

REAKTİF OKSİJEN METABOLİTLERİNE FİZYOPATOLOJİK YAKLAŞIM

Güzin Özelçi Kavas*

Reaktif oksijen metabolitleri yetmişli yıllardan itibaren yoğun ilgi çekmeye başlamıştır. İlginin başlangıcı 1968 lerde superoksit dismutaz adı verilen, kısaca «SOD» olarak gösterilen ve superoksit radikalının ortamdaki temizlenmesini sağlayan bir enzimin tanınmasını izleyen döneme rastlar.

Oksijen molekülüne bir fazla elektronun eklenmesi sonucu oluşan bir reaktif oksijen metaboliti yani superoksit radikalının (O_2^-) (Reaksiyon 1) ortadan kaldırılması, superoksit dismutaz enziminin katalize ettiği dismutasyon reaksiyonu ile gerçekleşir. Dismutasyon reaksiyonu sırasında, bir superoksit radikali oksijene yükseltgenirken bir başka superoksit radikali ise hidrojen peroksit (H_2O_2) indirgenir (Reaksiyon 2).



SOD



Bu derlemede, aralarında superoksit radikalının da bulunduğu reaktif oksijen metabolitlerinin insan organizmasında üretimleri ve bazı toksik etkileri özetlenerek fizyopatolojik açıdan giderek artan önemleri yeni literatür bilgilerinin ışığında gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Formasyonu ve İlgili Başlıca Antioksidan Mekanizmalar :

Canlı organizmada, in vivo, aerobik koşullarda, sürekli olarak reaktif oksijen metabolitleri, özellikle de superoksit radikali meydana

* A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi
Geliş Tarihi : Aralık 12, 1993 Kabul Tarihi : Ekim 5, 1994

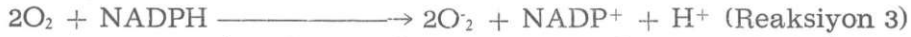
gelir. İnsan organizmasında reaktif oksijen metabolit kaynaklarının ne denli yaygın olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, derlememizde, kaynakların tümü yerine önemli bir kısmına ve reaktif oksijen metabolit oluşum mekanizmalarının da bazılarına yer verilmesi uygun bulunmuştur. Reaktif oksijen metabolitlerinin bilinen toksik etkilerini engellemek amacı ile çeşitli antioksidan mekanizmalar çalışır. Bunlardan en önemlisi olan superoksit dismutaz enzimi, superoksit radikallerini ortadan kaldırır. Organizmada pek çok molekül, örneğin epinefrin, oksijenle teması sırasında okside edilir. Bu oksidasyon sürecinde, örneğin epinefrinden bir elektron oksijene transfer edilirken superoksit radikali açığa çıkar (7,40). Benzer şekilde, glukozu da içeren bazı şekerlerin proteinlerle etkileşime girmeleri ile de reaktif oksijen radikalleri meydana gelir. Dokuların, belli bir sürenin üzerindeki periyotlarda yüksek konsantrasyonda kan glukozuna maruz kalmaları bu nedenle oksidatif stresse neden olabilmektedir. Nitekim, bu durumun özellikle Diabetes Mellitus'lu hastada hiperglisemianın yan etkilerini arttırabileceği ileri sürülmektedir (43); çünkü proteinlerin glikasyonu, şekerle direkt reaksiyonun yanısıra serbest radikal reaksiyonlarını da içermektedir.

Oksijen varlığında Thiol'ler de okside edilir ve superoksit radikali, hidrosil radikali (OH) gibi reaktif oksijen metabolitlerinin yanı sıra sülfürlü radikaller de açığa çıkar. Thiol oksidasyonu, alkalen pH'da ve özellikle bakır iyonları gibi geçiş metal iyonlarının varlığında daha kolay gelişebilir. Böylece bakır iyonları ile thiol oksidasyonunun birlikteliği, sitotoksik etkinin de açığa çıkmasına yol açar (1). Demir iyonları da bazı koşullarda thiol'lerden reaktif oksijen metaboliti açığa çıkışını hızlandırabilir (15).

