SERBEST RADİKALLER

Etanolün direkt etkisinde oluşan serbest radikaller, oksijenle yaşayan organizmalarda hücre

içi metabolizma sırasında ve radyasyonlar (iyonize edici ve UV), ilaçlar, kanserojen bileşikler, kimyasal ajanlar, çevre kirliliği, sigara kullanımı, uyuşturucu maddeler ve alkol ile sürekli oluşturulurlar. Oksijen metabolizması  $\cdot OH$ ,  $O_2^{\cdot}$  ve radikal olmayan  $H_2O_2$ 'yi oluşturur.  $\cdot OH$  radikali oldukça reaktiftir ve DNA, proteinler, lipidler vb. biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek kimyasal modifikasyona neden olur.  $O_2^{\cdot}$  radikali ve  $H_2O_2$  biyolojik moleküllerin çoğuyla reaksiyona girmez. Demir (Fe) ve bakır (Cu) gibi geçiş metal iyonları  $O_2^{\cdot}$  ve  $H_2O_2$  arasındaki reaksiyonu katalize eder  $\cdot OH$  oluşturur.<sup>[14]</sup>

İyonize edici radyasyonlar ile hücre sel suyun etkileşimi serbest radikaller olan  $\cdot OH$ ,  $O_2^{\cdot}$ ,  $H_2O_2$ , hidratlanmış elektron ( $e_{aq}^-$ ) ve H atomu ( $H^{\cdot}$ ) oluşturur. Hidroksil radikali DNA'nın bileşenleri ile reaksiyona girer, heterosiklik DNA bazlarında ve şekerde çeşitli mekanizmalarla hasara neden olur.  $e_{aq}^-$  ve  $H^{\cdot}$ 'nin DNA bazlarının çift bağlarına eklenmesi de hasar oluşturur.<sup>[15]</sup> Canlılarda, DNA hasarı çeşitli mekanizmalarla tamir edilir. DNA'daki serbest radikal hasarı tamir edilmezse hücre sel bütünlükte ve çok sayıdaki hücre içi yolakta sorunlara ve genetik değişikliklere neden olur.<sup>[16]</sup> Sonuç olarak serbest radikaller lipidlerin ve nükleik asitlerin peroksidasyonuna ve enzim aktivitesinin değişmesine neden olur.<sup>[17]</sup>

Hamileliğin prenatal sürecinde kullanılan alkol hücre hasarı için hassasiyetinin artmasına ve oluşan serbest radikallerin beyin hücrelerini öldürmesine neden olur.<sup>[18]</sup> Alkol veya onun metabolik ürünleri nöronların gelişmesini ve farklılaşmasını düzenleyen mekanizmaları bozar.<sup>[19]</sup> Fetal alkol sendromu ile ilgili beyin hasarının gösterilmesinde deney hayvanlarında üçüncü üç aylık dönemi önerilmektedir.<sup>[20]</sup> Kısa süre bile olsa hamilelik sırasında alkol alınması beyin hücrelerinin yüksek oranda (total oksijenin %20'i) oksijen tüketmelerinden dolayı oksidatif fosforilasyon sırasında çok fazla serbest radikallerin oluşmasına ve beyin hücre içi redoks potansiyelinin bozulmasına neden olur. Bunun yanı sıra beyin doymamış yağ asitlerince zengin olup ROS için açık bir substrattır. Demir içeriğinin fazla olması birçok nörotransmitterin kendiliğinden oksijenle reaksiyona girmesine ve serbest radikallerin üretiminin artırılmasına neden olur.<sup>[21]</sup>



**Şekil 1.** Alkolün oksidasyonu. ADH: Alkol dehidrojenaz; NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid; NADH: İndirgenmiş (redükte) nikotinamid adenin dinükleotid; ALDH: Aldehit dehidrojenaz; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hidrojen peroksit

