



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”
<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



Serbest Radikaller

Free Radicals

Hayrullah Karabulut¹, Mehmet Şükrü Gülay¹

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, 15030, BURDUR, TÜRKİYE

Abstract: A free radical is a molecule that has one or more unpaired electrons in the outermost shell. Free radicals are unstable because they have unpaired electrons and tended to become stable through reaction with other substances. They can be driven either from oxygen or nitrogen. Superoxide, hydroxyl, peroxy, lipid peroxy and alkoxy radicals are named as reactive oxygen species, whereas reactive nitrogen species are originated from nitric oxide and nitrogen dioxide. Free radicals are derived from endogenous and exogenous sources. The mitochondria is the most important place for production of endogenous free radicals. UV radiations and various chemical substances are the exogenous sources of free radicals. Increased amounts of free radicals in the body can lead harmful effects by causing the structural defects in lipids, proteins and nucleic acids. On the other hand, beneficial effects are also reported with low levels of free radicals.

Öz: Son yörüngesinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulduran atom veya moleküller serbest radikaller olarak adlandırılmaktadır. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulduklarından dolayı kararsız yapıdadır ve diğer maddelerle reaksiyona girerek kararlı duruma geçme eğilimindedirler. Serbest radikaller oksijen ve nitrogen kaynaklı olabilir. Bunlardan reaktif oksijen türleri arasında süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil ve alkoksil radikalleri sayılabilir. Reaktif nitrogen türlerini ise nitrik oksit ve nitrogen dioksit oluşturur. Serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilir. Endojen olarak en önemli üretim yeri mitokondridir. Eksojen kaynaklar ise UV ışınlar ve çeşitli kimyasal maddelerdir. Canlıda serbest radikallerin yoğunlukları arttığı durumlarda lipitler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde yapısal bozukluklara neden olarak zararlı etkilere yol açabilirken düşük düzeylerde bulunmaları halinde yararlı etkilerinden de söz etmek mümkündür.

Key words: Free radical, oxidant, reactive oxygen species.

Anahtar sözcükler: Oksidan, reaktif oksijen türleri, serbest radikal.

Yazışma Adresi: Arş. Gör. Hayrullah KARABULUT
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, 15030, BURDUR
E-posta: hayrullahkarabulut@hotmail.com
Tel: 0248 2132118

Geliş Tarihi: 12.04.2015

Kabul Tarihi: 31.03.2016

Kaynak göstermek için: Karabulut H, Gülay MŞ. 2016. Serbest radikaller. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 4(1): 50-59.

Giriş

Serbest radikaller ve hastalıklar arasındaki ilişkinin anlaşılmasıyla birlikte toplumun serbest radikallere karşı ilgisinde bir artış gözlenmiştir. Oksijen yaşamın devamı için vazgeçilmez bir elementtir. Oksijen, enerji üretimi için kullanıldığında, hem reaktif oksijen türlerinin hem de reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır ve serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımı sırasında mitokondri tarafından sürekli üretilmektedir. Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir (Shinde ve ark., 2012). Serbest radikaller mitokondrinin yanı sıra birçok endojen ve eksojen kaynaktan da üretilmektedir. Üretilen bu serbest radikallerin zararlarının yanında yararları da vardır.

Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğu zaman yararlı etkilerinden söz edilebilmektedir. Düşük yoğunluktaki serbest radikaller enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunma fonksiyonlarıyla birlikte intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı, tirozin amino asidini fosfatlama aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyallerin aktivasyonunda rol oynamaktadır.

Bu derlemede serbest radikal türleri ve bu türlerden en önemli serbest radikal olanlar, serbest radikallerin endojen ve eksojen kaynakları, zararlı ve yararlı etkileri kaleme alınmıştır. Ayrıca serbest radikal kaynaklarının neler olduğu ve vücutta hangi durumlarda seviyelerinin artış göstereceği ve bu artışın vücutta nasıl bir zararlı etkiye neden olacağını anlatmayı amaçlamaktadır.