In vivo superoksit radikal açığa çıkışı bazen alışılmışın dışında belirebilirse de çoğunlukla fonksiyonel olarak meydana gelir; örneğin monosit, nötrofil, eozinofil ve makrofajlar gibi aktifleşmiş fagositik hücreler normal işlevleri sırasında superoksit radikali açığa çıkarırlar (10). Fagositik hücrelerin bakterisidal etkileri için radikal üretimi önemlidir (Şekil 1). Bilindiği gibi, fagositosis, enerji gerektiren bir fenomen olup sayısız intrasellüler olayı da stimüle eder; oksijen sarfında büyük ölçüde, heksos monofosfat şantı yolu ile glukoz oksidasyonunda ve reaktif oksijen metabolit üretimindeki artışlar fagositosis sırasında stimüle edilen başlıca hücresel olaylardır (37). Bunlardan, reaktif oksijen metabolitlerinin artan miktarlarda açığa çıkışı bir ok-

sidazın hızlı aktivasyonu sonucu gelişir. Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH), NADPH oksidaz tarafından okside edildiği reaksiyonda oksijen de superoksit iyonuna redükte edilir :

Oksidaz



Daha sonra superoksit iyonu, dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit'e dönüştürülür. NADPH oksidaz, membranda yada membran invajine olduğunda fagolizozom içinde yer alır. Bu nedenle, hidrojen peroksit, lizozom içinde meydana gelir ve anılan reaktif oksijen metabolitleri, iki yoldan biri ile etkili olan başlıca bakterisidal ajan olarak tanınırlar :

I — Hidrojen Peroksit-Myeloperoksidaz-Halid Sistemi (Myeloperoksidaz Bağımlı Öldürme) (42). Fagolizozom içinde meydana gelen hidrojen peroksit miktarları, bakterilerin etkili şekilde öldürülmelelerini sağlayacak yeterlilikte değildir. Ancak, nötrofillerin azurofil granüllerinde bulunan myeloperoksidaz enzimi (MPO), klor iyonu (Cl⁻) gibi bir halid varlığında hidrojen peroksiti hipoklorus asite (HOCl) dönüştürür. Hipoklorus asit, güçlü bir oksidan ve antimikrobiyal ajandır. Benzer bir mekanizma mantarlar, virüsler, protozoa ve helmintler için de etkili olur. Hidrojen peroksitin büyük bir kısmı, zamanla katalaz tarafından su ve oksijene parçalanır ve bir kısmı da glutatyon peroksidaz etkisiyle yıkılır. Kan monositleri de myeloperoksidaz granülleri içerirler ve bakterileri öldürmek için hidrojen peroksit-myeloperoksidaz-halid sistemini kullanırlar. Bu sistemin önemi, kronik granulomatöz hastalık (CGD) olgularında çarpıcı bir tablo ile belirlir. Kronik granulomatöz hastalık, kalıtsal bir enzimik defekt sonucu, fagositosis sırasında hidrojen peroksit üretiminde yetersizlikle karakterizedir. Bu nedenle hastalar ciddi, tekrarlayan, inatçı, multipl enfeksiyonlara açıktırlar.

II — Myeloperoksidazdan Bağımsız Öldürme Sistemi : Hidrojen peroksit-myeloperoksidaz-halid sistemi, nötrofillerde en etkili bakterisidal sistemdir. Bununla birlikte, myeloperoksidazdan yoksun lökositler de bakterileri öldürme sistemine sahiptir. Bu sistem de oksijen gerektirir. Anılan sistemde, oksidatif metabolizma sırasında oluşan superoksit ve hidroksil radikalleri etkindir (Şekil 1). Olgun, aktifleşmiş makrofajlar da çeşitli koşullarda hidrojen peroksit üretebilmekte ama myeloperoksidaz içermemekte dirler. Makrofajlar, bakterileri, yeterli miktarda hidrojen peroksit yada hidroksil iyonları gibi toksik radikalleri açığa çıkararak öldürebilirler (37). (Şekil 1).

hidrojen peroksit ile superoksit radikali arasında demir yada bakır iyonları varlığında gelişen bir reaksiyon sonucu açığa çıkabilir (Reaksiyon 4). Söz konusu reaksiyonun ürünlerinden biri ise oldukça yüksek reaktiviteye sahip radikallerden hidroksil radikalidir (OH·).

Fe ya da Cu iyonları



Gerek hidrojen peroksitin ortadan kaldırılmasında gerekse hidroksil radikali oluşumunun indirekt olarak önlenmesinde katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri rol oynar (8). Bu nedenle superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz ile birlikte insan organizmasında hücre içinde oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin değişime uğramasını sağlayarak hücre dışına atar, yani antioksidan savunmanın ilk basamağını oluşturur (24,33). Antioksidan savunmanın oluşturulmasında superoksit dismutazın dışındaki iki enzimden glutatyon peroksidazın önemi, katalazın öneminden daha büyük olabilir, çünkü bu enzim de superoksit dismutaz gibi, aynı subsellüler kompartmanlarda, yani sitozol ve mitokondriada yer almaktadır. Glutatyon peroksidaz, redükte glutatyonun, okside glutatyonla dönüşümü reaksiyonda hidrojen peroksiti kullanır ve böylece hücre içinde hidrojen peroksit birikimine engel olur (22) (Reaksiyon 5).

