



Kenan SEZER<sup>1</sup>  
Mahmut KESKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mehmet Akif Ersoy  
Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Burdur, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Altinkum Veteriner Kliniği,  
Antalya, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 09.01.2014  
Kabul Tarihi : 09.04.2014

Yazışma Adresi  
Correspondence

Kenan SEZER  
Mehmet Akif Ersoy  
Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Burdur - TÜRKİYE

ksezer@mehmetakif.edu.tr

## DERLEME

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.  
2014; 28 (1): 49 - 56  
http://www.fusabil.org

### Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü

Canlılarda metabolizma sırasında üretilen ve antioksidanlar tarafından zararsız hale getirilen radikallerin miktarı fazla olduğunda oksidatif stres gelişir. Serbest oksijen radikallerinin konakçıyı ve patojenlerin virulansını etkilediği, hatta bazı viral ve kronik hastalıkların patogenezisinden sorumlu partikül olduğu bildirilmektedir. Bu derlemede, oksidantlar ile bazı viral ve kronik hastalıkların patogenezisi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri, antioksidantlar.

#### Role of the Free Oxygen Radicals on the Pathogenesis of the Diseases

Oxidative stress develops when there is an increase in the amounts of the radicals produced in vivo during metabolism and rendered harmless by antioxidants. It is known that, free oxygen radicals affect the host and virulence of pathogens and reported to be particles causing even some viral and chronic pathogenesis of diseases. In this review, the connection between oxidants and pathogenesis of some viral and chronic diseases are examined.

**Key Words:** Oxidative stress, free oxygen radicals, antioxidants.

#### Giriş

Oksijen, vücut için vazgeçilmez bir elementtir (1). Serbest radikaller (ROS) ise, yapısında en az bir tane eşlenmemiş elektron bulunduran reaktif karakterdeki atom veya molekülleri ifade eder (2, 3). Vücuda alınan oksijenin yaklaşık %3-5'i oksijen serbest radikallerine çevrildiği için ROS hücrede devamlı üretilmektedir (4).

Serbest oksijen radikallerinin çoğu normal aerobik metabolizma sırasında, radyasyon ve çevre kirliliğine maruz kalma durumunda vücutta düşük miktarlarda üretilir ve hücrelerde daima düzeltilen tahribatlara neden olur (5, 6).

Bu derlemede, serbest radikaller ile bazı viral ve kronik hastalıklar arasındaki karşılıklı ilişkiyi açıklanmaya çalışılmıştır.

#### Reaktif Oksijen Partikülleri

Enfeksiyöz ajanlar ve bağışıklık sisteminin fagositoz yapan hücreleri (nötrofiller, eozinofiller, monosit ve makrofajlar), çok hızlı O<sub>2</sub> tüketerek serbest radikallerin ana kaynağını oluşturan solunum patlamasına yol açarlar (4, 7).

Serbest radikaller, hücre metabolizması sırasında meydana gelen enzimatik reaksiyonlarda ara ürünler olarak enzimlerin aktif yerinde devamlı oluşmaktadır. Ara ürünler olarak bilinen reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen, bazen enzimlerin aktif yerinden sızarak moleküler oksijenle kazara etkileşir ve serbest oksijen radikallerini meydana getirirler (1, 8). Kararsız yapıdaki bu reaktif oksijen türleri, kararlı hale gelmek için hücrelere saldırmakta ve hücre bileşenlerine zarar vermek suretiyle çeşitli hastalıklara yol açmaktadır (9, 10).

Direk kendisi zararlı etkiye sahip olmayan süperoksit radikali, bu etkisini hidrojen peroksidin kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olarak göstermektedir (8). Bu radikaller serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatarak hücrede karbon merkezli süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, organik hidroperoksit, hipoklorit, peroksinitrit, alkoksi ve radoksi radikalleri gibi çeşitli oksidantların oluşumuna neden olurlar (5).

Organizmada en çok görülen ROS doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojenin çıkmasıyla oluşan lipid radikalidir. Bu yapı önce oksijenle tepkimeye girerek lipid peroksi radikalini, daha sonrada lipidlerle zincir reaksiyon yapmak suretiyle lipid hidroperoksitleri oluşturur (11-13). Ortamdaki demir (Fe<sup>+2</sup>) ve bakır (Cu<sup>+1</sup>) iyonları hem lipid peroksit oluşumunu hızlandırmakta, hem de bu radikali sitotoksik ürünlere dönüştürmektedirler (2, 13).

