

# Antioksidanlar

Hayrullah KARABULUT<sup>1</sup>, / Mehmet Şükrü GÜLAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, 15030, BURDUR

Geliş Tarihi: 18-04-2016 Kabul Tarihi: 22-04-2016

Makale Kodu: 5000185894

## ÖZET

Son yıllarda en fazla çalışılan konulardan olan serbest radikaller ve antioksidanlar gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Normal şartlar altında canlı metabolizması sağlıklı iken antioksidanlar ile serbest radikaller denge halindedir. Ancak bu denge serbest radikaller lehine değiştiği zaman, oksidatif stres kaynaklı hastalıklara yatkınlık gözlenmektedir. Özellikle çevre kirliliği, alkol ve sigara kullanımı, orman yangınları, X-rays ve UV ışınları gibi eksojen serbest radikal kaynaklarının artışı, insan vücudunda bulunan karbonhidratların, yağların, proteinlerin ve DNA'nın zarar görmesine yol açarak oksidasyona neden olabilmektedir. Serbest radikallerin artmasıyla, endojen antioksidanlar yetersiz kalabilmekte ve bu da eksojen antioksidanların alınmasını gerektirebilmektedir. Bu derlemede, endojen ve eksojen antioksidanlar sınıflandırılarak endojen antioksidanlar ve vitamin eksojen antioksidanlar hakkında genel bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *Endojen Antioksidanlar, Eksojen Antioksidanlar, Vitamin Antioksidanlar*

## ANTIOXIDANTS

### ABSTRACT

Free radicals and antioxidants are among the most studied topics in recent years. As a result, they are gaining more importance with each passing day. Under normal circumstances, antioxidant levels and production of free radicals are in normal balance. However, when this balance changes in favor of free radicals, susceptibility to oxidative stress-induced diseases can be observed. Particularly, the increase in exogenous sources of free radicals, such as environmental pollution, alcohol and tobacco use, forest fires, X-rays and UV radiation, can lead to oxidation causing damage of the carbohydrates, fats, proteins, and DNA in the human body. Due to the increase in free radicals, endogenous antioxidants may be inadequate. Therefore, consumption of exogenous antioxidants can be needed. In this review, after the classification of endogenous and exogenous antioxidants, it is intended to give general information about endogenous antioxidants and exogenous vitamin antioxidants.

**Keywords:** *Endogen Antioxidant, Exogen Antioxidant, Vitamin Antioxidant*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, TR 15030 Burdur TÜRKİYE



0248 213 2118



hkarabulut@mehmetakif.edu.tr

## GİRİŞ

İnsan vücudunun serbest radikaller tarafından oluşturulabilecek oksidatif stresi ortadan kaldırmak için en önemli silahı antioksidanlardır. Antioksidanlar serbest radikalleri temizleyebilen ve hücre hasarını engelleyebilen maddelerdir. İnsanda bulunan antioksidanlar ya vücut tarafından doğal olarak üretilirler ya da dışarıdan ilave olarak alınırlar. Hem endojen hem de eksojen antioksidanlar serbest radikal süpürücü olarak hareket ederler. Bundan dolayı savunma sisteminin etkisini artırarak hastalık riskini de azaltırlar (1).

Antioksidanlar, normal hücre metabolizmasının toksik yan ürünü olan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek koruyucu etki gösterirler (2).

## Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir (3). Antioksidanlar, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyon/

Tablo 1: Antioksidanların sınıflandırılması (6,7)

ENDOJEN ANTIOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	$\alpha$ -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	
$\alpha$ -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)	
$\beta$ -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddelerdir (4). Antioksidanların rolleri arasında serbest radikallerin fazlasını etkisizleştirmek, serbest radikallerin toksik etkilerine karşı hücreleri korumak ve hastalıkları önlemede katkı sağlamak sayılabilir (5).

#### **Antioksidanların Sınıflandırılması**

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir (Tablo 1; 6,7). Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikallerden vücudu korur ve serbest radikalleri etkisizleştirmek için kullanılırlar (7).

#### **Endojen Antioksidanlar**

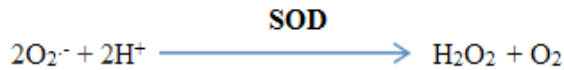
Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak iki alt grupta sınıflandırılabilir (2,5,6).