## ALKOLÜN OKSİDASYONU

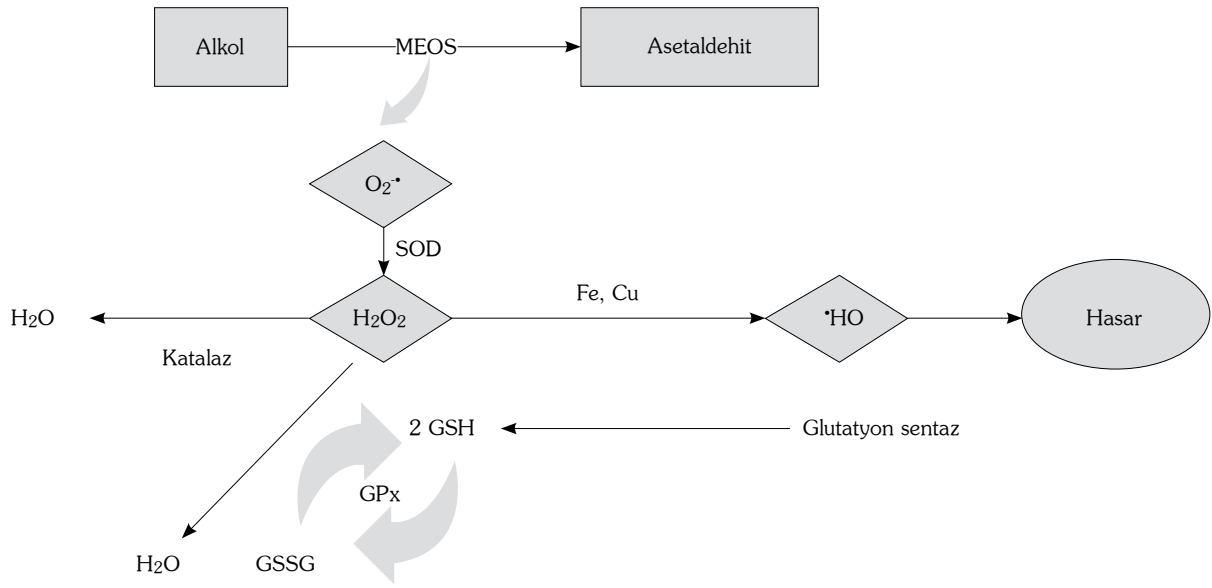
Alkolün biyotransformasyonunda üç önemli karaciğer enzimi rol oynamaktadır. İlk adımda alkol karaciğer sitoplazmasındaki alkol dehidrojenaz enzimi ile asetaldehite dönüşür.<sup>[22]</sup> Etanol aynı zamanda sitokrom P450E1 (CYP2E1) enzimi tarafından metabolize edilebilir.<sup>[23,24]</sup> CYP2E1 tarafından kataliz edilen reaksiyonlar sonucunda <sup>•</sup>HO radikalinde artış olur ki bu da lipid peroksidasyonu seviyesinde artışa neden olur.<sup>[25,26]</sup> Bunun yanı sıra peroksisomal membranlarda bulunan katalaz enzimi ise etanolden asetaldehit üretiminde önemli rol alır. Üretilen asetaldehit daha sonra alkol dehidrojenaz enzimi (ALDH) tarafından asetata okside olur.<sup>[27]</sup> Tüm reaksiyonlar solunum zincirindeki aktivite artışı ve buna bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 1).

Oksidatif stres hücre, doku ve organlarda oksidatif hasara neden olan antioksidan savunma seviyesi ve ROS üretimi arasındaki ciddi dengesizlik olarak tanımlanır.<sup>[28]</sup> Normal hücresel metabolizmanın yan ürünü olarak hücre içinde mitokondrilerde<sup>[29]</sup> ve sitoplazmada ksantin oksidaz ve indirgenmiş NADPH oksidaz (NOX) yoluyla da ROS üretilebilir.<sup>[30]</sup>

Biyomembranlar çoklu doymamış yağ asitleri içerdiği için yüksek düzeyde peroksidatif hasar oluşturabilme yeteneğindedirler. Lipit peroksidasyonu hücre zarının doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasarı sonucunda oluşan serbest radikaller ile ilgili zincir reaksiyonudur.<sup>[31]</sup> Hamilelik sırasında oksidatif strese bağlı embriyo fetotoksik etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat alkol alınımına bağlı olarak artan ROS, glutatyon seviyesinin azalmasına neden olduğu bilinmektedir.<sup>[32]</sup>