Reaktif oksijenler elektron almak üzere lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ile reaksiyona girmektedirler. Bu oksidantlar fazla miktarda olduğunda membrandaki lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak permeabilitenin bozulmasına, dolayısıyla hücre içi iyon dengesizliğine neden olmaktadır (14). Ayrıca, proteinlerin, DNA ve RNA gibi moleküllerin yapısını bozarak birçok hastalığın oluşumunda önemli rol oynamaktadırlar (15).

Reaktif oksijen türleri, hücre zarında bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak asıl toksik etkilerini gösterirler (16, 17). Lipid peroksit radikalleri, bir yandan hücre membranındaki diğer doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken diğer taraftan açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine dönüştürür ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder (12, 13, 18, 19).

Malondialdehid (MDA) gibi tiyobarbütirik asid reaktifleri lipid peroksitlerin en çok bilinen aldehid formu olup, araşidonik asidin oksijenasyonu ya da poliansature yağ asitlerinin enzimatik olmayan oksidatif yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır (12-14, 16, 20). MDA, hücre zarındaki komponentlerin polimerizasyonu ve çapraz bağlanmasına neden olarak iyon transportu, enzimatik aktivite, hücre yüzey determinantlarının agregasyon durumları ve intrinsik membran özelliklerini değiştirmektedir (15). MDA, profibrogenetik sitokinleri (transforming growth faktör- $\beta$ 1 = TGF- $\beta$ 1) salan Kupffer hücrelerini aktive etmekte, ayrıca kollagen gen ekspresyonunu ve üretimini artırmaktadır. Bu nedenle, lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan MDA ölçümü hücresel hasarın derecesini ölçmede kullanılmaktadır. ROS'un direk ölçümü zor olduğu için moleküler ve enzimatik antioksidanların doku ve kandaki düzeyleri oksidatif durumu yansıtmaktadır (15-17, 21-23).

Koksidiozisli danalarda MDA seviyesinin arttığı ve buna bağlı olarak vücut savunma sisteminin bozulabileceği ifade edilmektedir (24). Kızıl ve Yüce (25), koksidiozisin köpeklerde oksidatif strese neden olduğunu bildirmişlerdir.

Radikaller; süperoksit, hidroksil radikali, peroksil, alkoksi ve radoksi radikalleri, semikinon radikal, hemoproteine bağlı serbest, radikaller, organik hidroperoksit, hipoklorit ve nitrik oksit olarak bilinmektedir (2, 4).

Hidrojen peroksit, peroksinitrit, lipid hidroperoksit, hipohalöz asit, N- halojenli aminler, singlet oksijen, ozon, azot dioksit ve hipokloröz asit ise radikal değildir (2, 4).

Bazı toksik maddeler hücrede ya serbest radikal üreterek ya da antioksidan aktiviteyi düşürerek serbest radikal üretimini artırır. Örneğin; azot dioksit gazının kendisi ( $\text{NO}_2$ ) lipid peroksidasyonunu başlatan etkili bir serbest radikaldir. Karbon tetraklorür ( $\text{CCl}_4$ )'ün karaciğerde triklorometile, onunda moleküler oksijenle etkileşerek peroksil radikaline dönüşmesi serbest oksijen radikaline dönüşen toksinlere örnektir. Yine karaciğerde

biriken paraquatın metabolizması sonrasında bol miktarda süperoksit radikalinin sentezlendiği bilinmektedir. Karaciğerde glutatyon miktarını azaltan parasetamolün antioksidan savunma sistemini azaltarak etki gösterdiği ifade edilmektedir (8, 15, 22).

Süperoksit üretiminin görüldüğü ana noktalardan birisi mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki Koenzim Q'dur (2, 8). Süperoksit anyonu elektron taşıma zinciri tarafından diğer noktalarda da üretilmektedir. Diğer ROS'u üreten bu radikal, kaynaklandığı yerden fazla uzağa sızmamaktadır (4).