#### **Enzimatik Antioksidanlar**

Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx) ve Glutasyon redüktaz (GR) enzimatik savunma hattını oluşturan enzimsel antioksidanlardır (2,5,7,8).

#### **Süperoksit Dismutaz**

Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur (2,7). Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini ( $O_2^{\cdot-}$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) katalizleyen enzimatik bir antioksidandır. Hidrojen peroksit daha sonra, CAT ya da GPx ile ortamdan uzaklaştırılır (9).



İnsanlarda SOD'un üç formu bulunur. Bunlardan bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) sitozolde, manganez (Mn) içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) mitokondride ve ekstrasellüler

süperoksit dismutaz (EC SOD) hücre dışı sıvılarda bulunur (7,9).

Süperoksit dismutaz izoenzimlerinden sitozolik dimerik Cu/Zn SOD, 32 kDa molekül ağırlığına sahiptir ve iki eşit alt üniteden oluşur. Her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu içerir. Hücrelerde en bol bulunan SOD formudur (10,11).

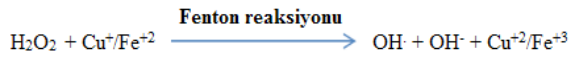
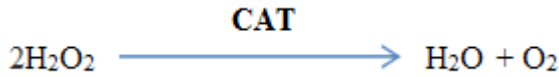
Bir diğer SOD izoenzimi olan Mn SOD, 80 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Mitokondriyal bir enzim olup dört eşit alt üniteye sahiptir. Aktif bölgesinde  $Mn^{+3}$  bulundurmaktadır. Farklılıklara rağmen Cu/Zn SOD ile aynı reaksiyonu katalizlemektedir (12-14).

Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD), 135,000 kDa moleküler ağırlığına sahiptir. Organizmalarda öncelikli olarak homotetramer formda bulunmasına rağmen, tetramer, dimer ya da multimer formlarda da bulunabilir. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz, her bir alt ünitesinde bir Cu ve bir Zn atomu içerir. Bakır ve çinko enzimatik aktivite için gereklidir. Ekstrasellüler süperoksit dismutazın öncelikli yeri ekstrasellüler matriks ve hücre yüzeyleridir. Bu bölgelerde plazmada bulunandan daha yüksek yoğunlukta bulunur. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz, fibroblast hücreleri, glia hücreleri ve endotel hücreleri tarafından salgılanmakta ve sentezlenmektedir. Akciğer dokusunda tip II epitel hücrelerinin ve solunum yolları ile kan damarlarını çevreleyen düz kas hücrelerinin yoğunluğuna bağlı olarak EC SOD sevipleri yüksektir. Ekstrasellüler düzeyde enzimatik olarak  $O_2^{\cdot-}$ 'leri etkisizleştirebilen tek antioksidan olması sebebiyle, EC SOD oksidan hasarı, yangı ve fibrozis gibi bir çok akciğer hastalıklarından korunmada çok önemli bir role sahiptir (15).

#### **Katalaz**

Katalaz, dört protein alt birimden meydana gelir. Her bir alt birim, bir hem grubu ve bir NADPH molekülü içerir (9,16).

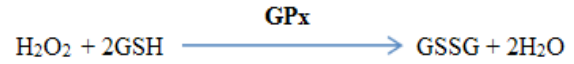
Birçok katalazda NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkıca bağlıdır (17). Katalaz, büyük ölçüde peroksizomlar gibi hücre içi organellerde ve daha az olarak mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunur. Hidrojen peroksitin, H<sub>2</sub>O ve O<sub>2</sub>'ye dönüşümünü katalize eder (18). Süperoksit radikali, SOD aracılığıyla H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dönüştürülür. Hidrojen peroksit bir radikal olmamasına ve biyolojik önemi olan moleküllerin çoğu ile reaksiyona girmemesine rağmen, Cu ve Fe iyonlarının katalizörlüğünde Fenton reaksiyonu ile en reaktif oksijen türü olan hidroksil radikali (OH) oluşumunda bir ön madde olarak rol oynamaktadır (19,20).



