

Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Hücrel Antioksidan Savunma

Recep ASLAN¹

Ramazan ŞEKEROĞLU²

Fahri BAYIROĞLU³

ÖZET

Bu makale, son yıllarda dikkatlerin üzerinde yoğunlaştığı radikaller ve antioksidanların neler olduğu, oluşumları, muhtemel etki mekanizmaları ve kaynaklarının tartışılmasını içermektedir. Ayrıca temel radikal reaksiyonları sonucu oluşan ürün tipleri tanımlanmaktadır. Aerobik canlılar oksijen metabolizması sırasında oksijen türevi serbest radikal üretimine karşılık bu radikallerin oluşturabileceği riskleri önlemeye yönelik enzimler ve kimyasallar taşırlar. Makale ayrıca yaygın radikal kaynakları ve antioksidan savunma sistemlerini de ele almaktadır.

Anahtar kelimeler: Lipid peroksidasyonu, Antioksidanlar, Hücre membranı

SUMMARY

Effect of Free Radical Species on Membrane Lipid Peroxidation and Cellular Antioxidant Defense

In this article free radicals and antioxidants which have become focus of attention with regard to their formation and mechanisms in recent years are discussed. Aerobic organisms generate oxygen derived free radicals during oxygen metabolism, and they carry antioxidant chemicals and enzymes which prevent or reduce the effect of these radicals. The more common sources of free radicals are described in the article and the methods used by cells to protect themselves from free radical damage, are described.

Key words: Lipid peroxidation, Antioxidants, Cell membrane

GİRİŞ

Yüksek konsantrasyondaki oksijenin hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar üzerinde patofizyolojik hatta letal etkili olabileceği uzun süredir düşünülmektedir. Ancak serbest oksijen radikallerinin insanlardaki bir çok patolojide etken olabileceğinin öne sürüldüğü çalışmalar yayınlanıncaya kadar konu, yüksek enerji fizikçileri ve radyasyon biyologlarının ilgi alanı olarak görülmüştür. Serbest radikallerin in vivo normal metabolizmaya ait bir komponent olabileceği ise pek düşünülmemiştir. Ancak bugün aerobik tüm canlılarda hücrel değişikliklere ve gen programlarında farklılaşmalara neden olabildiği tesbit edilen serbest radikallerin aynı zamanda yaşlanma ve hücrel destrüksiyonda önemli rol aldığı kabul edilmektedir (1, 2, 3). Artan oksijen tüketimine paralel olarak gelişen oksidatif stres, bir takım hücrel ve metabolik değişikliklere yol açmaktadır. Membranlar depolarize olmakta, kalsiyum kanalları açılıp, adozin miktarı ve litik enzimlerin aktivasyonu artmaktadır (4). Homeostazisi sağlanamayan hücrede üretimi artan serbest radikaller en çok, membrandaki doymamış yağ asitlerinde lipid peroksidasyonuna yol açmakta, bu da

hücre zarının permeabilite ve elektrik yük dengesine etki ederek hücreyi risk alanına sokmaktadır. Bu yolla serbest radikaller, başta membran fosfolipitleri olmak üzere, hücrel komponentlerin tümüne zarar verebilmektedir. Aerobik yaşam biçimi, solunumla devam eden metabolik işlevler esnasında yarı indirgenmiş reaktif oksijen türleri ve radikalleri üretmektedir. Bu nedenle radikaller, aerobik canlı organizmaların kaçınılmaz ürünleridir (5). Serbest radikaller içerisinde, canlıları oluşturan moleküllerin yapısına girmesi, besin maddelerinin yapısındaki ana element olması, oksidasyon reaksiyonları ve solunumda rol alması nedeniyle oksijen radikalleri oldukça önemlidir (5). Hücrelerde tam indirgenmemiş oksijen metabolizması ara ürünlerinin artması aerobik canlılar için toksik etkilidir (6, 7).