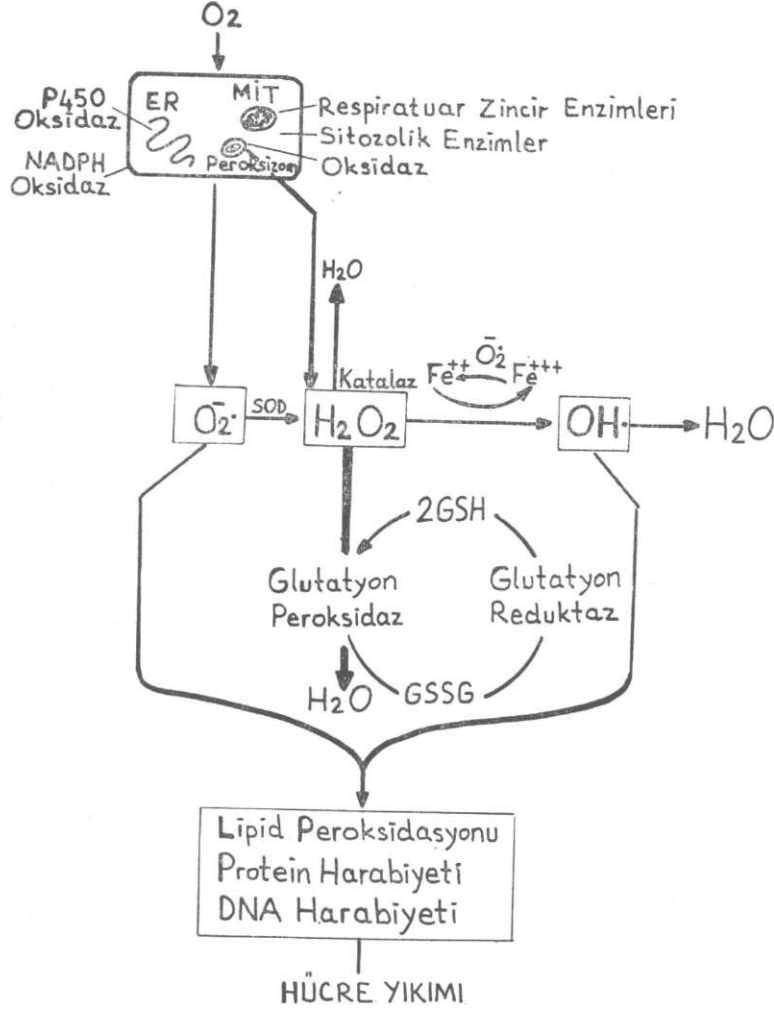
Glutatyon peroksidaz



Reaktif oksijen metabolitlerinin formasyonunu ve ilgili başlıca antioksidan mekanizmalar Şekil 2'de özetlenmiştir (38).

Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Hastalıklarda Rolü

Reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi, fizyolojik sınırların üzerinde olduğu zaman ne gibi sonuçlara yol açmaktadır? Bu konuda yapılan çok sayıda araştırmanın sonuçları yeni yapılacak çalışmaların patogenez ağırlıklı olmasını sağlamıştır (9). Reaktif oksijen metabolitlerinin aşırı miktarlarda üretimi, hücre harabiyeti oluşturabilir. Bunlardan hidrojen peroksit, hızla çevre hücrelere geçerek hem glikolitik ve hem de oksidatif fosforilasyon yollarını etkilerken adenosin trifosfat (ATP) sentezinin inhibisyonuna da neden olmaktadır. Glikolitik yolda hidrojen peroksitin, gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz (GADPH) üzerine etkisi ve indirekt olarak da GADPH'nin kofaktörü olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) konsantrasyonunda azal-