### Glutasyon Peroksidaz

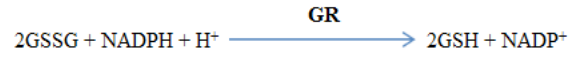
Glutasyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında bulunup H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri korur. Böylece H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den OH'nin oluşmasını engeller. Glutasyon peroksidaz, dört protein alt biriminden oluşur. Her bir alt birim bir selenyum atomu içerir (7). Glutasyon peroksidaz, elektron kaynağı olarak glutasyonu (GSH) kullanarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi ve organik hidroperoksitleri (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) metabolize eden bir enzimdir. Glutasyon peroksidaz enziminin iki ana tipi saptanmıştır. Bunlardan biri aktif bölgesinde selenyum içeren selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz (Se-GPx)'dir. Selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve organik hiperoksitlere karşı etkilidir. Selenyuma bağımlı olmayan glutasyon peroksidaz (GST) ise daha çok organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesinde faaliyet gösterir (21-25). Bu metabolize etme reaksiyonları sırasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiğinden dolayı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hidroperoksitler indirgenirken GSH okside olur (25). Okside glutasyon, glutasyon disülfittir (GSSG). Glutasyon redüktaz (GR) enzimi varlığında okside glutasyon redükte glutasyon haline geri indirgenir. Bu indirgenme reaksiyonu esnasında GR elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanır (7,25).

onları sırasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiğinden dolayı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hidroperoksitler indirgenirken GSH okside olur (25). Okside glutasyon, glutasyon disülfittir (GSSG). Glutasyon redüktaz (GR) enzimi varlığında okside glutasyon redükte glutasyon haline geri indirgenir. Bu indirgenme reaksiyonu esnasında GR elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanır (7,25).



### Glutasyon Redüktaz

Glutasyon redüktaz, flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren flavoprotein bir enzimdir. Glutasyon redüktaz, NADPH'nin bir elektronunu okside glutasyonun disülfid bağlarına aktararak yeniden GSH'ye dönüştürülür. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarını engellemek için gereklidir ve en önemli kaynağı heksoz monofosfat (pentoz fosfat) yoludur (2,26).



### Nonenzimatik Antioksidanlar

Enzimsel olmayan antioksidanlar arasında glutasyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α-lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin sayılabilir (2,5,7,8,27,28).

### Glutasyon

Glutasyon, hemen hemen bütün ökaryotik hücrelerde sentezlenir. Bundan dolayı yüksek yoğunluklarda bulunur. Glutasyon bir antioksidan olarak hareket eder ve ayrıca hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında, eikozonoidlerin sentezlenmesinde, hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, gen ekspresyonunda ve apoptozisde de antioksidan olarak faaliyet gösterir (29).

Glutatyonun yaklaşık olarak %85-90'ı sitoplazma da bulunur. Fakat bazen GSH sitoplazmada sentezlendikten sonra mitokondri, çekirdek, peroksizomlar ve endoplazmik retikulumda da bulunabilir (30,31).

Glutatyonun sentezlenmesi iki önemli aşamada olur. İlk olarak glutamin-sistein ligaz (GCL), glutamin ve sisteini bağlayarak  $\gamma$ -glutamilsisteini oluşturur. İkinci olarak glutatyon sentetaz (GSS),  $\gamma$ -glutamilsisteine glisinini bağlayarak GSH molekülünü meydana getirir. Glutamin-sistein ligaz, katalitik (GCLC) ve düzenleyici (GCLM) alt birimlerden oluşmaktadır. Glutamin-sistein ligazın katalitik alt birimi, katalitik aktivite için sistein ve glutaminin bağlanmasından sorumludur. Glutamin-sistein ligazın düzenleyici alt birimi ise GCLC'nin etkisini artırır (32,33).



Glutatyon, GPx'in katalitik etkisiyle lipid peroksitleri ve  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'yi detoksifiye eder ya da singlet oksijen ( $^1\text{O}_2$ ) ve  $\text{OH}\cdot$ 'yi temizler. Ayrıca GSH plazma membranından aminoasit transportunu sağlar, bazı önemli antioksidanları yeniden oluşturur. Vitamin E ve vitamin C GSH tarafından düzenlenir. Örneğin GSH direkt olarak vitamin E'nin tokoferol radikalini, dolaylı olarak da askorbatı semidehidroaskorbata indirgeyebilir (7).

### **Melatonin**

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin), temel olarak pineal bezden endojen olarak üretilir ve dolaşıma salgılanır. Ayrıca diğer birçok yerde de sentezlenir. Karanlık sırasında triptofandan sentezlenir (34).