1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır (Bast ve ark., 1991; Halliwell ve Gutteridge, 1985; Nawar, 1996). Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurduklarından dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını çiftler halinde (eşlenik) bulunduran atomlar veya moleküller ise kararlı bir yapıya sahip olduklarından, başka moleküller ile reaksiyonlara girme eğilimleri serbest radikaller kadar yüksek değildir. Bu yüzden kararlı yapıda bulunan, eşlenmemiş elektronu bulunmayan ve diğer maddeler ile radikallerden daha zayıf bir şekilde reaksiyona giren moleküller nonradikaller olarak tanımlanır (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve ark., 2007). Serbest radikaller oksijen (Tablo 1) ve nitrojen kaynaklı olabilir (Tablo 2). Oksijen kaynaklı olanlar

reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve ark., 2007).

Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil (OH^{\cdot}), peroksil (ROO^{\cdot}), lipid peroksil (LOO^{\cdot}), ve alkoksil (RO^{\cdot}) radikalleri sayılabilir. Reaktif nitrojen türlerini ise nitrik oksit (NO^{\cdot}) ve nitrojen dioksit (NO_2^{\cdot}) oluşturur. Reaktif oksijen türleri ve RNS diğer nonradikal reaktif türlere kolay bir şekilde dönüşebilir. Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen (1O_2), hipokloröz asit ($HOCl$), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipid peroksit ($LOOH$) ise serbest radikaller arasında gösterilmezler. Bu oksidan türleri patolojik ve fizyolojik durumlar altında canlılar tarafından üretilir ve canlı organizmada kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler (Fang ve ark., 2002; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Pham-Huy ve ark., 2008; Valko ve ark., 2007).

Tablo 1. Reaktif oksijen türleri (ROS)

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	OH^{\cdot}	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	ROO^{\cdot}	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	RO^{\cdot}	Singlet oksijen	1O_2
Hidroperoksil	HO_2^{\cdot}	Ozon	O_3
Lipid peroksil	LOO^{\cdot}		

Tablo 2. Reaktif nitrojen türleri (RNS)

Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	NO^{\cdot}	Nitrik asit	HNO_2
Nitrojen dioksit	NO_2^{\cdot}	Nitrosil katyonu	NO^+
		Nitroksil anyonu	NO^-
		Dinitrojen tetroksid	N_2O_4
		Dinitrojen trioksit	N_2O_3
		Peroksinitrit	$ONOO^{\cdot}$
		Peroksinitrik asit	$ONOOH$
		Nitronyum katyonu	NO_2^+
		Nitril klorid	NO_2Cl
Alkil peroksinitrit	$ROONO$		

1.1. Serbest radikal kaynakları

Organizmadaki serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir. Serbest radikaller hücrede ve çevrede sürekli olarak üretilir (Ali ve ark., 1996; Bagchi ve Puri, 1998; Cadenas, 1989; Nagendrappa, 2005; Pham-Huy ve ark., 2008; Sarma ve ark., 2010; Sen ve ark., 2010).

1.1.1. Endojen kaynaklar

- Mitokondride aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretirler.
- Yangı durumunda sitokinler serbest bırakılır ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlar.
- Serbest radikaller lipit peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli kaynaklardan oluşabilir.
- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından serbest radikaller üretilir.
- Otoksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçaklarından oluşabilir.
- Zihinsel stres veya vücut yorgunluğundan kaynaklanan stres toksik yan ürün olarak serbest radikal üretebilir. Ayrıca kortizol ve kateşolamin gibi hormonlar vücutta stres reaksiyonlarına yol açarlar. Aynı zamanda bu hormonların kendileri de serbest radikallere dönüşebilirler.
- İmmun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak ROS ve oksi- radikaller üretebilir.

1.1.2. Eksojen kaynaklar

- UV ışınlar, X-rays, gamma ışınları, mikrodalga ışınları,
- Pişirme sırasında organik maddelerin yakılması,
- Orman yangınları, volkanik faaliyetler,
- Asbest, benzen, karbonmonoksit, formaldehit, ozon ve toluen gibi hava kirleticiler,
- Temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,
- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler,
- Alkol ve sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,

eksojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunabilir.