Enzimatik ve nonenzimatik yapılardan oluşan antioksidan savunma sistemi serbest radikal reaksiyonlarını kontrol ederek belirli düzeylerin üzerine çıkmasını engellemek üzere görev yapmaktadır. Organizma değişen koşullara karşı hücrel homeostazisi korumak durumundadır. Serbest radikaller ve lipit peroksidasyonuna karşı bu yolla

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van.

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van.

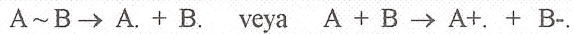
³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van.

antioksidan bir savunma sistemi oluşturularak hücre sel denge korunmaya çalışılmaktadır. Canlılar, oluşan bu toksik ürünlere karşı korunma mekanizmasına sahip olmakla beraber, bazı durumlarda bu korunma sistemi aşılabilir ve sistem yetersiz kalmaktadır (6).

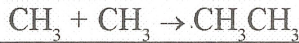
Serbest Radikal Nedir ?

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan, kısa ömürlü, reaktif atom veya moleküllerdir. Halojen atomlar, oksijen metabolizması ara ürünleri olan oksijen türleri, Cl veya Br gibi tek atomlu yapılar, Na, K gibi alkali metal atomları, bir orbitalinde tek elektron bulunduran NO, NO₂ gibi atom kombinasyonları radikaller olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak, Cu⁺², Fe⁺³, Mn⁺², Mo⁺⁵ gibi geçiş metalleri dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal kabul edilmezler. Radikaller elektrik yükü olarak; pozitif, negatif ya da nötr olabilirler. Serbest radikal olan atom ve moleküller, dış orbital elektron konfigürasyonlarının yanısıra, termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri göz önünde bulundurularak değerlendirilirler (5, 8, 9).

Serbest radikal oluşumunda en yaygın mekanizmalar homolitik bağ ayrılması ve bir elektronun bir molekülden diğerine transferidir (5, 7).



Bir serbest radikaldeki eşleşmemiş elektron, herhangi bir kimyasal bağ içinde bir başka elektronla spin paylaşmadığından radikaller, ekstra elektronları başka atomlara lokalize oluncaya ya da elektron alıncaya dek oldukça reaktifler (5).



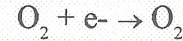
Atomlarda elektron dağılımı incelendiğinde elektronların kabuklarda olduğu görülür. Kabuklar alt kabuklardan, alt kabuklar da elektron içeren orbitallerden oluşur. Orbitallerde, herbiri diğerinin fizikokimyasal reaksiyonlara girmesini engelleyen, zıt spinlerde ($\uparrow\downarrow$) hareket eden elektron çiftleri vardır (10). Serbest radikallerin dış orbitalleri, genellikle eşleşmemiş elektron içerir. Bu tip atom ya da atom kombinasyonları, elektron konfigürasyonlarını pozitif yükü dengelemek eğiliminde olduklarından oldukça labildirler. (5, 6, 7, 10).

Aerobik organizmaların yaşamlarını sürdürmelerini için -organik moleküllerden enerji açığa çıkarmada- moleküler oksijeni kullanma mecburiyetinde olmaları, bu canlıları, doğal olarak oksijenin toksik metabolik ürünleri ile birlikte yaşamak durumunda bırakmıştır (11). Oksijen, canlı organizmaları oluşturan moleküllerin yapısına girmesi, besin kaynağı konumundaki maddelerde temel element olması ve aerobik canlılardaki oksidasyon reaksiyonları ve solunumda rol alması nedeniyle de önemlidir (11, 12). Oksijen atomu eşleşmemiş iki elektron taşıdığından, bazı literatürlerde "diradikal" veya "dioksijen" şeklinde ifade edilmektedir (5). Serbest

radikal reaksiyonlarında oksijenin moleküler formu başta olmak üzere, süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve geçiş metali iyonları anahtar konumunda olan yapılardır (5, 6, 8).