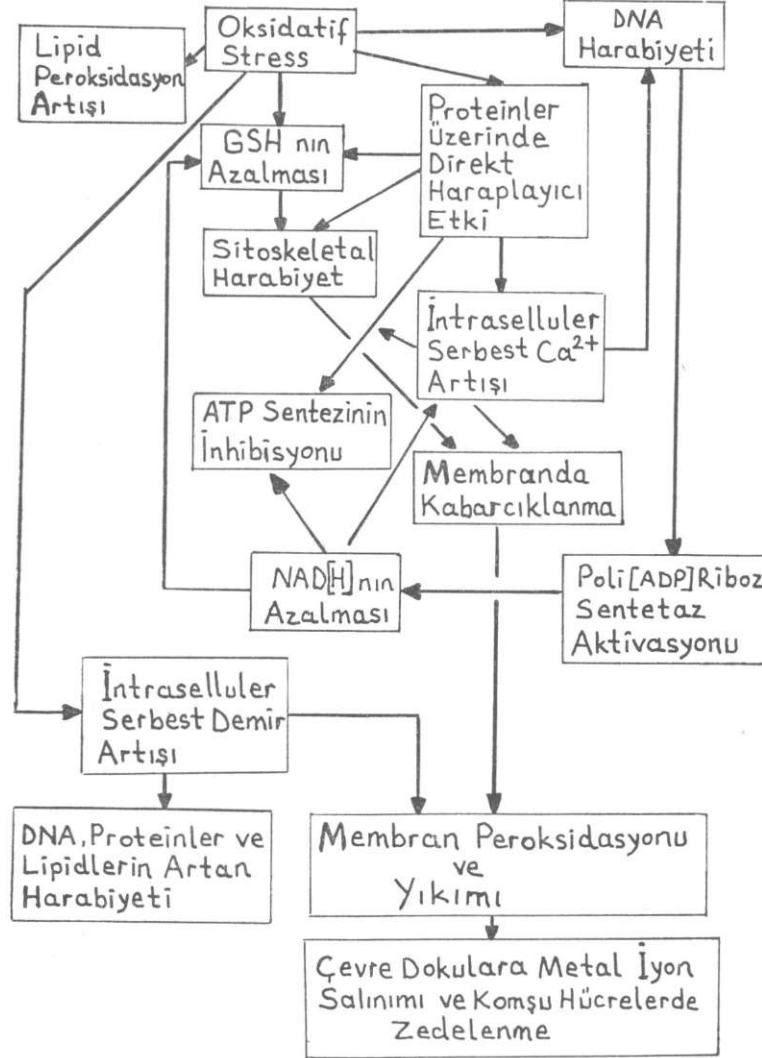


Şekil 2 : Biyolojik sistemlerde reaktif oksijen metabolitlerinin açığa çıkışı ve ilgili antioksidan mekanizmalar (38).

ma oluşturması sonucu ATP sentezi bozulmaktadır. Hidrojen peroksinin bu son etkisinin DNA onarımında rol oynayan poliadenozin difosfat riboz polimeraz enziminin aktivasyonu sonucu geliştiği bildirilmektedir (41). Aktifleşen ADP-riboz-polimeraz enzimi substratı olan NAD'i bol miktarda kullanarak konsantrasyonunu azaltır. NAD konsantrasyonunda azalma, pH azalması ile birleşince glikolitik yolun inhibisyonuna neden olur. Hidrojen peroksinin düşük konsantrasyon-

larında (20-80 μM) bile birçok hücrede DNA harabiyeti gelişir, bunun sonucunda bir geçiş metalinin de varlığı ile hidroksil radikali açığa çıkar. DNA'da gelişen bu şekildeki harabiyet malign transformasyonlara da yol açabilir. DNA harabiyetinden sadece hidrojen peroksit değil ama ayrıca superoksit radikali (5) ve hidroksil radikali (11,13) de sorumlu olabilir. Oksidanlara maruz kalan hücrelerde çok kısa zaman birimi içinde DNA harabiyetinin geliştiği ileri sürülmektedir (41). Reaktif oksijen metabolitlerinin hücre harabiyeti oluşturucu başlıca etkileri DNA harabiyeti ile yakın ilişkidir. Nitekim, bu metabolitlerin hücre membranında başlattıkları lipid peroksidasyonunun ürünleri de yine DNA harabiyetine yol açmaktadır (31). Lipid peroksidasyonu sırasında poliansatüre yağ asitleri (PUFA) hidrojenini kaybeder ve moleküler oksijenle reaksiyona girer. Hücre membranında bol miktarda bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları reaktif oksijen metabolitleri ile reaksiyona girerek peroksidasyon oluştururlar. Açığa çıkan lipid peroksitler de reaktif oksijen metabolitlerine benzer şekilde hücresel komponentler üzerinde toksik etkiler gösterirler (32). Lipid peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit, membran komponentlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açarak esneklik, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey determinantlarının agregasyonu gibi intrensek membran özelliklerini değiştirme yeteneğine sahip olması yanında DNA'nın nitrojen bazları ile de reaksiyona girebilir, amino grupları arasında çapraz bağlanmalara yol açabilir; bu özellikleri ile malondialdehit mutajenik, kültür hücreleri için genotoksik ve karsinogeniktir (28). Reaktif oksijen metabolitlerinin aşırı yapımı halinde organizmada gelişen multifaktöriyel oksidatif hücre harabiyeti ve sonuçları Şekil 3 de özetlenmiştir (15), (Şekil 3).