Hidrojen peroksit bir serbest radikal değilse de, bir geçiş metali ( $\text{Fe}^{+2}$ ) ile tepkimeye girerek serbest radikal üretmekte ve hücre zarları üzerinden hücreye girebilmektedir (4, 11). Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), süperoksidin ( $\text{O}_2^-$ ) çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin iki proton ( $\text{H}^+$ ) ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Hidrojen peroksidin biyolojik sistemlerdeki asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur. Yağda çözünen bu radikal, oluştuğu yerden uzakta olan fakat  $\text{Fe}^{+2}$  içeren membranlarda bile hasar oluşturabilir (2, 8).

Radikaller içinde biyolojik moleküllere saldıran en tepkici tür hidroksil radikaldir. Bu radikal, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu ( $\text{Fe}^{+2}$  ve  $\text{Cu}^+$  varlığında) sonucu  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'ten sentezlenirken, suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da oluşmaktadır (4, 11). Bu moleküller tiyil radikalleri, karbon merkezli organik radikaller, organik peroksitler gibi yeni radikalleri oluşturarak büyük hasara neden olur (8).

Nitrik oksit (NO) bir radikal olarak, aynı anda tek elektronda içeren  $\text{Fe}^{+2}$  içerikli bileşiklere bağlanarak direk toksik etki göstermektedir. Aynı zamanda, NO yangı sırasında çok yüksek derişimdedir ve peroksinitrit yapmak üzere süperoksitle ya da  $\text{N}_2\text{O}_3$  yapmak üzere  $\text{O}_2$  ile enzimatik olmayan yoldan birleşir. Serbest radikal olmayan peroksinitrit kararlı, direk toksik etkili ve güçlü bir oksitleyici ajan olarak bilinmektedir (2, 4, 16).

### Antioksidanlar

ROS'un vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine, antioksidan savunma sistemleri adı verilir. Serbest oksijen radikalleri ile ilgili teori yaklaşık 50 yıl önceden beri bilinse de, son 20 yılda antioksidanların hastalıklara karşı koruyucu etkisi önem kazanmıştır (26, 27). Antioksidan olarak hareket edebilen birçok farklı madde bulunmaktadır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu engellemektedirler. Antioksidanlar, oksidatif zararın DNA'ya olan etkisini ve hücre bölünmesindeki anormal artışı azaltmak suretiyle kansere karşı koruyucu etki yaparlar (3, 11).

1990 yıllarında arteriyosklerozis, kanser, görme kaybı ve bazı kronik hastalıkların serbest radikallerin zararından ileri geldiğinin ortaya konulmasıyla

antioksidanların önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Antioksidanlardan zengin meyve ve sebzeleri az miktarda tüketen insanlarda kronik hastalıkların riskinin arttığı görülmüştür (10, 28).

Endojen-eksojen ya da enzimatik-non enzimatik şeklinde sınıflandırmalara tabi tutulabilen antioksidan sistem, normal şartlarda serbest radikal üretimiyle denge halindedir (11, 18, 29).

Enzimatik antioksidanlar; sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon, peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-transferaz, hidroperoksidaz, tioredoksin reduktaz, eozinofil peroksidaz, oksijenaz-L ve nitrikoksid sintaz'dan oluşmaktadır (3, 4, 10, 11, 18, 29-32).

Her hücre için esansiyel bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), peroksinitrit oluşumunu engeller. Ayrıca zincir tepkimelerin çok güçlü bir başlatıcısı olan süperoksiti  $O_2$  ve hidrojen peroksit'e çevirerek oksidatif strese karşı birinci savunma hattını oluşturur. Hidrojen peroksit, diğer ROS'a çevrilmediği sürece toksik değildir. (2, 4, 23).

Hücrede peroksizomlarda bulunan katalaz enzimi (CAT), hidrojen peroksitin dismutasyonundan sorumludur. Bu nedenle, en yüksek aktivite peroksizomların yoğun olduğu kan, kemik iliği, müköz membranlar, böbrek ve karaciğer gibi organlarda görülmektedir. Katalaz, immun sistem hücrelerinde hücreyi kendi solunum patlamasına karşı korumakla görevlidir (2, 4).