Tam olarak indirgenmiş metabolik reaksiyonlarda son ürün olarak suya dönüşen oksijen, redüksiyonun ara basamaklarında metabolit olarak reaktif oksijen türlerini açığa çıkarır (13, 14). O₂ molekülünün dış yörüngesindeki elektronların paralel spinlerde olması ($\uparrow\uparrow$), O₂ molekülünün iki elektronu birden almasını engeller. Oksijenin, kimyasal bağ oluşturabilmesi için, elektronlarının zıt spinlerde olması gerekir. Ancak spin değişimi uzun süre ve oldukça yoğun enerji gerektirdiğinden, nadir görülmekte, bu nedenle oksijen molekülü çift yerine tek elektron almayı benimsemektedir (5).

Oksijen atomunun bir elektron alarak indirgenmesi ile süperoksit radikali (O₂⁻) açığa çıkar (11-14). Süperoksit, aerobik canlıların hemen tümünde, oksijenin taşınması sırasında hemoglobinden, solunum zincirinde NADPH'a bağlı dehidrogenazdan ve elektron sızması şeklinde mitokondri elektron transport zincirinde rutin olarak oluşmaktadır (5, 15).



Süperoksit anyonu, Cu⁺² gibi geçiş metalleri, metal kompleksleri ve serbest radikallerle hızlı bir reaksiyon verir. Süperoksit, hızlı bir şekilde (3.8 x 10⁵ M/s) hidrojen peroksit ve oksijene dönüşür. Süperoksit, H₂O₂ kaynağı olması, geçiş metali iyonlarını indirgemesi ve endotel gevşetici olarak bilinen NO ile peroksinitriti veren reaksiyonda yer alması gibi nedenlerle fizyolojik açıdan önemlidir (5, 13, 16).

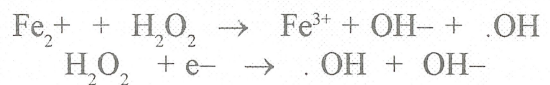
Oksijen molekülüne iki elektron eklenmesi ile oluşan hidrojen peroksit, serbest radikal olmamasına karşın reaktif bir oksijen türü olarak, zararlı oksijen radikallerine dönüşebilmesi nedeniyle önemlidir (5, 6).



Süperoksitle reaksiyona giren hidrojen peroksit, hücre için toksik etkili hidroksil radikali oluşturmak üzere Haber-Weiss reaksiyonu adı verilen tepkime ile parçalanır (13, 16).



Reaksiyon katalizörsüz oldukça yavaş ilerlemesine karşın, Fenton tepkimesinde -demirle katalizlendiğinde- ortalama 4000 kat hızlanmaktadır (8).



Bu reaksiyonlar, vücut sıvılarının iyonize edici radyasyonla karşı karşıya kaldığı durumlarda sıkça

görülmektedir (17).

Eşlenmemiş elektronu olmayan ancak reaktif yapısı nedeniyle dikkat çeken bir diğer oksijen türü, singlet oksijendir. Singlet oksijen, oksijenin elektronlarından birinin serbest radikal reaksiyonları esnasında, enerji alarak kendi spinine zıt spinli olarak bir başka orbitale yerleşmesi ile oluşur (8, 13, 18).

Radikal türlerinin yarılanma ömrü, bu yapıların reaktif karakterinin bilinmesinde ve in vivo radikal ölçüm çalışmalarının önünün -şimdilik- kapalı olmasında önemli bir etkidir. Radikalın yarılanma ömrü ne kadar kısa ise, reaktivitesi o oranda yüksektir, bu da radikalın sabit konsantrasyonunu düşürür. Reaktif türlere göre değişen yarılanma ömrü, radikallerin toksisitesi ile doğru orantılı olduğundan, radikalın potansiyel gücü açısından önemlidir (6).

Radikal Oluşumu ve Radikallerin Kaynakları

Serbest radikaller başlıca, moleküler oksijenin, normal metabolizma basamaklarında indirgenmesi ile açığa çıkmaktadır (6). Ayrıca, organik maddelerin çürümesi, boyaların kuruması ve plastik maddelerin işlenmesi gibi endüstriyel işlemlerde, oksijenin kısmi redüksiyonu ile oluşabilmektedir (5, 6, 8, 19).