Reaktif oksijen metabolit üretiminin artışı insan organizmasında herhangi bir hastalığın nedeni olabilir mi? Bugün artık bu soruya olumlu yanıtlar verebilmekteyiz : Petkau ve arkadaşlarının ve Breimer'in yaptıkları çalışmaların sonuçları radyasyonla indüklenen karsinogenezin, reaktif oksijen metabolit harabiyeti ile başlatıldığını düşündürmektedir (6,34,35). Selenyum ya da vitamin E'nin diyetle kronik eksikliği sonucu görülen belirtilerin de reaktif oksijen metabolitleri tarafından açığa çıkarıldığı ileri sürülmektedir (26,29). Premature infantta vaskularizasyonu tamamlanmamış retinanın yüksek konsantrasyonlarda oksijene maruz bırakılması prematurite retinopatisine yol açabilmektedir ki ciddi olgular görme kaybı ile sonuçlanabilmek-



Şekil 3 : Organizmada multifaktoriyel oksidatif hücre harabiyeti ve sonuçları (15).

tedir. Bu olgularda lipid peroksidasyonunun önemli rolü olduğuna ilişkin yayınlar vardır (25). Reaktif oksijen metabolitlerinin önemli rolü olduğu bildirilen bir başka durum ise yaşlanmadır (21,30). Yaşlanan organizmanın hücrelerinde reaktif oksijen metabolit üretiminde artış olur, bu ise artan lipid peroksidasyonu, lipofuscin yapımı ve mem-

bran harabiyeti ile sonuçlanır. Yaşlanma ile organizmada lipid peroksidasyonunda görülen artışın aşağıdaki faktörlerin herhangi biri sonucunda gelişebileceği ileri sürülmektedir (14,38) :

- 1 — Çevresel ajanlar etkisiyle reaktif oksijen metabolit yapımının sürekli artışı.
- 2 — Bilinmeyen nedenlerden ötürü antioksidan maddelerin azalması.
- 3 — Toksik oksijen radikallerinin inaktivasyonunu katalize eden bazı bileşiklerin ya da enzimlerin, örneğin superoksit dismutaz gibi, aktivitelerinde azalma.

Bugün artık atherogenesis (27) ve karsinogenesisde de reaktif oksijen metabolitlerinin etkin rolünden söz edilmektedir. Makrofajlar, ürettikleri toksik oksijen radikalleri aracılığı ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna neden olurlar (36). Okside olmuş LDL'nin ise lezyon formasyonunda sayısız potansiyel rolü vardır. Nitekim, okside LDL, atherogenesis gelişimine, monosit kemotaksisi, makrofaj hareketinin inhibisyonu, endotel zedelenmesi, düz kas zedelenmesi ve köpük hücre (Foam cell) formasyonu ile katkıda bulunur (39).

DNA sarmalının koptuğu durumlarda ADP-riboz-polimeraz enzimi aktifleştiğine göre DNA harabiyetinin oksidanlara maruz kalan hücrelerde gelişebileceği düşünülebilir. Gerçekten de bugüne kadar çalışılan bütün hücre tiplerinde oksidana maruziyetten itibaren saniyeler içinde DNA harabiyetinin meydana geldiği görülmüştür (41). Reaktif oksijen metabolitlerinin yol açtığı DNA harabiyeti, bir tek sarmalın kopması sonucu mu yoksa DNA bazlarında gelişen modifikasyonların da katkısı ile mi meydana gelmektedir? Yapılan çalışmaların sonuçları göstermiştir ki, DNA sarmalında bulunan dört bazın tümünde de hidroksilasyon meydana gelmektedir (2,19). Bu şekilde oksidanlara maruziyet sonucunda DNA, malign transformasyona uğrayarak kazandığı potansiyeli, mutasyonlarla birlikte kolon, pankreas ve akciğer kanserleri gibi ağır klinik tablolara dönüştürür (9).