Melatonin, serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltır. Bütün hücre içi bölümlerde makromolekülleri oksidatif hasardan korur. Melatonin, protein ve lipidlerin yanı sıra hem çekirdek DNA'sını hem de mitokondriyel DNA'yı korur. Melatonin, doğrudan bir serbest radikal süpürücüsü ve dolaylı bir antioksidan olarak her yerde faaliyet göstermesi sayesinde çok geniş çaplı bir koruma sağlar. Böylece melatonin hidroksil radikali, hidrojen peroksit, singlet oksijen, nitrik oksit, peroksinitrit anyonu ve peroksinitrik asit içeren reaktif türleri ve serbest radikallerin farklı formlarını temizler. Bunlara ek olarak, SOD, CAT, GPx ve GR içeren antioksidan enzimlerin bazılarını uyarır. Ayrıca deneysel olarak melatonin,  $\gamma$ -glutamilsistein sentetazın uyarılmasıyla hücre içi GSH seviyesini artırır. Ek olarak melatonin, lipooksijenaz ve nitrik oksit sentaz gibi prooksidatif enzimleri baskılar. Melatonin hücrel membranları sağlamlaştırır ve böylece oksidatif hasara karşı direnmede hücre membranına yardımcı olabilir. En son olarak melatonin elektron taşıma sisteminin etkinliğini artırarak serbest radikal üretilmesini ve elektron kaçaklarını azaltır (35).

### **Ürik Asit**

Bir atık ürün olarak da kabul edilen ürik asit, yüksek yoğunluklarda bulunduğu zaman kristalize olduğundan, böbrek taşları ve provoke gut artritisine sebep olabilir. Ürik asitin kanın toplam antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ürik asit, hidroksil, singlet oksijen, süperoksit, peroksinitrit anyonu, peroksinitrik asiti etkisizleştirir ve geçiş metallerini şelatlar. Lipid peroksidasyonu engelleyerek koruyucu olarak görev yapabilir. Ürik asit, güçlü bir serbest radikal süpürücü olmasının yanı sıra Fe ve Cu gibi metal iyonlarının şelatları olarak da hareket eder (36,37).

Ürik asit insanda pürin katabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Hipoksantinin ürik asite dönüştüğü son metabolik adım, ksantin oksidoredüktaz enzimi tarafından düzenlenir. Bu işlemin bir parçası olarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretilmektedir. Ksantin oksidoredüktazın en önemli kaynakları karaciğer ve ince bağırsaklar olmasına rağmen, endotel ve miyokard tarafından da yerel olarak ksantin oksidoredüktazın üretilmesine ait kanıtlar bulunmaktadır (38).

### **Bilirubin**

Bilirubin, esas olarak ömrünü dolduran eritrositlerin parçalanmasıyla eritrositlerin içerisinde bulunan hem proteinlerinin yıkımı sonucunda meydana gelir. Dolaşım esnasında karaciğer tarafından alınır, biyotransformasyona uğratarak safra veya idrarla atılır. Bilirubin aynı zamanda etkili bir antioksidandır ve peroksil radikallerini etkileyerek zincir kırıcı etki gösterir (39,40).

### **Albumin**

Albumin, 585 aminoasit içerir ve 66 kDa'luk bir molekül ağırlığına sahiptir. Bu protein yüksek derecede çözünür ve insan plazmasında 35-50 mg/ml arasında bulunur. Albumin birçok fizyolojik ve farmakolojik öneme sahiptir. Vücut içerisindeki farklı bölümler arasındaki sıvının dağılımında ve ozmotik basıncın düzenlenmesinde kilit bir proteindir. Genel olarak, albumin plazmadaki en önemli ve en etkili antioksidanlardan biridir.

Sağlıklı yetişkinlerde, albüminde bulunan sistein 34'ün yaklaşık %70-80'i serbest sülfidril grupları içerir. Geri kalanı sistein, homosistein ya da GSH gibi çeşitli bileşikler ile bir disülfid oluşturur. İndirgenmiş sistein 34 sayesinde albümin OH<sup>-</sup>'yi süpürebilir.

Hipokloröz asit, güçlü bir oksidan bileşiği oluşturur. Nötrofil ve monosit gibi aktif fagositler myeloperoksidaz enzimini salıver-

ir. Bu enzim hipokloröz asitin (HOCl) oluşmasını katalize eder. Albümin oluşan HOCl oksidanlarını süpürebilir, böylece HO-Cl'nin öncelikli biyolojik hedefindeki  $\alpha$ -antiproteazın değiştirilmesini engeller (41).