## ANTIOKSİDAN SAVUNMA MEKANİZMASI

Reaktif oksijen türlerine bağlı organizmadaki hücresel hasarı önlemek için çeşitli defans mekanizmaları gelişmiştir. Hücre içi antioksidanlar (bunlar ya ROS'un oluşmasını engeller ya da serbest radikalleri ve bunların öncüllerini temizlerler) enzimatik ve non-enzimatik olarak iki büyük gruba ayrılırlar. Hücre içi non-enzimatik antioksidanlar tiyol ve GSH'yi içerir.<sup>[33]</sup> Hücre içi enzimatik antioksidanlar: (i) SOD, O<sub>2</sub><sup>•-</sup>'yi inaktive eder, mitokondri içindeki manganer içeren SOD ve sitozoldeki bakır-çinko içeren SOD olmak üzere ikiye ayrılır.<sup>[34]</sup> (ii) Katalaz, demir içeren enzimdir, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i H<sub>2</sub>O'ya indirgeyerek detoksifiye



**Şekil 2.** Antioksidan mekanizma. MEOS: Mikrozomal etanol okside edici sistem; SOD: Süperoksit dismutaz; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen peroksit; GPx: Glutasyon peroksidaz; GSH: Glutasyon; GSSG: Glutasyon disülfid; •OH: Hidroksil radikali.

eder.<sup>[35]</sup> (iii) Glutasyon peroksidaz sistemi, glutasyon peroksidaz enzimlerini, glutasyon redüktazı (GR), kofaktör olarak redükte glutasyonu (GSH) ve redükte NADPH kullanılmasını kapsamaktadır. Glutasyon peroksidaz; hidrojen peroksiti ve diğer organik peroksitleri GSH kullanarak indirgemektedir, GSH de glutasyon disülfid formlarına (GSSG) okside olur. Glutasyon redüktaz ile NADPH kullanılarak GSH tekrar üretilir. Aynı zamanda GSH, amino asitleri gama-glutamil döngüsü ile hücre membranından taşır ve glutasyon S-transferaz enzimi, diğer reaktif molekülleri, kimyasallar ve belli ilaçların detoksifikasyonunda kofaktör olarak görev alır (Şekil 2).<sup>[36]</sup>

Fetal beyin, karaciğer ve plasentasında yapılan çalışmada sadece fetal beyin hücrelerinde SOD, GPx ve CAT salınımı azalmıştır.<sup>[37]</sup> Prenatal dönemde alkol sendromu oluşturulmuş sıçan yavrularının beyinlerinde yapılan çalışmada da SOD, GPx ve CAT enzim aktiviteleri azalmıştır.<sup>[2]</sup> *In vivo* ve *in vitro* oksijen toksisitesine karşı embriyonun korunmasında SOD önemli rol oynar. Hamileliğin erken döneminde progesteronun sentezi kadar blastositlerin yerleşme evresinde süperoksit radikalleri önemli rol oynar.<sup>[38]</sup>

Sonuç olarak, hamilelik sırasında anne tarafından alınan alkol, fetal alkol sendromuna ve alkol kaynaklı diğer hastalıklara neden olabilir. Alkolün direkt ve indirekt etkisi sonucunda serbest radikaller ve ROS üretiminde artış görülmektedir. Hücre

içi ve dışı antioksidanlar, ROS'den kaynaklanan hücrel hasarı önlemek için devreye girerek, antioksidanlar ile ROS üretimi arasında bozulan dengesizliği en aza indirmeye çalışırlar.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Abel EL, Hannigan JH. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:445-62.
2. Sogut I, Oglakci A, Kartkaya K, Ol KK, Sogut MS, Kanbak G, et al. Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome. *Exp Ther Med* 2015;9:1023-7.
3. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;302:999-1001.
4. Abel EL. Fetal alcohol abuse syndrome. New York: Plenum; 1998.
5. Floyd RL, Decouflé P, Hungerford DW. Alcohol use prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 1999;17:101-7.
6. Wattendorf DJ, Muenke M. Fetal alcohol spectrum disorders. *Am Fam Physician* 2005;72:279-82.