«Lokal zedelenmeye, vaskularize canlı dokunun bir reaksiyonu» şeklinde tanımlanan inflamasyonda da reaktif oksijen metabolitlerinin önemli rolünden söz edilmektedir. Romatoid artrit, yaşamı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonları, bazı solunum sistemi hastalıkları ve bazı fatal renal hastalık formlarının temelinde inflamatuvar re-

aksiyonlar yatar, örneğin ciddi Asthma bronchiale'li hasta akciğeri inflamatuvar hücre akümüasyonu gösterir. Reaktif oksijen metabolitlerinin akciğerdeki etkilerinin asthma patolojisini çok yakından taklit ettiği dikkate alınrsa bu hastalığın etyopatogenezinde toksik radikallerin önemli katkısı olabileceği gözlerden uzak tutulamaz. Asthma'da görülen epiteliyal harabiyet ve mukus hipersekresyonu gibi bu klinik tablonun önemli klinik özellikleri reaktif oksijen metabolitleri tarafından meydana getirilir (4,20). İnflamatuvar reaksiyonun görüldüğü bir diğer klinik tablo olan Romatoid artrit'inde, atake diz eklemi içindeki synovial sıvı miktarı, aktifleşmiş nötrofiller etkisiyle giderek artar. Çalışmalar göstermiştir ki, nötrofillerden açığa çıkan reaktif oksijen metabolitleri ve diğer bazı ürünler, eklem zedelenmesine katkıda bulunurlar; ancak bu katkının boyutları konusundaki bilgiler henüz kesinlik kazanmış değildir (17,23). Adult respiratuvar distress sendromunun (ARDS) bazı formlarında görülen akciğer harabiyeti, nötrofillerin akciğere infiltrasyonu ve bu bölgede aktifleşen nötrofillerden prostaglandinler, lökotrienler, elastaz gibi proteolitik enzimlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin açığa çıkışı sonucu meydana gelmektedir (3). Reaktif oksijen metabolitleri, alfa-1-antiproteinaz gibi akciğerdeki bazı proteinleri inaktif hale getirerek, normalde bu proteinlerin elastaz etkisini inhibe etmelerini önlerler. ARDS olgularında, oksidatif harabiyetin akciğer zedelenmesine ne ölçüde katkıda bulunduğu konusunda henüz yeterli bir patogenetik açıklama yapılamamakla birlikte hem ARDS ve hem de Romatoid artrit'inde bölgesel olarak reaktif oksijen metabolit üretiminin artmış olduğu ve bunun nötrofil infiltrasyonuna yol açan olaylara sekonder olarak meydana geldiği kesin olarak ifade edilmektedir (3).

Yukardaki örneklerden farklı olarak, bir nonradikal mekanizma ile başlamış zedelenmenin artan serbest radikal reaksiyonlarına yol açtığı örnekler de vardır. Dokulara mekanik yada kimyasal harabiyet, hücrelerin ruptürüne ve içinde geçiş metal iyonlarının da bulunduğu hücre kapsamlarının çevre alanlara dağılmasına neden olabilir (Şekil 3). Bu konuda en çok ilgi çeken durum beyinin travmatik yada iskemik zedelenme sekeleridir. Beyinin bazı alanlarının demirden zengin olduğu bilinmektedir. Serebrospinal sıvının transferrin kapsamı düşük olduğu için demir bağlama kapasitesi de yeterli değildir. Bu nedenle, mekanik bir etken örneğin travma, yada kimyasal bir etken örneğin oksijen azlığı, demir iyonlarının çevre alanlara çıkışı ile sonuçlanabilir. Bu iyonlar ise serbest radikal reaksiyonlarını hızlandırarak çevre dokularda harabiyetin ilerlemesine yol açarlar (18).

Doku yıkımı ve doku dejenerasyonu; metal iyon açığa çıkışı, fagosit aktivasyonu, lipoksijenaz aktivasyonu ve mitokondrial elektron transport zincirlerinin koparak daha fazla elektronun superoksit radikali oluşturmak üzere oksijene kaçması gibi olaylara bağlı olarak artan oksidatif harabiyetle sonuçlanabilir (Şekil 3).

Sonuç olarak, pek çok hastalığın patogeneğinde artan reaktif oksijen metabolitlerinin rolünden söz edilmektedir. Yine aynı şekilde önemli olan bir başka nokta ise hemen hemen hastalıkların çoğunluğunda reaktif oksijen metabolit formasyonundaki artışın bir epifenomenon olduğu, hastalığın ilerlemesinde önemli katkısı olduğu halde bunun çok belirgin olmadığıdır. İşte bu noktanın her bir hastalık bakımından değerlendirilmesinin çok iyi yapılması gereklidir; çünkü, gelecekte, hastalıkların tedavisinde, antioksidan tedavinin önemli bir yer tutacağına inanılmaktadır. Bu tedavinin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için ise reaktif oksijen metabolitlerinin her bir hastalığındaki kesin rolünün çok iyi belirlenmiş olması gerekmektedir.