### **Koenzim Q10**

Koenzim Q10 (CoQ10, ubikinon, vitamin Q10, ubidekakinon, ubidekarenon), insan vücudunda doğal olarak sentezlenen vitamin benzeri benzokinon bileşiğidir. Aerobik solunum, aerobik metabolizma ya da hücre solunumu işlemlerinde enerji üretiminde hayati öneme sahiptir.

Koenzim Q10, ubikinonlar olarak bilinen bileşiklerin bir ailesidir. Bütün hayvanlarda ve insanlarda ubikinonlar sentezlenebildiklerinden dolayı vitamin olarak kabul edilmezler. İnsan hücreleri tirozinden koenzim Q10 sentezleyebilir. Koenzim Q10, lipitlerdeki çözünürlüğü yüksek olan, hemen hemen bütün hücre membranlarında bulunmasının yanı sıra lipoproteinlerde de bulunur. Ayrıca, mitokondri iç zarında bulunan, en az üç mitokondri enzimi (Kompleks I, II, III) için bir kofaktör olup oksidatif fosforilasyonda önemli bir rol oynar.

Koenzim Q10 bir antioksidan olarak, serbest radikalleri süpürür, lipit ve protein peroksidasyonunu baskılar. İndirgenmiş formu, ubikinol (CoQH<sub>2</sub>), bir lipofilik antioksidan olarak hareket eder ve elektron taşıma sisteminde elektron ve proton taşınmasına katılır. Ubikinol, oksidanları nötralize etmek için elektron verir ve çok güçlü bir antioksidan aktivitesi gösterir. Böylece koenzim Q10, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> gibi toksik ROS'lara karşı etkin bir koruma sağlar. Koenzim Q10, vitamin E'ye benzer oranlarda lipid peroksidasyonunu önler. Koenzim Q10,  $\alpha$ - tokoferol ile sinerjik olarak çalışır, aktif formlarını yeniden oluşturur ve vitamin C ile benzer bir mekanizmayla etkisini gösterir (42).

### ***α-Lipoik asit***

$\alpha$ -Lipoik asit (1,2-ditiolan-3-pentanoik asit) ve  $\alpha$ -lipoik asitin indirgenmiş formu dihidrolipoik asit (DHLA) güçlü antioksidanlardır.  $\alpha$ -Lipoik asit (LA), hidroksil, hipokloröz asit, peroksinitrit anyonu ve singlet oksijeni süpürür. Dihidrolipoik asit ayrıca süperoksit ve peroksil radikallerini de süpürür.  $\alpha$ -Lipoik asit ve dihidrolipoik asit tarafından süpürülen reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri tablo 2'de gösterilmektedir (43).

Tablo 2:  $\alpha$ -Lipoik asit ve Dihidrolipoik asitin reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri üzerindeki süpürücü etkileri (43)

Serbest radikal	$\alpha$ -Lipoik asit	DHLA
Süperoksit radikali	-	+
Hidroksil radikali	+	+
Hipokloröz asit	+	+
Hidrojen peroksit	+	+
Singlet oksijen	+	-
Nitrik oksit radikali	+	+
Peroksinitrit	+	+
Peroksil radikali	-	+

### ***Selenyum***

Selenyum, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici fonksiyona sahip temel bir elementtir. Selenyum aminoasit sentezi için kullanılır, selenosistein olarak adlandırılır ve selenoprotein fonksiyonu için çok önemlidir. İnsan vücudunda en azından 25 selenoprotein bulunur ve bunlar antioksidan enzimler (glutasyon peroksidaz), antioksidan proteinler (selenoprotein P ve W) ve diğer metabolik enzimlerin fonksiyonuna göre sınıflandırılır. Selenyum, GPx aktivitesini artırarak ROS oluşumunu baskılar (44).

### ***Seruloplazmin ve Transferrin***

Seruloplazmin ve transferrin beyin dâhil birçok dokuda sentezlenen önemli antioksidan proteinlerdir. Seruloplazmin kandaki

Cu'nun % 95'ini taşıyan bir  $\alpha_2$  serum glikoproteini iken, transferrin hücrelere  $Fe^{+3}$  taşınmasından sorumlu bir taşıyıcı proteindir.

Seruloplazmin, Cu'ya geri dönüşümlü olarak bağlanır ve Cu metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca, ferrokسيداز ve SOD gibi hareket eder ve eritrosit zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini aktif oksijen türlerinin zararlarından korur.