Öte yandan hava kirliliği, kimyasallara maruz kalma, sigara dumanı ve iyonize edici radyasyon gibi çevresel kimyasal etkilerle karşı karşıya kalma sonucunda hücrelerde radikallerin çoğaldığı (5) hipoksi, inflamasyon, ısı, yoğun egzersiz, iskemi, travma, intoksikasyon gibi durumların, radikal oluşumunu tetikleyen faktörler olduğu ileri sürülmektedir (16, 17).

Klinik uygulamalarda kullanılan bir çok kemoterapotik, özellikle antineoplastik ajanlar, geçiş metallerine afinitesi bulunan antibiyotikler, anestezi maddeler ve pestisitler, eriteçler gibi kimyasallar, oksijeni, süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksi radikal gibi türlere dönüştürerek radikal üretim siklusuna katkıda bulunurlar. (6, 8, 18).

Oksijen metabolizmasının, NO₂ ile karşı karşıya kalması durumunda araşidonik asit metabolizmasının NO₂ konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği; düşük konsantrasyondaki NO₂ nin araşidonik asit metabolizması artışına yol açtığı ve çift bağlara girerek otooksidasyonu başlatan labil hidrojen atomlarını ayrıştırdığı gösterilmiştir (5).

Kimyasal ve organik maddelerin yanması ile açığa çıkan özel maddelerin, radikallerin olası kaynakları veya taşıyıcıları olduğu ileri sürülmüştür (20). Sigara dumanı, akciğerlere alınan başlıca yanmış organik materyaldir. Sigara dumanı gaz fazının in vitro PUFA otooksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir. Sigara dumanındaki NO₂ nin ilk formu olan nitrik oksit, hemoglobinin hem demiri ile oldukça hızlı reaksiyon verir. Bu arada eritrositlerde artan methemoglobin konsantrasyonu, bu kan hücrelerini oksidasyona predispoze hale getirir. Nitrik oksit aynı zamanda, süperoksitle reaksiyona girerek peroksinitriti oluşturur (5).

Ozon, çevresel radikal kaynağı olarak kuvvetli bir oksidan olmasına karşın radikal değildir. Ozonun

PUFA ile reaksiyonu ozonoidler denilen polioksijen içeren bileşiklerin bir karışımını verir. Bununla beraber düşük konsantrasyonlarda ozonun, metilinolat filmleri ve emülsiyonlarının peroksidasyonunu başlattığı bildirilmiştir (5, 17).

Halojenli hidrokarbonlar, birçok değişik kaynaktan çevreye girerler. Karbontetraklorit (CCl₄) bu tip bileşiklerin en toksik olanıdır. Diğer hidrokarbon bileşikleri, in vivo toksisitesi daha az bildirilen gruptur (5, 6).

Serbest radikaller, hücre ortamında başlıca metabolik işlevler sırasında üretilirler. Serbest radikallerin en fazla üretildiği metabolik işlem, mitokondriyal elektron transport zinciridir. Solunumla alınan oksijenin büyük kısmı tam indirgenerek su oluşturmak üzere hidrojenle birleşirken, % 4-5 oranında oksijen, mitokondriyal metabolizma aşamasında, kısmi redüksiyonla yıkılayıcı oksidasyon ürünlerine dönüşebilen formlara geçer. Radikaller, hücrelere oksijenin taşınması esnasında hemoglobinden ve solunum zincirinde NADPH'ya bağlı dehidrogenazdan, elektron sızıntısı ile de oluşmaktadır (15).

Tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, tetrahidroretinler, ve hemoglobin gibi çözünebilir yapıdaki hücresele komponentler, nötral sıvı ortamlarda oksidasyon ↔ redüksiyon reaksiyonlarına katılarak intraselüler serbest radikal oluşumuna yol açarlar. Oksijeni kullanan stoplazmik enzimlerden aldehit oksidaz, flavoprotein dehidrogenaz, triptofan dioksijenaz; katalitik siklusları esnasında, aynı mekanizma ile serbest radikal oluşumuna neden olurlar (6, 19).