1.2. Serbest radikallerin yararları

Düşük yoğunluklarda olduklarında ROS ve RNS'nin yararlı etkilerinden söz etmek mümkündür. Birçok hücrel yanıtı karşı normal fizyolojik bir fonksiyon olarak birçok hücrede O_2^- , H_2O_2 ve NO üretiminden söz edilebilir. Ayrıca bazı hücreler etkilerini ROS ve RNS salınım sistemini uyararak gösterirler. Reaktif oksijen türleri ve RNS'nin bazı yararlı faaliyetleri arasında fagositoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı savunma, sitotoksik lenfositler ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerini öldürme, sitokrom p450 tarafından ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, mitokondride ATP üretimi, hücre büyümesi ve düşük konsantrasyonda mitojenik yanıtlara neden olma sayılabilir. Ayrıca düşük yoğunluklarda bulduklarında ROS ve RNS'nin nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, intrasellüler depolardan Ca'un salınımı, tirozin amino asidinin fosfatlanma aktivasyonu, non-reseptör tirozin kinaz aktivasyonu, bazı sitokinler ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyaller üzerine önemli rolleri olduğundan bahsedilebilir. Bunların dışında ROS; prostaglandin ve tiroksin gibi moleküllerin biyosentezine katılıp bu işlemlerin gelişimini uyarır. Reaktif oksijen türleri hücrede çözünerek guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesinde ve gen transkripsiyonu gibi yaşamsal faaliyetlerde kullanılır. Endotel hücreleri tarafından kullanılan NO lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, anjiogenesis, trombozis ve damar düz kaslarının kan basıncını düzenlemesi için gereklidir. Bunlara ek olarak, nöronlar tarafından üretilen NO önemli bir transmitter maddedir ve nöral plastisite için kilit role sahiptir. Makrofajlar tarafından üretilen NO ise immun yanıt oluşturmak için önemli bir mediatördür. Süperoksit ve H_2O_2 ikinci haberciler gibi hareket edebilir. Fakat bu serbest radikallerin birikimi artıka zararlı etkileri ortaya çıkabilir (Devasagayam ve ark., 2004; Droge, 2002; Fang ve ark., 2002; Lander, 1997; Schreck ve Baeuerle, 1991; Valko ve ark. 2007).

1.3. Serbest radikallerin zararları

1.3.1. Lipitler

Hücre içi organellerin membranlarında bulunan lipitler, serbest radikal hasarına karşı son derece hassastır. Serbest radikaller, lipitler ile reaksiyona girdiğinde şekillenen lipit peroksidasyonu yüksek derecede zararlı etkilerine yol açabilir. Lipit peroksidasyonu, toksik yan ürünlerin çok miktarda üretilmesine yol açar ve üretilen bu yan ürünler ikinci haberciler gibi hareket eder ve üretildiği alandan uzak bir bölgede etkilerini gösterir. Lipit

peroksidasyonundan kaynaklanan hasar, hücrenin fonksiyonu için son derece zararlıdır (Devasagayam ve ark., 2003).

Lipit peroksidasyonu hücre membranının, akışkanlığını ve geçirgenliğini bozarak hücre membranına zarar verebilir. Lipitlerin peroksidasyonu bazı türlerin saldırısıyla başlatılır. Lipit peroksidasyonu bir metilen grubundan (CH₂) bir hidrojen (H) atomunun uzaklaştırılmasıyla birlikte karbon atomu (·CH) üzerinde eşlenmemiş bir elektron oluşmasıyla sonuçlanır. Böylece oluşan karbon radikali, moleküllerin yeniden düzenlenmesiyle konjuge dien'e sabitlenir. Konjuge dien ile sabitlenen karbon radikali daha sonra oksijen molekülü ile reaksiyona girerek lipit peroksil radikalini (LOO·) oluşturur. Bu radikaller daha fazla hidrojen atomlarının ayrılmasıyla diğer lipit molekülleri ile reaksiyona girebilir. Böylece lipit hidroperoksitler (LOOH) şekillenir ve aynı zamanda daha fazla lipit peroksitleri üretilir (Devasagayam ve ark., 2003; Devasagayam ve ark., 2004; Fang ve ark., 2002; Sarma ve ark., 2010; Valko ve ark. 2007).