Transferrin, esas olarak serumda bulunmasına rağmen, diğer vücut sıvılarında da daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Transferrinin temel fonksiyonu hücrelere  $Fe^{+3}$  taşır ve aynı zamanda önemli bir büyüme faktörüdür. Ferröz iyon ( $Fe^{+2}$ ), fenton reaksiyonu tarafından  $H_2O_2$ 'nin çok fazla derecede toksik olan OH'ye dönüşümünü katalizleyerek oksidatif strese sebep olur. Transferrin, serbest ferröz iyon konsantrasyonu azaltarak bir antioksidan olarak hareket eder (45).

### ***Eksojen Antioksidanlar***

Eksojen kaynaklı antioksidanları, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırabiliriz.

### ***Vitamin Eksojen Antioksidanlar***

$\alpha$ -Tokoferol (Vitamin E),  $\beta$ -karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve folik asit (Vitamin B9) dışarıdan alınan vitamin kaynaklı antioksidanlardır (3,4,6).

### ***Vitamin E***

Vitamin E, yüksek antioksidan potansiyeli olan yağda çözünen bir vitamindir. Bu vitamin, sekiz stereozomeri olan asimetrik bir bileşiktir. Bu asimetrik formlar  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokoferol ve  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokotrienol olarak sınıflandırılmaktadır. İnsanlarda en biyoaktif formu  $\alpha$ -tokoferoldür.  $\alpha$ -tokoferol, serbest radikallerin hasarlarından hücre membranlarını korur.  $\alpha$ -tokoferolün antioksidan olarak

temel fonksiyonu lipid peroksidasyonuna karşı korumada bulunmaktır. Vitamin E; kolon, prostat ve göğüs kanserleri, bazı kardiyovasküler hastalıklar, iskemi, katarakt, artrit ve nörolojik bozukluklara karşı koruma özelliğine sahiptir (5).

Vitamin E serbest radikalleri sabit hale getirerek peroksidasyon zincirini kırar ve bu olgu  $^1O_2$ 'nin çoğunlukla OH'ye ya da  $O_2^{\cdot-}$ 'ye indirgenmesi ile gerçekleştirilir. Vitamin E, radikallerin yok edilmesi, zincirin kırılması, baskılama, bozulan yapıların onarılması ve endojen savunma sistemlerinin güçlendirilmesi gibi mekanizmaların tamamını kullanarak antioksidan görevini yerine getirdiğinden antioksidan kapasitesi çok geniş ve yüksektir. Vitamin E'nin hücre zarında gösterdiği antioksidan etkiyi, hücre içerisinde genelde GPx üzerine alır (46). Glutasyon peroksidaz ve  $\alpha$ -tokoferol birbirlerini tamamlayıcı bir antioksidan etki gösterirler.  $\alpha$ -Tokoferol peroksidlerin oluşumunu engellerken, GPx oluşmuş olan peroksidleri ortadan kaldırır (47).

### **Vitamin C**

Askorbik asit olarak da bilinen Vitamin C, suda çözünebilir bir vitamindir. Kollajen, karnitin ve nörotransmitter biyosentezi için gereklidir (48). Vitamin C süperoksit, hidroperoksil, singlet oksijen, ozon, peroksinitrit, nitrojen dioksit, ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerini kolaylıkla temizler ve dolayısıyla oksidatif hasara karşı etkin bir şekilde koruma sağlar. Vitamin C lipidlerde çözünen radikallerin temizlenmesi yoluyla üretilen  $\alpha$ -tokoferoksil radikallerinden  $\alpha$ -tokoferolu yeniden oluşturarak bir koantioksidan olarak hareket edebilir (49). Vitamin C, sayılan bu antioksidan görevlerinin yanı sıra,  $Fe^{+3}$ 'ü lipid peroksidasyonunu artıran  $Fe^{+2}$ 'ye dönüştürerek, oksidan bir davranış da göstermektedir (46).

### **$\beta$ -karoten**

$\beta$ -karoten, karotenoidlerin yağda çözünen bir üyesidir. Bunlar aktif A vitaminine dönüşebildikleri için provitamin olarak tanınırlar.  $\beta$ -karoten retinada retinole dönüşür ve karanlıkta görüş için gereklidir.  $\beta$ -karoten, güçlü bir antioksidan ve en iyi  $^1O_2$  temizleyicidir (5).