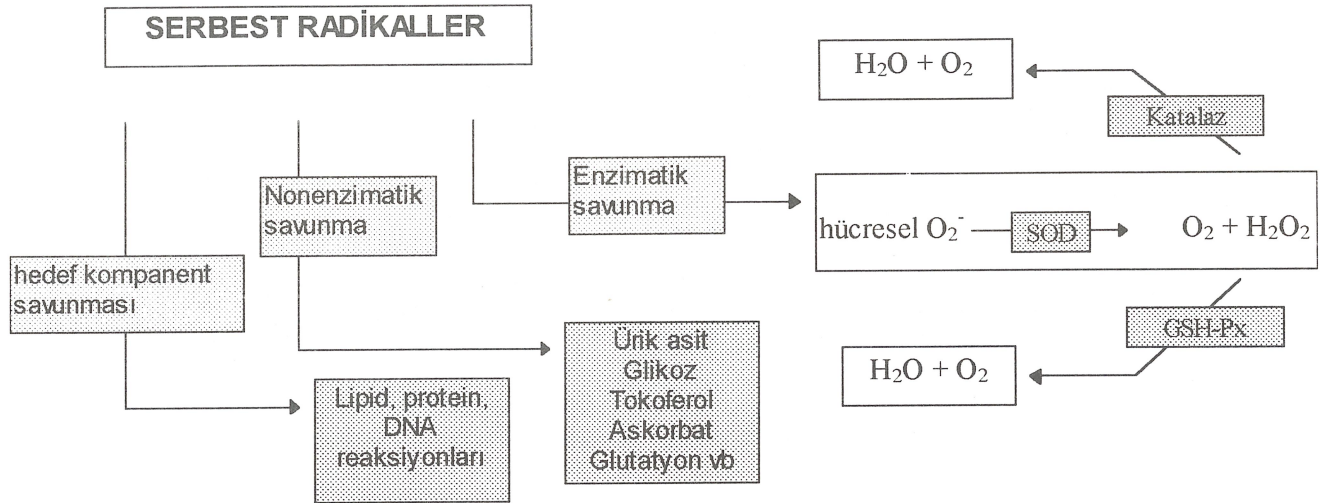
Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda, membrana ilişkin sitokromların (sitokrom p-450 ve b-5) yağ asitleri ve ksenobiyotiklerin oksidasyonu, dioksijenin redüksiyonu ile serbest radikaller oluşur. Yapısal, fonksiyonel ve stratejik konumu ile hücre membranı, serbest radikal reaksiyonları için önemli bir yerdir (6).

Araşidonik asit metabolizması reaktif oksijen türlerinin üretildiği önemli bir kavşaktır. Fagositoz hücrelerinin uyarılması, membransel siklooksijenaz, posfolipaz ve protein kinaz enzimlerinin aktivasyonu araşidonik asit salınımına neden olur. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu ile de serbest radikaller açığa çıkar (7).

Farklı internal ve eksternal olayların etkisi ile radikallerin açığa çıktığı reaksiyonlar enzimlerin ya da demir, bakır gibi iki değerlikli geçiş metali iyonlarının katalizörülüğünde gerçekleşir (17, 21). Geçiş metalleri, O₂- ve H₂O₂ reaksiyonlarını katalizleyerek, toksik etkili radikallerin oluşmasına yol açmaktadır (22).

Serbest Radikallerin Hücresele Yapılara Etkileri

İnterselüler ortamda oluşan serbest radikaller, intraselüler komponentlerle reaksiyona girebilmek için membranı geçmek zorundadırlar (6). Serbest radikaller hücrede lipid, protein, DNA ve karbonhidrat gibi önemli hücresele yapı ve bileşiklere etkilidir. Membranı oluşturan fosfolipitler, glikolipitler, gliseritler gibi doymamış yağ



Şekil 2: Antioksidan savunma komponentleri

asitleri ve transmembran proteinleri radikaller için oldukça çekici hedeflerdir. Radikaller yoğun olarak üretildiklerinde, aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozar, hücrel potasyum kaybını ve kapiller trombosit agregasyonunu hızlandırır (19, 23).