Glutatyon ( $\gamma$ -glutamilsisteinilglisin) vücudun oksidatif strese karşı korunmada kullandığı ana araçlardan bir tanesidir (19, 31). Hücrenin yükseltgenme-indirgenme dengesini koruyan önemli bir indirgen ve antioksidandır. Proteinlerdeki sülfidril (-SH) grupların korunması ve amino asitlerin hücre içine taşınmasında rol oynamaktadır (2). GSH-Px tarafından katalize edilen tepkimelerde tepkici -SH grupları  $H_2O_2$ 'i suya, lipid peroksidleri de toksik olmayan alkollere indirgemektedir. Yani elektronları glutatyon'dan hidrojen peroksit'e aktarmaktadır. İndirgenmiş olan glutatyon ise, reduktaz ile yenilenmektedir. GSH-Px, hücrede esas olarak sitozol ve mitokondrilerde bulunur ve peroksizomlar dışında oluşan  $H_2O_2$ 'nin dismutasyonunda kullanılır (4, 17, 33).

Non-enzimatik antioksidanlar ise C ve E vitamini,  $\beta$ -karoten, metallotionin, poliamin, melatonin, NADPH, adozin, sistein, hemosistein, koenzim Q-10, urat, ubikuinol, fitoöstrojenler, lipoik asit, flavonoidler, polifenoller, flavonoidler, taurin, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin, metionin, s-adenozil L-metionin, resveretrol, lökopen, nitroksidler, idebenonun, propofolun, selenyum ve manganez' den oluşmaktadır (3, 4, 8, 10, 11, 18, 29-32).

Doğada yaygın şekilde bulunan vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol); hücre membranlarını radikallerin peroksidatif hasarından koruyan, ve lipitte çözünen doğanın en etkin zincir kırıcı antioksidandır. Lipid peroksi radikaline bir elektron vererek radikali zararsız hale getirir ve

hücrelerin zarar görmesini engeller.  $\alpha$ -tokoferol hem membran yüzeyinde antioksidan etki yapmak, hem de membran stabilizasyonunu sağlamak suretiyle iki görev yapmaktadır (4, 34-36).

Yapılan çalışmalarda (35, 37) rasyona 800-1600 IU/gün vitamin E ilavesinin besi sığırlarında ağırlık artışı ve Enfeksiyöz Bovin Rhinotracheitis (IBR) insidansında %12-27 oranında azalmaya neden olduğu bildirilmektedir. Yine koyun çiçeğinde vitamin E miktarının azaldığı ve antioksidan sistemin zayıfladığı tespit edilmiştir (38). Akut enfeksiyonlarda plazmada makroligandlara bağlı olan Zn buradan ayrılarak amino asit mikroligantlara bağlanmakta ve glomerular filtrasyona rahatlıkla geçerek vücuttaki konsantrasyonu azalmaktadır (37, 39). MDA 4-hidroksinonenal ve hidrojen peroksit gibi oksidantların etkisini azaltan antioksidatif ajanların viral titreyi düşürmediği bildirilmiştir. Oysa E vitamini ilave edilmiş diyetle beslenen influenzalı yaşlı farelerin akciğer viral titreleri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşük bulunmuştur. IL-6 ve TNF-alfa gibi enfeksiyöz ajanların anoreksiye neden olarak kilo kaybına yol açtığı bildirilmektedir. Vitamin E ise bu ajanların anoreksik etkisini önlemek suretiyle kilo kaybını ve viral titreyi azaltmaktadır (39).

Sitozolda bulunan Vitamin C (Askorbik asit) hayati öneme sahip indirgeyici bir ajandır. Bir elektron vericisi olarak bilinen vitamin C, indirgenmiş vitamin E'yi tekrar rejenere ederek antioksidan etkisini göstermektedir. Suda çözünen bu vitamin, ayrıca kan, membran ve lipoprotein taneciklerinde bulunan yağda da çözünür. Kollajen ve hormon sentezi, immun sistemi destekleyici ve bazı tepkimelerde oksidasyon-redüksiyon koenzimi olarak görev alması yanında, serbest radikal savunmasında da rol oynamaktadır (1, 4, 10, 34, 36, 40).

Isı ve rutubet stresine maruz bırakılan broiler ırkı tavuklarda vitamin C ve E (sırasıyla 200 ve 250 mg/kg) kombine ve bireysel olarak kullanılmış, sonuç olarak vitaminlerin birlikte verilmesinin daha yüksek bir eritrositik antioksidan seviye sağladığı görülmüştür (41).