ÖZET

Reaktif oksijen metabolitleri, insan organizmasında sürekli üretilir. Proteinler, lipidler, tiol'ler, DNA üzerinde toksik etkileri olması nedeniyle doku harabiyetinde temel rol oynarlar. Bu metabolitlerin ortadan kaldırılması antioksidan etkiye sahip bir dizi enzim tarafından gerçekleştirilir.

Bu derleme ile, reaktif oksijen metabolitlerinin bazı hastalıklara neden olup olmadıkları yada herhangi bir patolojik durumda gelişmiş doku zedelenmesine katkıda bulunup bulunmadıklarına ilişkin sorulara yanıt verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler : Reaktif oksijen metabolitleri, hücre harabiyeti, antioksidan enzimler, fagositosis, inflamasyon.

SUMMARY

A Pathophysiological Approach to Reactive Oxygen Metabolites

Reactive oxygen metabolites are continuously formed in the human organism. They play as a fundamental role on tissue injury since they have toxic effects on proteins, lipids, thiols and DNA. There is a series of enzymes acting as an antioxidant by scavenging these reactive oxygen metabolites.

This introductory review attempts to answer the questions whether these metabolites cause certain disease or contribute to further tissue injury in any pathological condition.

Key Words : Reactive oxygen metabolites, cellular injury, anti-oxidant enzymes, phagocytosis, inflammation.

KAYNAKLAR

1. Albro PW Corbett JT Schroeder JL : Generation of hydrogen peroxide by incidental metal ion-catalyzed autoxidation of glutathione, *J Inorg Biochem* 27 : 191, 1986.
2. Aruoma OL Halliwell IB Dizdaroğlu M : Iron ion-dependent modification of bases in DNA by the superoxide radical generating system hypoxanthine/xanthine oxidase, *J Biol Chem* 264 : 13024, 1989.
3. Baldwin SR et al : Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome, *Lancet* 1 : 11, 1986.
4. Bast A Haenen GR Doelman CJ : Oxidants and antioxidants : State of the art, *Am Med* 91 (Suppl 3C) : 2S, 1991.
5. Birnboim HC Kanabus-Kominska M : The production of DNA strand breaks in human leukocytes by superoxide anion may involve a metabolic process, *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 6820, 1987.
6. Breimer LH : Ionizing radiation-induced mutagenesis, *Br J Cancer* 57 : 6, 1988.
7. Buckman TD King A Sutphin MS : Platelet glutathione peroxidase and monoamine oxidase activity in schizophrenics with CT scan abnormalities, *Psychiatry Research* 31 : 1, 1990.
8. Chance B Sies H Boveris A : Hydroperoxide metabolism in mammalian organs, *Physiol Rev* 59 : 527, 1979.
9. Cochrane CG : Cellular injury by oxidants, *Am J Med* 91 (Suppl 3C) 23S, 1991.
10. Curnutte JT Babior BM : Chronic granulomatous disease, *Adv Hum Genet* 16 : 229, 1987.
11. DeMello Fiho AC Meneghini R : Protection of mammalian cells by o-Phenanthroline from lethal and DNA-damaging effects produced by active oxygen species, *Biochim Biophys Acta* 847 : 82, 1986.
12. Farr SB D'Ari R Touati D : Oxygen-dependent mutagenesis in *Escherichia coli* lacking superoxide dismutase, *Proc Natl Acad Sc USA* 83 : 8268, 1986.
13. Floyd RA : DNA-ferrous ion catalyzed hydroxyl free radical formation from hydrogen peroxide, *Biochem Bophys Res Commun*, 1209, 1981.
14. Freeman BA Crapo JD : Biology of disease : Free radicals and tissue injury, *Lab Invest* 47 : 412, 1982.