7. Deng J, Elberger AJ. Corpus callosum and visual cortex of mice with deletion of the NMDA-NR1 receptor. II. Attenuation of prenatal alcohol exposure effects. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;144:135-50.
8. Addolorato G, Gasbarrini A, Maccoccia S, Simoncini M, Baccarini P, Vagni G, et al. Prenatal exposure to ethanol in rats: effects on liver energy level and antioxidant status in mothers, fetuses, and newborns. *Alcohol* 1997;14:569-73.
9. Fleming M, Mihic SJ, Haris RA. Ethanol. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: Pregamon Press; 2001. p. 429-45.
10. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 1997;56:317-26.
11. Fakoya FA, Caxton-Martins EA. Neocortical neurodegeneration in young adult Wistar rats prenatally exposed to ethanol. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28:229-37.
12. Miller MW. Generation of neurons in the rat dentate gyrus and hippocampus: effects of prenatal and postnatal treatment with ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1500-9.
13. Brocardo PS, Gil-Mohapel J, Christie BR. The role of oxidative stress in fetal alcohol spectrum disorders. *Brain Res Rev* 2011;67:209-25.
14. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
15. Von Sonntag C. *Free-radical-induced DNA damage and its repair*. Hiedelberg: Springer; 2006.
16. Friedberg EC, Walker GC, Siede W, Wood RD, Schultz RA, Ellenberger T. *DNA repair and mutagenesis*. Washington: ASM Press; 2006.
17. Cohen-Kerem R, Koren G. Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity. I. Review of the experimental data and implications to humans. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:1-9.
18. Cartwright MM, Smith SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:378-86.
19. Michaelis EK, Michaelis ML. Molecular aspects of glutamate receptors and sodium-calcium exchange carriers in mammalian brain: implications for neuronal development and degeneration. *Neurochem Res* 1992;17:29-34.
20. Maier SE, Chen W-JA, West JR. The effects of timing and duration of alcohol exposure on development of the fetal brain. In: Abel EL, editor. *Fetal Alcohol Syndrome: From Mechanism to Prevention*. Florida: CRC Press; 1996. p. 27-50.
21. Naseer MI, Ullah N, Ullah I, Koh PO, Lee HY, Park MS, et al. Vitamin C protects against ethanol and PTZ-induced apoptotic neurodegeneration in prenatal rat hippocampal neurons. *Synapse* 2011;65:562-71.
22. R ih a NC, Koskinen M, Pikkarainen P. Developmental changes in alcohol-dehydrogenase activity in rat and guinea-pig liver. *Biochem J* 1967;103:623-6.
23. Hansson T, Tindberg N, Ingelman-Sundberg M, K ohler C. Regional distribution of ethanol-inducible cytochrome P450 IIE1 in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1990;34:451-63.
24. Zimatkin SM, Pronko SP, Vasiliou V, Gonzalez FJ, Deitrich RA. Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:1500-5.
25. Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate* 2001;79:180-6.
26. Mansouri A, Demeilliers C, Amsellem S, Pessayre D, Fromenty B. Acute ethanol administration oxidatively damages and depletes mitochondrial dna in mouse liver, brain, heart, and skeletal muscles: protective effects of antioxidants. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:737-43.
27. Hamby-Mason R, Chen JJ, Schenker S, Perez A, Henderson GI. Catalase mediates acetaldehyde formation from ethanol in fetal and neonatal rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1063-72.
28. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91:31-8.
29. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990;186:1-85.
30. Infanger DW, Sharma RV, Davisson RL. NADPH oxidases of the brain: distribution, regulation, and function. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:1583-96.
31. Nordmann R, Rib iere C, Rouach H. Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol* 1990;25:231-7.
32. Amini SA, Dunstan RH, Dunkley PR, Murdoch RN. Oxidative stress and the fetotoxicity of alcohol consumption during pregnancy. *Free Radic Biol Med* 1996;21:357-65.
33. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol* 2006;141:312-22.
34. Fridovich I. Superoxide anion radical (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997;272:18515-7.
35. Percy ME. Catalase: an old enzyme with a new role? *Can J Biochem Cell Biol* 1984;62:1006-14.
36. Salinas AE, Wong MG. Glutathione S-transferases--a review. *Curr Med Chem* 1999;6:279-309.
37. Drever N, Yin H, Kechichian T, Costantine M, Longo M, Saade GR, et al. The expression of antioxidant enzymes in a mouse model of fetal alcohol syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:358.
38. Laloraya M, Kumar GP, Laloraya MM. A possible role of superoxide anion radical in the process of blastocyst implantation in *Mus musculus*. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:762-70.