L- askorbik asit, başta influenza virüsü olmak üzere iyi bilinen bir anti-viral ajandır (40, 42). Vitamin C sentezleyemeyen Gulo farelerde yapılan çalışmada (42), C vitamininin enfeksiyonun erken döneminde influenza virüsüne karşı IFN -  $\alpha$  /  $\beta$  artan üretimi ile in vivo anti-viral bağışıklık etkisini gösterdiği bildirilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin etkilediği atlarda, bronkoalveolar lavaj sıvısındaki askorbik asit konsantrasyonu kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (43).

Vücutta sentezlenemeyen karotenoidler ( $\beta$ -karoten) suda çözünmeyen, vitamin A'nın öncü maddesi olarak bilinen, bitkilerde bulunan ve açık sarı-kırmızı renk veren pigmentlerdir.  $\beta$ -karoten, ileri derecede tepkici oksijeni (singlet) baskı altına alarak yağ dokuya zarar veren peroksidlerin oluşumunu engeller. Karotenoidler zincir kırıcı etki yaparak kanser, ateroskleroz ve diğer bazı hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilmektedir. Fakat serbest radikalin pro-oksidan şeklinde olması  $\beta$ -karotenin etkisini engellemektedir (4, 44, 45). Bir çalışmada (46),

linik mastitisli ineklerde oksidatif stresin geliřtiđi,  $\beta$ -karoten seviyesinin sublinik mastitisli ve sađlıklı ineklerden daha dűřük olduđu saptanmıřtır.

Sűperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen fakat enzim olmayan bileřikler de organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesini sađırlar (29, 47).

### Oksidatif Stres

Vűcudun antioksidan savunma sistemi ile serbest radikaller arasındaki dengenin oksidanlar lehine kayması durumuna oksidatif stres denilmektedir (45).

Oksidatif stres, hűcre membranı ve diđer hűcre bileřenlerinin deđiřimiyle sonuřlanan lipidlerin ve diđer makromolekűllerin oksidatif tahribatına yol ařarak (7) hűcrenin nekroz ve ۆlűműne dolayısıyla doku hasarı ve kronik hastalıklara sebep olmaktadır (48, 49).

Sigara, viral enfeksiyonlar, yangı, iskemi-reperfüzyon, geçiř metallerinin ařırı birikimi, kanser ilařları ve radyasyon gibi pek çok sebep oksidatif stresi arttırabilir (50). İyonize radyasyona maruz kalan hűcrelerin normal hűcrelere gűre oksidatif strese karřı daha duyarlı olduđu ileri sűrűlmektedir (12).

### Hastalıkların Patogenezinde Oksidatif Stresin nemi

Serbest oksijen radikallerinin, kurřun zehirlenmesi, karbon tetraklorűre bađlı karaciđer hasarı, aminoglikozid, ađır metal nefrotoksitesisi gibi ilař ve toksinlerden oluřan reaksiyonlar ile glomerűlonefrit, hepatit B, iskemi, C ve E vitamini eksikliđi, kanser, amfizem, porfiria, bronkopulmoner displazi, arterosklerozis, pankreatitis, romatoid artrit, yařlanma, nűrodejeneratif bozukluklar, hemolitik anemi, kardiyovaskűler ve otoimmün bozukluklar gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların geliřiminde etkili olduđu bildirilmektedir (3, 15, 22, 28, 51).

Reaktif oksijen ve nitrojen metabolitleri birçok hastalık ve metabolik olayda karmaşık bir rol oynamaktadır. Virűs canlı hűcrelerde çoğaldığı için, bu gibi metabolitler bir konakçı savunma mekanizması gibi hizmet etmek yanında virusun çoğalmasını etkiler. Örneđin grip sırasında akciğerlerde ۆretilen sitokinler gribin sistemik etkilerine katkıda bulunabilir. Oksidatif stresin insanlarda viral immün yetmezlik enfeksiyonunda da mevcut olduğu ispatlanmıştır (3).

Antioksidanlar lipid mediatűrleri ve sitokinlerin zararlı etkilerini engelleyen ajanlarla birlikte, viral hastalıkların tedavisinde ۆnemli bir rol oynamaktadır. Bu ajanlar, sadece hastalık semptomlarını hafifletmekle kalmaz, aynı zamanda bazı viral hastalıklarda kanser gelişimiyle bağlantılı kronik oksidatif stresin uzun sűreli etkisini de azaltırlar (52).