Biyomoleküllerin tümü serbest radikallerin etki alanında olsalar da lipidler bu riske en duyarlı yapılardır. Membranlarda, kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, radikallerle reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini açığa çıkarır. Böylece lipid peroksidasyon zincirinde PUFA'ler suda çözünebilir ürünlere dönüşür ve membran bütünlüğü bozulur (5, 6).

Radikaller, sülfidril içeren yapıların oksidasyonuna yol açarak enzim ve proteinlerin deformabilitesi ve inaktivasyonunu, polisakkaritlerin depolimerizasyonu ile de karbonhidrat dejenerasyonunu tetiklemektedirler (23-25). Öte yandan, nükleik asit baz modifikasyonları ve kromozom değişiklikleri ile DNA'yı etkileyerek mutasyon ve hücre ölümüne yol açarlar (19).

Radikaller, hücrel komponentlerden lipitlerde organel ve plazma zarı doymamış yağ asitleri peroksidasyonu, proteinlerde sülfidril içeren enzimlerin oksidasyon ile inaktive edilmesi, karbohidratlarda polisakkaritlerin depolimerizasyonu ve nükleik asitlerde DNA iplikçiklerinde kırılma ve mutasyon ile çarpaz bağlanmalara yol açmaktadır (6).

Antioksidan Savunma Sistemi

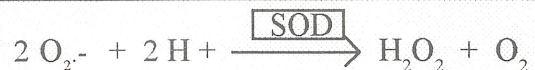
Yaşamın sürekliliği için hücrel bazda homeostaseye gerek vardır. Normal şartlarda iç ve dış kaynaklı bir çok stres faktörü hücrel dengeyi sürekli değiştirmektedir. Bu stresörlere karşı korunmada, hücrenin kendi geliştirdiği, serbest radikal zincir reaksiyonlarını inhibe eden ve antioksidanlar denilen bazı bileşikler rol almaktadır (8). Bu bileşikler radikallerle hızla reaksiyona girerek oksidasyonun

ilerlemesini önlerler. İşlemler, antioksidan toplayıcı enzimlerin ve antioksidan diğer faktörlerin hareketle geçirilmesi ile spesifik savunma komponentlerinin fonksiyonel entegrasyonunu içermektedir. Bu komponentler, hücrel iç karışıklıkları azaltıp, stresörlerin etkilerini yok ederek hücrenin en uygun koşullarda kalması için uğraşırlar (6, 7).

Aerobik canlı hücrelerinde homeostasis için başlıca internal risk, reaktif oksijen ortamlar ve hücre için temel fizyolojik ve metabolik işlemlerde üretilen oksijen metabolizması ara ürünleridir. Bu durum, potansiyel olarak canlının hücrel komponentleri ve fonksiyonlarına yönelik ciddi sakınca oluşturması nedeniyle önemlidir. Aerobik canlılar, bu metabolik tehlike ile birlikte reaktif oksijen türlerinin etkisini nötralize etmek ve canlılığını sürdürmek üzere iyi ayarlanmış ve gelişmiş savunma sistemine sahiptir (6, 7).

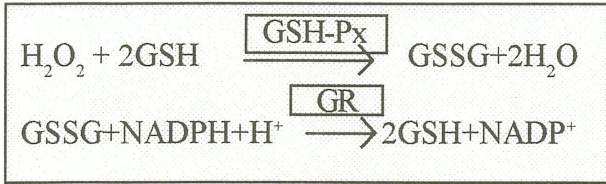
Oksijenin toksik etkilerine karşı organizmayı ve kendilerini koruyabilecek yapıdaki enzimler ve nonenzimatik yapılardan oluşan savunma sistemi antioksidan etkisini; antioksidan toplama (scavenging), baskılama (quencher), onarma (repairing), zincir kırma (chain breaking) reaksiyonları ile gösterir (26).