### **Folik Asit**

Folik asit (pteroilglutamik asit, vitamin B9 ya da vitamin M) suda çözünebilir bir vitamin B üyesidir. Folik asit, DNA sentezi ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi için gereklidir. Kadın ve erkeklerde normal fertilité için önemlidir. Ayrıca, gebelik ve çocukluk gibi büyüme periyotlarında ve hücre bölünmesi sırasında rol alır. Folik asit erkeklerde spermatogenez için de gereklidir (50). Folik asit ROS'u temizleyen çok güçlü bir antioksidandır (51).

Folik asit hem tek başına hem de diğer B vitaminleri ile birlikte plazma homosistein seviyesini düşürmede etkilidir. Buna ilaveten, vitamin C ve vitamin E gibi antioksidan vitaminler homosistein aracılı oksidatif vasküler hasarını engellemede yardımcı rol oynayabilir (52).

### **SONUÇ**

Canlı metabolizmasında sürekli olarak oksidasyon olayları meydana gelmekte, dışarıdan alınan reaktif oksijen maddeler de bu oksidasyon olaylarını hızlandırmaktadır. Serbest radikallerin canlı vücudunda artması sonucu meydana gelebilecek hücre hasarları, sağlık açısından önemli sorunlar oluşturma potansiyeline sahiptir. Çünkü serbest radikallerin artışı gastrointestinal hastalıklardan infertiliteye, kardiyovasküler hastalıklardan solunum ve boşaltım sisteminde bozukluklara kadar birçok rahatsızlığa karşı yatkınlığı artırabilir. Serbest radikal seviyeleri ile



doğrudan ilişkili olan bu hastalıkların önlenmesi için oksidan maddelerin antioksidanlar ile dengede olması sağlanmalıdır. Dengeli beslenme ve yeterli miktarda antioksidan alımı ile serbest radikallerin olumsuz etkilerinden kurtulmak mümkün olabilir. Dolayısı ile oksidan kaynaklı hastalıkların görülme riskini azaltmak ve daha kaliteli ve uzun yaşam için antioksidanlar önemli bir savunma mekanizması olarak tavsiye edilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. *J Dent Allied Sci.* 2012; 1(2): 63-66.
2. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2010; 3(1): 91-100.
3. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2009; 22: 5-13.
4. Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi.* 1999; 2(2): 134-142.
5. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 2008; 4(2): 89-96.
6. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal.* 2009; 2(2): 56-60.
7. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. *American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy.* Chapter 1: 1-37. 2011.
8. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 44-84.
9. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54(3): 176-186.
10. Mruk DD, Silvestrini B, Meng-Yun MO, Cheng CY. Antioxidant Superoxide Dismutase - a Review: Its Function, Regulation in the Testis, and Role in Male Fertility. *Contraception.* 2002; 65(4): 305-311.
11. Nordberg J, Arner SJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidant, And The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31(11): 1287-1312.
12. Fridovich I. Superoxide Radical and Superoxide Dismutase. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64: 97-112.
13. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 3rd ed. p.10-121. Oxford University Press, New York, USA; 1999.
14. Orbea A, Fahimi HD, Cajaraville MP. Immunolocalization of Four Antioxidant Enzymes in Digestive Glands of Molluscs and Crustaceans and Fish Liver. *Histochem Cell Biol.* 2000; 114(5): 393-404.
15. Gao F, Kinnula VL, Myllärniemi M, Oury TD. Extracellular Superoxide Dismutase in Pulmonary Fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10(2): 343-354.
16. Kirkman HN, Galiano S, Gaetani GF. The function of catalase-bound NADPH. *J Biol Chem.* 1987; 262(2): 660-666.
17. Zamocky M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 1999; 72(1): 19-66.

18. Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res.* 2009; 674(1-2): 137-147.
19. Cheung CCC, Zheng GJ, Li AMY, Richardson BJ, Lam PKS. Relationship Between Tissue Concentrations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Antioxidative Responses of Marine Mussels, *Perna viridis*. *Aquat Toxicol.* 2001; 52(3-4): 189-203.
20. Larson RA. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry.* 1988; 27(4): 969-978.
21. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van-Zanden J, Van Bladeren PJ. The Interplay of Glutathione Related Processes in Antioxidant Defense. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2001; 10(4): 141- 152.
22. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-Associated Oxidative Stress. *Clinical Techniques Equine Practice.* 2003; 2(3): 278-291.
23. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological Variability of Superoxide Dismutase, Glutathione peroxidase, and Catalase in Blood. *Clin Chem.* 1991; 37(11): 1932- 1937.
24. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Res.* 1999; 31(4): 261-272.
25. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuna-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res.* 1995; 18(1): 1-11.
26. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi.* 2004; 14: 52-60.
27. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002; 82(1): 47-95.
28. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44(4): 275-295.
29. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother.* 2003; 57(3-4): 145-155.
30. Green RM, Graham M, O'Donovan MR, Chipman JK, Hodges NJ. Subcellular compartmentalization of glutathione: correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity. *Mutagenesis.* 2006; 21(6): 383-390.
31. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Role of Glutathione, Glutathione Transferase, and Glutaredoxin in Regulation of Redox-Dependent Processes. Published in *Uspekhi Biologicheskoi Khimii.* 2014; 54: 299-348.
32. Lagman M, Ly J, Saing T, Kaur Singh M, Vera Tudela E, Morris D, et al. Investigating the Causes for Decreased Levels of Glutathione in Individuals with Type II Diabetes. *PLoS ONE.* 2015; 10(3): e0118436. doi:10.1371/journal.pone.0118436.
33. Pei S, Minhajuddin M, Callahan KP, Balys M, Ashton JM, Neering SJ, Lagadinou ED, Corbett C, Ye H, Liesveld JL, O'Dwyer KM, Li Z, Shi L, Greninger P, Settleman J, Benes C, Hagen FK, Munger J, Crooks PA, Becker MW, Jordan CT. Targeting Aberrant Glutathione Metabolism to Eradicate Human Acute Myelogenous Leukemia Cells. *The J Biol Chem.* 2013; 288(47): 33542-33558.
34. Hevia D, Mayo JC, Tan DX, Rodriguez-Garcia A, Sainz RM. Melatonin Enhances Photo-Oxidation of

- 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein by an Antioxidant Reaction That Renders N1-Acetyl-N2-Formyl-5-Methoxykynuramine (AFMK). *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e109257. doi:10.1371/journal.pone.0109257.
35. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Dun-Xian T, Burkhardt S. Free Radical-Mediated Molecular Damage. Mechanisms for the Protective Actions of Melatonin in the Central Nervous System. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 939(1) doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03627.x
36. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK. Review of Concepts and Controversies of Uric Acid as Antioxidant and Pro-Oxidant. *Archives Medical Review Journal*. 2015; 24(1): 19-40.
37. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *QJM*. 2002; 95(10): 691-693.
38. Ilesiu A, Campeanu A, Duceac D. Serum uric acid and cardiovascular disease. *Maedica J Clin Med*. 2010; 5(3): 186-192.
39. Gutteridge JMC. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin Chem*. 1995; 41(12): 1819-1828.
40. Burtis CA, Ashwood ER. Vitaminler. Aslan D. Eds. *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Palme Yayınları, Ankara; 2005.
41. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008; 582(13): 1783-1787.
42. Gürkan AS, Bozdağ-Dündar O. Coenzyme Q10. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara*. 2005; 34(2): 129-154.
43. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular Aspects of Lipoic Acid in the Prevention of Diabetes Complications. *Nutrition*. 2001; 17: 888-895.
44. Kim Y, Kim DC, Cho ES, Ko SO, Kwon WY, Suh GJ, Shin HK. Antioxidant and anti-inflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Inflamm*. 2014; 11(36) doi:10.1186/s12950-014-0036-1.
45. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. *Life Sci*. 2004; 75: 2539-2549.
46. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*. 1999; 9(1-2): 32-39.
47. Aydın A, Sayal A, Işimer A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Ayın Kitabı No:20*. GATA Basımevi, Ankara; 2001.
48. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr*. 2007; 137(10): 2171-2184.
49. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(6): 1086-1107.
50. Hussein HK, Elnaggar MH, Al-Zahrani NK. Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice. *Glo Adv Res J Environ Sci Toxicol*. 2012; 1(4): 66-71.
51. Ebaid H, Bashandy SAE, Alhazza IM, Rady A, El-Shehry S. Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats. *Nutr Metab*. 2013; 10(20) doi:10.1186/1743-7075-10-20.

52. Title LM,Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA. Effect of Folic Acid and Antioxidant Vitamins on Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2000; 36(3): 758-765.