Çiftlik hayvanlarında pneumoni ve enteritis gibi ۆnemli enfeksiyoz hastalıkların oksidatif stres olarak bilinen kimyasal bir fenomenle iliřkili olduđu dűřűnűlmektedir. Oksidatif stresle bađlantılı mekanizmaların hastalıkların erken geliřim safhasında

ۆnemli olabileceđi ileri sűrűlmektedir (49). Domuzların *Actinobacillus pleuropneumoniae* enfeksiyonunda plazma çinko, askorbik asit ve  $\alpha$ -tokoferol dűzeyleri enfeksiyon sűresince dűřműř, C-reaktif protein, interlűkin-6, haptoglobin ise artmıřtır (53).

Kuru dűnemde vűcut kondűsyon skoru yűksek olan ineklerin oksidatif strese daha duyarlı oldukları bildirilmektedir. Ayrıca beta hidroksibűtirik asit ve esterleřmemiř yađ asitleri miktarı yűksek olan ineklerde, antioksidanların daha dűřük ROS ve tiyobarbutirik asid reaktif maddeler seviyesinin daha yűksek olduđu ileri sűrűlmektedir. Bu hayvanlarda, dođum sonrası eritrosit ve plazma tiyol grupları ile SOD miktarının dűřtűđű saptanmıřtır (54). Topallık bulunan ineklerde antioksidan GSH-Px ve CAT konsantrasyonları ile plazma fibrinojen ve TBARS miktarları sađlıklı ineklerden daha yűksek bulunmuřtur. Aynı ineklerde biotin miktarı, SOD ve glutatyon aktivitesinde ise ۆnemli dűřűř saptanmıřtır (55). Bařka bir çalıřmada (46) ise, klinik mastitisli ineklerdeki GSH seviyesi sublinik mastitisli ve sađlıklı ineklerden daha yűksek bulunmuřtur.

Yapılan bir çalıřmada (38), koyunlarda poxvirus enfeksiyonunun serbest radikal oluřumunda artıřa ve asıl antioksidan sisteminde zayıflamaya neden olduđu ileri sűrűlmektedir.

Sepsis durumunda antioksidanların rolű hakkında daha ۆđrenilecek birçok řey olduđu bildirilmektedir (56). Septik řok durumlarında oluřan endotoksemi, lipid peroksidasyonunu hızlandırmaktadır. Lipid peroksidasyon seviyelerinin deđerlendirildiđi bir çalıřmada (57), ۆlen domuzlardaki arteriyel kandaki pCO<sub>2</sub> basıncı ۆlen domuzlarda daha yűksek bulunmuř ve 15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  ile seviyesiyle arasında bir korelasyon olduđu saptanmıřtır. Endotoksemi sırasında hem serbest radikal hem de oksidatif modifikasyonu katalize eden cyclo-oksijenaz meydana geldiđi, lipid peroksidasyonun artan mortalite ve organ disfonksiyonuyla iliřkili olduđu ileri sűrűlmektedir (57).

Metha ve ark. (58) sepsis ile endotoksemi arasında bir ilişki olduğunu ve endotoksemi sırasında NO ekspirasyonunun arttığını ifade etmektedir. Bařka bir çalışmada (59) ise, domuzlarda *Escherichia coli*'ye cevap olarak akciğer savunmasının arttığı ancak NO ekspirasyonunun olmadığı saptanmıştır.

N-asetilsistein; sisteninin bir kaynađı olup, GSH konsantrasyonunu yűkseltir ve bu nedenle antioksidan savunma sistemini potansiyel olarak gűçlendirir. Ancak, domuzlarda yapılan bir kontrol çalıřmasında endotoksemi ۆzerine N-asetilsistein'in bir etkisinin olmadıđı gűrűlműřtűr. GSH konsantrasyonu artmasına karřın, akciđer ve karaciđer hemodinamikleri, oksijen deđiřimi, 8-isoprostan, oksidatif stres ve metabolizması ۆzerine hiçbir etkisi gűrűlmemiřtir (60).

*Taenia canis* ve *T.leonina* ile enfekte kűpeklerde, lipid peroksidasyonunun artıřına paralel olarak antioksidan miktarında gűrűlen azalmanın dokulardaki oksidatif hasara iřaret ettiđi belirtilmektedir (61).