Bilinen, en tanınmış antioksidan enzimler süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazdır (6, 17, 27). SOD enzimi, O₂⁻'in, H₂O₂ ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Fizyolojik olarak, metabolik aşamalarda üretimi oldukça fazla olan süperoksidin, hücre içi konsantrasyonunu düşük tutarak, selüler O₂⁻ düzeylerinin kontrolünde ve hücreleri O₂⁻ radikalinin etkilerinden korumada görev alır (6, 10, 17, 28).

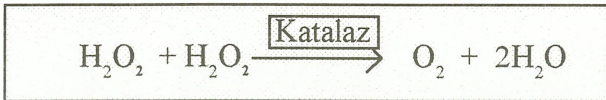


Spontan olarak da oluşabilen bu reaksiyon, SOD katalizöründe yaklaşık 4000 kez daha hızlı oluşur. Cu-Zn ve Mn içeren iki tip SOD'tan Cu-Zn içereni stoplazmada diğeri ise mitokondride bulunmaktadır (5, 7).

GSH-Px, yapısında selenyum bulunan, H_2O_2 'i GSH redüktanını kullanarak katalizleyen bir enzimdir. Reaksiyona giren redükte glutatyon (GSH), disülfid bağları ile bağlanıp okside glutatyon (GSSG) formuna geçer. GSH-Px fonksiyonunun sürekliliği, GSH'a gereksinim duyduğu için, GSSG, NADPH'a bağlı GSH-redüktaz (GR) tarafından sürekli olarak indirgenir (6, 7, 27, 29). GSH-Px'in diğeri bir fonksiyonu da, membranların korunmasında selenyum ve vit.E ile koordine çalışmasıdır (6, 27).



Katalaz, stoplazma ve daha çok peroksizomlarda lokalize olan ve yapısında demir bulunduran bir enzim olarak, H_2O_2 'in suya dönüştürülmesinden sorumludur (7).



Katalaz reaksiyonu için gerekli "Michalis Sabiti"nin yüksek olması, tüm hücrel komponentlerde bulunmaması antioksidan reaksiyonlarında GSH-Px'in katalaza oranla daha aktif olmasına yol açmaktadır (10).

Reaktif türler ve serbest radikallerin dengeli bir konsantrasyonda tutulması amacıyla oluşturulan hücrel savunmaya, enzimatik olmayan bazı komponentler de katılır. Aslında antioksidan sistem primer ve sekonder savunma olmak üzere iki aşamalı olarak tanımlanmaktadır. Primer savunma, antioksidanlar SOD, GSH-Px, katalaz enzimleri ile glutatyon, ürik asit ve vitaminler (E, C, A) ile gerçekleştirilir. Bu aşamada, süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonu engellenerek serbest radikallerin oluşması önlenmeye çalışılır. Sekonder savunmanın, lipolitik ve proteolitik enzimlerin salınımı ile gerçekleştirildiği (6, 10), glukoz, ürik asit, sistein, seruloplazmin, transferrin, miyogloblin, hemogloblin, ferritin, albumin ve bilirubinin, organizmada, nonenzimatik antioksidan savunmada rol aldığı bildirilmiştir (6).

SONUÇ

Serbest radikal oluşumunu hızlandıran değişik internal ve çevresel faktör, sonuçta lokal ya da genel olarak membranlarda başta lipid peroksidasyonu olmak üzere diğeri komponentlerin dekompozisyonuna yol açabilmektedir. Öte yandan bireylerde doğal olarak bulunan hücrel antioksidan savunmanın