15. Halliwell B : Reactive oxygen species in living systems : Source, biochemistry and role in human disease, *Am J Med* 91 (Suppl 3C), 16S, 1991.
16. Halliwell B Aruoma OI : DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems, *FEBS Lett* 281 : 9, 1991.
17. Halliwell B Hoult JRS Blake DR : Oxidants, inflammation and the anti-inflammatory drugs, *FASEB J* 2 : 2367, 1989.
18. Halliwell B Gutteridge JMC : Oxygen radicals and the nervous system, *Trends Neurosci* 8 : 22, 1985.
19. Jackson JH Gajewski E Fuciarelli AE : Damage to the bases in DNA induced by stimulated neutrophils, *J Clin Invest* 84, 1988.
20. Jarjour NN Busse WW Calhoun WJ : Enhanced production of oxygen radicals in nocturnal asthma, *Am Rev Respir Dis* 149 : 905, 1992.
21. Ji LL : Antioxidant enzyme response to exercise and aging, *Med Sci Sports Exerc* 25 (2) : 225, 1993.
22. Jornot L Junod AF : Variable glutathione levels and expression of antioxidant enzymes in human endothelial cells, *Am J Physiol* 264 (Lung Cell Mol. Physiol. 8) : L482, 1993.
23. Kasama T Kobayashi K Sekine F : Follow-up study of lipid peroxides superoxide dismutase and glutathione peroxidase in the synovial membrane, serum and liver of young and old mice with collagen-induced arthritis, *Life Sciences* 43 : 1887, 1988.
24. Kontos CD Wei EP Williams JI : Cytochemical detection of superoxide in cerebral inflammation and ischemia in vivo, *Am J Physiol* 263 (Heart Circ. Physiol. 32) : H1234, 1992.
25. Kretzer FL et al : Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells, *Nature (Lond)* 309 : 793, 1984.
26. Levander OA : A global view of human selenium nutrition, *Annu Rev Nutr* 7 : 227, 1987.
27. McMurray Chopra M Abdullah I : Evidence for oxidative stress in unstable angina, *Br Heart J* 68 : 454, 1992.
28. Mukai FH Goldstein BD : Mutagenicity of malondialdehyde : a decomposition product of polyunsaturated fatty acids, *Science* 191 : 868, 1976.
29. Muller DPR Lloyd JK Wolff OH : Vitamin E and neurologic function, *Lancet* 1 : 225, 1983.
30. Niwa Y Lizawa O Ishimoto K : Age-dependent basal level and induction capacity of copper-zinc and manganese superoxide dismutase and other scavenging enzyme activities in leukocytes from young and elderly adults, *Am J Pathol* 143 (1) : 312, 1993.

31. Ochi T Cerutti PA : Clastogenic action of Hydroperoxy-5, 8, 11, 13-icosatetra-
noic acids on the mouse embryo fibroblasts C3H/10T1/2, Proc Natl Acad Sci
USA 84 : 990, 1987.
32. Özelçi-Kavas G : Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri, Türkiye
Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 9 : 1, 1989.
33. Paky A Michael J : Endogenous production of superoxide by rabbit lungs :
effects of hypoxia or metabolic inhibitors, J Appl Physiol 74 (6) : 2868, 1993.
34. Petkau A Kelly K : Protective effect of SOD on erythrocytes of x-irradiated
mice, Biochem Biophys Res Commun 70 : 2, 1975.
35. Petkau A Kelly K : Radioprotection by SOD of macrophage progenitor cells
from mouse bone marrow, Biochem Biophys Res Commun 119 : 1089, 1984.
36. Quinn MT et al : Oxidatively modified low-density lipoproteins : a potential
role recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogene-
sis, Proc Natl Acad Sci USA 84 : 2995, 1987.
37. Robbins SL Kumar V Cotran RS : Pathologic basis of disease, 4. bas 1989,
Saunders Company, Philadelphia, sayfa : 50.
38. Robbins SL Kumar V Cotran RS : Pathologic basis of disease, 4. bası 1989,
Saunders Company, Philadelphia, sayfa : 9.
39. Robbins SL Kumar V Cotran RS : Pathologic basis of disease, 4. bası 1989,
Saunders Company, Philadelphia, Sayfa : 567.
40. Rump AF Rösen R Wolfgang K : Cardioprotection by superoxide dismutase :
A catecholamine-dependent process? Anesth Analg 76 : 239, 1993.
41. Schraufstatter IU et al : Oxidant injury of cells : DNA strand-breaks activate
polyadenosine-ribose polymerase and lead to depletion of nicotinamide adenin
dinucleotide, J Clin Invest 77 : 1312, 1986.
42. Weiss SS : Tissue destruction by neutrophils, N Engl J Med 320 : 365, 1989.
43. Wolff SP Dean RT : Glucose autoxidation and protein modification. The poten-
tial role of «autoxidative glycosilation» in diabetes, Biochem J 245 : 243, 1987.