1.3.2. Proteinler

Serbest radikaller proteinleri doğrudan etkilerken proteinlerin etkilenme derecesini amino asit içerikleri belirler. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller serbest radikaller ile daha yüksek reaktiviteye sahip olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitler içeren proteinler serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girer (Devasagayam ve ark., 2003). Serbest radikaller, yapısal proteinlerin fonksiyonunu ve enzim aktivitesini engelleyerek birçok proteinin hasarına neden olabilir. Reaktif oksijen türleri ve RNS'nin neden olduğu protein oksidasyonu neticesinde, protein hidroperoksitler gibi kararlı ve yüksek derecede reaktif ürünler meydana gelir. Bu ürünler ile geçiş metal iyonlarının etkileşimi sonucunda da radikaller oluşabilir. Bununla beraber oksitlenmiş proteinlerin birçoğu, fonksiyonel olarak doğada inaktiftir ve hızlı bir şekilde uzaklaştırılır. Fakat zaman ile kademeli olarak bir miktar birikebilir. Böylece çeşitli hastalıkların yanı sıra yaşlılık ile ilişkili hasarlara da sebep olur (Devasagayam ve ark., 2004; Sarma ve ark., 2010).

1.3.3. DNA

Reaktif oksijen türleri ve RNS, DNA ile etkileşime geçerek oksidatif hasara yol açar. DNA, OH· gibi serbest radikaller tarafından kolaylıkla hasara uğratılabilir. Bu serbest radikaller DNA ile reaksiyona girerek şeker parçasından hidrojen atomlarının kaybına veya ilavesine sebep olabilir. Özellikle, pirimidinin C4-C5 çift bağı hidroksil radikalinin saldırılarına karşı çok hassastır. Bu saldırılar sonucunda timin glikol, urasil glikol, üre

kalıntısı, 5-hidroksideoksiüridin, 5-hidroksideoksisitidin ve hidantoin gibi oksidatif pirimidin hasar ürünleri meydana gelir. Benzer şekilde pürinler, hidroksil radikal saldırılarına karşı hassastır. Bu saldırılar 8-hidroksi deoksiguanozin ve 8-hidroksi deoksiadenozin formamidopirimidin ürünlerinin oluşumuna yol açar. Serbest radikal saldırıları ayrıca poli sentetaz enziminin (ADP-riboz) aktivasyonuna neden olur. Bu enzimin aktivasyonu programlanmış hücre ölümüne ve DNA'nın parçalanmasına yol açar. Bu işlemler, elektron taşıma zincir fonksiyonlarını bozarak NAD^+ seviyelerini hücresel düzeyde tüketir (Devasagayam ve ark., 2004; Fang ve ark., 2002; Kuraoka ve ark., 2001; Sarma ve ark., 2010).

1.3.4. Karbonhidratlar

Hidroksil gibi serbest radikaller, karbonhidratlar ile reaksiyona girer ve karbon atomlarının birinden bir hidrojen atomu çıkararak karbon merkezli radikal üretirler. Bunlar hyaluronik asit gibi önemli moleküllerde zincir kırılmalarına yol açar (Devasagayam ve ark., 2004).

1.4. Reaktif oksijen türleri

Oksijen vücut için vazgeçilmez bir element olup hidrojen, karbon, nitrojen ve kükürt ile organik moleküllerin temel yapı taşlarını oluşturur (Pham-Huy ve ark., 2008). Bunun yanı sıra hücrelerde gerçekleşen metabolik reaksiyonlar için gerekli olan oksijenin %90'ı mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında kullanılır (Cankurtaran, 2005). Kullanılan bu oksijenin % 1-3'ü mitokondrilerde ROS'a dönüştürülür (Muller ve ark., 2004).