Beslenme bozukluğu enfeksiyöz hastalıklara karşı duyarlılık artışı ile sonuçlanmaktadır. Beslenme enfeksiyöz hastalıklarda vücudun immun cevabını etkileyebilir. Konakçılardaki enfeksiyon duyarlılığı ve şiddetindeki artış immun sistemdeki bozukluğun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle malnutrisyon sadece konakçıyı değil, aynı zamanda patojeni de etkilemektedir. Örneğin, selenyum eksikliğine maruz kalan farelerde orta şiddetdeki grip virüsü pnömoni, iyi huylu coxsackie virus ise miyokarditise yol açabilmektedir. Bu farelerde izole edilen virüslerin mutasyona uğradıkları görülmüştür. Virüs türündeki bu değişimler, virüsün artan patojenitesinden ileri gelmektedir (62).

ROS ve NO mikrobiyel enfeksiyonların farklı dönemlerinde aşırı miktarda sentezlenir. ROS ve NO bakteri ve protozoa üzerinde antimikrobiyel bir etkiye sahip olsalar bile, grip ve diğer bazı nörotropik virüs enfeksiyonlarında ters bir etkiye sahiptirler. Serbest radikal biyolojisi çeşitli hastalıkların patogenezisini aydınlatmada önemlidir. Süperoksit ve NO gibi moleküllerin çeşitli enfeksiyöz hastalıkların patogenezisinde anahtar rol oynadığı vurgulanmaktadır (63). Lipid peroksidasyon ve oksidatif stresin göstergesi olan NO ve MDA düzeyleri sıgırların şap hastalığında yüksek bulunmuş, hayvanların tedavisine antioksidan ilaçların ilavesinin faydalı olacağı bildirilmiştir (64).

Oksidatif stres ve bazı viral karakterli maddelerin sebep olduğu sitotoksite, hepatitis gibi bazı kronik hastalıkların oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Kronik hepatitis C (HCV) hastalığında antioksidan savunma mekanizması yetersiz olup, oksidatif stres meydana gelmektedir. Oksidatif stres ve lipid peroksidasyon, hepatositlerin nekroz ve yangısına yol açan karaciğer yağlanması önemli bir rol oynamaktadır. Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında, HCV'li hastalarda saptanan yüksek MDA ve oksidatif protein ürünlerinin miktarı kronik hepatitis C hastalığını değerlendirmede önemli bulunmuştur. Bu nedenle, HCV enfeksiyonuna sahip hastalarda antioksidatif tedavinin faydalı olacağı bildirilmiştir (26, 65).

AIDS ve viral hepatit gibi kronik viral enfeksiyonlarda oksidatif stres gelişebilir ve hepatitislerde hepatosellüler karsinomun hızlı gelişimine katkıda bulunabilir (52). Lebensztejn ve ark. (17)'de, karaciğer hücrelerindeki asıl yıkımdan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonu sorumlu tutmaktadırlar. Bianchi ve ark. (16) sirozisli hastalarda oksidatif stresin göstergesi olan lipoperoksidasyonun var olduğunu ve bunun doymamış yağ asitlerinin eksikliğinden veya enzim yokluğundan ileri geldiğini ifade etmektedirler.

Kuş gribi virüsüyle (H5N1) enfekte farelerde kontrol grubuna göre SOD miktarının daha düşük, oysa ROS konsantrasyonu ve akciğerdeki tahribatın daha büyük olduğu görülmüştür. Laurik asid ve süperoksit dismutaz ile tedavi edilen farelerde orta düzeyde bir tedavi etkinliği gözlenmiş, ROS'un H5N1 virüsü ile enfekte farelerde akciğerdeki tahribatta önemli rol oynayabileceği ifade edilmiştir (66).

Grip virüsüyle enfekte farelerin akciğerinde saptanan süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), potansiyel patojenik ajan olarak kabul edilmiştir. Bu tespit, direk viral sitotoksitenin (sitopatik etki) anlaşılmasında önemlidir. Radikallerin viral hastalıklarda üretilen primer toksik madde olduğu, aynı zamanda virüslerin replike olduğu organ ve dokulardaki hasarın mekanizmasını, viral enfeksiyonlar ile immun sistem arasındaki etkileşimi açıklayabileceği belirtilmektedir. Toksik radikalleri etkisizleştiren ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olan CuZn-SOD'ın enfekte farelerde önemli bir koruyucu etkisi ispatlanmıştır. Benzer sonuçların viral hastalıklarda da bulunabileceği iddia edilmiştir (19, 66).