güçlendirilmesi ile reaktif yapıların yol açacağı oksidatif riskin minimal düzeylere düşürülebileceği yaygın bir kanı olarak ileri sürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Packer L., Landvik S.: Vitamin E in biological systems, antioxidant in therapy and preventive medicine, 262, 93-103, 1990.
2. Harris E.D.: Regulation of antioxidant enzymes, FASEB J. 6, 2675-83, 1992.
3. Di Mascio P., Murphy M.E., Sies H.: Antioxidant defense systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols, Am. J. Clin. Nutr., 53, 194, 1991.
4. Clarkson P.M.: Antioxidants and physical performance, critical reviews in food science and nutrition, 35, 1-2, 131-41, 1995.
5. Dinçer C.: Egzersizde oluşan lipid peroksidasyonu ve E vitamini koruyucu etkisi, Spor ve Tıp, 7-8, 20-23, 1995.
6. Thomas M.J.: The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working?, Critical Reviews in Food Sci. and Nutr. 35, 21-29, 1995.
7. Pal Yu B.: Cellular defenses against damage from reactive species. Physiological Reviews, 74, 1, 139-162, 1994.
8. Akkuş İ.: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1.baskı, Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
9. Cheeseman K.H., Slater T.F.: An introduction to free radical biochemistry, Br. Med. Bull., 49, 3, 479-481, 1993.
10. Halliwell B., Murcia M.A., Chirico S., Auroora O.I.: Free radicals and antioxidants in food and in vivo: What they do and how they work. Critical Reviews in Food and Nutrition, 35, 1-2, 7-20, 1995.
11. Erenel G., Erbaş D., Arıcıoğlu A.: Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler, Gazi Tıp Dergisi, 3, 243-250, 1992.
12. Lehninger A.: Principles of Biochemistry, Worth Publishers Inc., 46-220, New York, 1982.
13. McCord J.M., Keele B.B., Fridovich I.: An enzyme based theory of obligate anaerobiosis: The physiological function of superoxide dismutase, Proc. Nat. Acad. Sci., 68, 1024-1027, 1981.
14. Klebanoff S.J.: Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes, Ann. Int. Med., 93, 480-489, 1980.
15. Bast A., Haenen G.R.M., Doelman C.J.A.: Oxidants and antioxidants: State of Art, Am. J. Med., 91, 3, 2-13, 1991.
16. Sies H.: Oxidative stress: From basic research to clinical application, Am. J. Med., 91, 3, 31-38, 1991.
17. Halliwell B.: Reactive oxygen species in living systems: Source, Biochemistry and role in human disease, Am. J. Med., 91, 3, 14-21, 1991.
18. Freeman B.A., Crapo J.D.: Biology of disease; Free radicals and tissue injury., Lab. Invest, 47, 5, 412-424, 1982.
19. Halliwell B., Gutteridge J.M.: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An Overview, Methods, Enzymol., 186, 1-8, 1990.
20. Freeman B.A., Crapo J.D.: Free radicals and tissue injury, Lab. Invest., 47, 412-426, 1982.
21. Churc D.F., Pryor W.A.: Free radical chemistry

of cigarette and its toxicological implications, Environ. Health. Perspect., 64, 111-17, 1985.

22. Halliwell B.: Free radicals, reactive oxygen species, and human disease: A Critical Evaluation with Special Reference to Atherosclerosis, Br. J. Exp. Pathol., 70, 737-757, 1989.

23. Halliwell B.: Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence?, Lancet, 344, 721-724, 1994.

24. Halliwell B., Gutteridge J.M.: Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy, Lancet, 23, 1396-1398, 1984.

25. Andrews V.R., Winyard P.G., Morris C.J., Blake

D.R.: Free radicals in inflammation, Br. Med. Bull., 49, 3, 506-522, 1993.

26. Valenzuela A.: The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress, Life Scien., 48, 301-309, 1990.

27. Packer L., Landvik S.: Vitamin E in biological systems, antioxidant in therapy and preventive medicine, 262, 93-103, 1990.

28. Lunec J., Blake D.: Oxygen Free Radicals: Their Relevance to Disease Processes, Editor, Cohen, R.D., Balliere-Tindall, London, 189-212, 1990.

29. Flohe, L. and Otting, F.: Superoxide dismutase assays, Methods Enzymol., 105, 93-104, 1984.