1.4.1- Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle $O_2^{\cdot-}$ oluşur (Miller ve ark., 1990). Serbest radikal olmasına rağmen yüksek derecede reaktif değildir. Süperoksit'in üretimi çoğunlukla hücrenin mitokondrisi içinde gerçekleşir (Cadenas ve Sies, 1998). Mitokondriyal elektron transfer sistemi memeli hücrelerinde ATP'nin ana kaynağıdır ve bundan dolayı hayatın devamı için gereklidir. Enerji dönüşümü sırasında az miktarda elektron kaçakları oksijenin $O_2^{\cdot-}$ serbest radikale dönüşümüne neden olur ve çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar (Kovacic ve ark., 2005; Valko ve ark., 2004). Normalde oksijenin suya dönüştürülmesi gerekirken, toplam elektronların % 1-3'ü $O_2^{\cdot-}$ oluşturmak üzere sızdığı submitokondriyal parçacıklar üzerindeki ölçümlerde gösterilmektedir. Süperoksit radikali, elektron transport sisteminde hem kompleks I hem de kompleks III'te üretilir ve anyonik forma dönüştüğünde

mitokondrinin iç membranından kolaylıkla geçer. Kompleks I'e bağlı $O_2^{\cdot-}$ özellikle matriksin içine bırakılır ve sağlam mitokondriden herhangi bir kaçak ortaya çıkamaz (Muller ve ark., 2004).

1.4.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

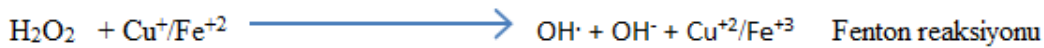
Hidrojen peroksit, bir serbest radikal olmamasına rağmen yine de çok önemlidir. Çünkü biyolojik membranlara nüfuz edebilir. Hidrojen peroksit, nötrofillerin fagozomlarında bulunan bir enzim olan miyeloperoksidaz tarafından hipokloröz asite (HOCl) dönüştürülür. Bu sırada geçiş metallere oksidasyonu yoluyla da OH^{\cdot} oluşmasına neden olarak ROS moleküllerinin üretilmesinde bir aracı olarak rol oynar. Hidrojen peroksidin bir diğer önemli fonksiyonu da hücre içi sinyal molekülü rolünü yerine getirmektir (Rhee, 1999; Sundaresan ve ark., 1995). Hidrojen peroksit, $O_2^{\cdot-}$ 'ye bir elektron ilavesiyle ya da O_2 'ye iki elektron eklenmesiyle de doğrudan meydana gelir (Flora, 2007).

Yukarıda adı geçen mekanizmalar tarafından üretilen hidrojen peroksit, katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksinler olarak adlandırılan antioksidan enzim sistemleri tarafından ortadan kaldırılır (Chae ve ark., 1999a-b; Mates ve ark., 1999).

1.4.3. Hidroksil radikali (OH^{\cdot})

Hidroksil radikali, biyomoleküller ile daha güçlü reaksiyona girmesinden dolayı biyolojik sistemlere diğer ROS'lardan daha fazla zarar verebilir. Şekil 1'de de gösterildiği gibi hidrojen peroksit, Fe^{+2} ve Cu^+ veya diğer geçiş elementleri (Zn, Mn, Cr, Co, Ni, Mo) varlığında indirgenerek OH^{\cdot} 'ye dönüştürülür. Bu reaksiyona "fenton reaksiyonu" denir. Süperoksit radikali fenton reaksiyonu ile bağlantı kurarak oluşan metal iyonlarının yeniden kullanılmasında önemli bir rol oynar. Bu iki reaksiyona "Haber-Weiss reaksiyonu" adı verilir. Geçiş metalleri böylelikle OH^{\cdot} oluşmasında önemli bir rol oynarlar (Betteridge, 2000; Halliwell, 1987; Halliwell, 1999; Lloyd ve ark., 1997).

Şekil 1. Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonu



Sonuç

Canlı metabolizmasında oksidasyonun oluşması son derece olağandır. Normal durumlar altında canlı vücudunda oksidanlar ile antioksidanlar denge halindedir. Bu durum oksidan maddelerin fazla oluşması ya da antioksidan maddelerin azalması sonucunda oksidan madde lehine kayar. Oksidan düzeyinin artması canlı için hayati önem arz eder. Çünkü oksidanların artışı kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, solunum ve boşaltım bozuklukları, kanser, diyabet, yaşlanma, spermde fonksiyon bozukluğu ve infertilite gibi birçok rahatsızlığa sebep olabilir. Oksidan maddelerin seviyesiyle doğrudan ilişkili olan bu hastalıkların önlenmesi için oksidan maddelerin antioksidanlar ile dengede olması sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Ali ATMM, Al-Swayeh OA, Al-Rashed RS, ve ark. 1996. Role of oxygen-derived free radicals on gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion. *Saudi J Gastroenterol.* 2(1), 19-28.
2. Bagchi K, Puri S. 1998. Free radicals and antioxidants in health and disease. *East Mediterr Health J.* 4(2), 350-360.
3. Bast A, Haenen G, Goelmen JA. 1991. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med.* 91(3 Suppl 3): 2-13.
4. Betteridge DJ. 2000. What is oxidative stress?. *Metabolism.* 49(2 Suppl 1): 3-8.
5. Cadenas E, Sies H. 1998. The lag phase. *Free radic res.* 28(6), 601-609.
6. Cadenas E. 1989. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu. Rev. Biochem.* 58, 79-110.
7. Cankurtaran M. 2005. Yaşlılık, yaşlanma mekizmaları, antiaging ve yaşam tarzı değişiklikleri. 7. Ulusal iç hastalıkları kongresi, kongre kitapçığı. 1-5.
8. Chae HZ, Kang SW, Rhee SG. 1999-a. Isoforms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in presence of thioredoxin. *Methods Enzymol.* 300, 219-226.
9. Chae HZ, Kim HJ, Kang SW, Rhee SG. 1999-b. Characterization of three isoforms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in the presence of thioredoxin. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 45(2-3), 101-112.
10. Devasagayam TPA, Bolor KK, Ramsarma T. 2003. Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). *Indian J. Biochem. Biophys.* 40(5), 300-308.
11. Devasagayam TPA, Tilak JC, Bolor KK, ve ark. 2004. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India.* 52, 794-804.
12. Droge W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 82(1), 47-95.
13. Fang YZ, Yang S, Wu G. 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 18(10), 872-879.
14. Flora SJ. 2007. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell. Mol. Biol.* 53(1), 1-2.
15. Halliwell B. 1987. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J.* 1(5), 358-364.
16. Halliwell B. 1999. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res.* 31(4), 261-272.
17. Halliwell B, Gutteridge JMC. 1985. The Importance of Free Radicals and Catalytic Metal Ions In Human Diseases. *Mol. Aspects Med.* 8(2), 89-193.

18. Halliwell B, Gutteridge JMC. 1999. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 10-121.
19. Kovacic P, Pozos RS, Somanathan R, ve ark. 2005. Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: Focus on electron transfer, free radicals, and structure-activity relationships. *Curr Med Chem.* 12(22), 2601-2623.
20. Kuraoka I, Robins P, Masutani C, ve ark. 2001. Oxygen free radical damage to DNA. Translesion synthesis by human DNA polymerase η and resistance to exonuclease action at cyclopurine deoxynucleoside residues. *J Biol Chem.* 276(52), 49283-49288
21. Lander HM. 1997. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.* 11(2), 118-124.
22. Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP. 1997. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radic Biol Med.* 22(5), 885-888.
23. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. 1999. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin. Biochem.* 32(8), 595-603.
24. Miller DM, Buettner GR, Aust SD. 1990. Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radic Biol Med.* 8(1), 95-108.
25. Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. 2004. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem.* 279(47), 49064-49073.
26. Nagendrappa CG. 2005. An appreciation of free radical chemistry - 3. free radicals in diseases and health. *Resonance.* 10, 65-74.
27. Nawar WW. 1996. Lipids. In "Food Chemistry". 3rd ed. O.R. Fennema (Ed). New York: Marcel Dekker, 225-319.
28. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. 2008. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 4(2), 89-96.
29. Rhee SG. 1999. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Exp Mol Med.* 31(2), 53-59.
30. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. 2010. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res.* 1(3), 185-192.
31. Schreck R, Baeuerle PA. 1991. A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends Cell Biol.* 1(2-3), 39-42.
32. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, ve ark. 2010. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Res.* 3(1), 91-100.
33. Shinde A, Ganu J, Naik P. 2012. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review. *J Dental Allied Sciences.* 1(2), 63-66.
34. Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, ve ark. 1995. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science.* 270, 296-299.
35. Valko M, Izakovic M, Mazur M, ve ark. 2004. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 266(1-2), 37-56.
36. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, ve ark. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39, 44-84.