Hücrelerde viral replikasyonun moleküler mekanizması üzerine yapılan bir çalışmada (20), virus ve konakçı arasındaki karşılıklı etkileşimde konakçıdan salınan moleküllerin bu mekanizmada kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır. Son on yılda konakçıdan bırakılan ROS ile viral patogenezis arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (19, 20, 67). Grip virüsü ile oluşturulan deneysel bir enfeksiyöz hastalıkta, viral patogeneziste ROS'un önemi ve enfekte akciğerde süperoksit üretimi sonucu gelişen oksidatif stresin varlığı ortaya konulmuştur (68). Bu enfeksiyöz hastalıkta, viral replikasyon durumunda konakçı immun yanıtı olarak  $O_2^-$  üretiminin arttığı bildirilmiştir. Bu artışın konakçı tarafından sentezlenen bir faktörün aşırı üretiminin patolojik bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidroksil ( $OH^-$ ) gibi oksijen radikallerinin viral hastalıkların patogenezisinde patojenik molekül olabileceği vurgulanmaktadır. Viral hastalıklarda interferon- $\gamma$  gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımının artırılması suretiyle NO (izoform NO sentezi-İNOS) sentezi meydana gelmektedir. Vücudun yabancı olduğu bakterilerle karşılaşması halinde NO ve  $O_2^-$  üretiminin konakçı immun cevabı sırasında aşırı miktarda arttığı belirtilmektedir (20).

Köpeklerde morbidite ve mortalitesi en yüksek olan parvovirus enfeksiyonu, gastroenteritisin viral nedenleri arasında en önemli yeri tutar. Parvovirus ile enfekte köpeklerde oksidatif stresin göstergesi olarak MDA seviyesi ve SOD ve CAT aktivitelerinde değişimler gözlenmiş ve enfekte köpeklerde kan çinko düzeyinde düştüğü ortaya konmuştur (69). Karadeniz ve ark. (70) köpeklerde akut gençlik hastalığı sırasında antioksidan sistemin zayıflamasına ve lipid peroksidasyona yol açan ROS artışından bahsetmektedirler.

Sonuç olarak; normal metabolizma sırasında vücutta az miktarda sentezlenen ve vücuda zarar vermeyen serbest oksijen radikalleri, viral hastalıklarda, iyonize radyasyona maruz kalma ve çevre kirliliği gibi bazı durumlarda aşırı miktarda üretilmekte ve oksidatif strese yol açmaktadır. Oksidatif stres, enfeksiyonlarda patojenlerin virulansını etkileyebilmektedir. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin bazı viral ve kronik hastalıkların patogenezisinden sorumlu partikül olduğu ileri sürülmektedir.

**Kaynaklar**

1. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huyc C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J of Biomedical Sci* 2008; 4: 89-96.
2. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan biyokimyası II. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006.
3. Özdem SS, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Üniv Tıp Fak Derg* 1994; 11: 63-71.
4. Colleen S, Marks AD, Lieberman M. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası "Klinik Yaklaşım". 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Yayınları, 2007.
5. Genestra M. Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal* 2007; 19: 1807-1819.
6. Tabakođlu E, Durgut R. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Derg* 2013; 3: 69-75.
7. Tokoyuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathology International* 1999; 49: 91-102.
8. Altınışık M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. Aydın: Tıp Fak Biyokimya Ders Notları; 2000.
9. Janssen YM, Van Houten B, Borm PJ, Mossman BT. Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest* 1993; 69: 261-74.
10. Sardesai VM. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract* 1995; 10: 19-25.
11. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Yayınları, 1995.
12. Katz D, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. Effect of radiation on red cell membrane and intracellular oxidative defense systems. *Free Radic Res* 1996; 24: 199-204.
13. Sözmen EY. Yaşlanma biyokimyası. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY. (Editörler). İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002: 665-674.
14. Kellogg EW, Irwin FI. Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. *J Biological Chemistry* 1977; 262: 6121-6728.
15. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Prior W. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-645.
16. Bianchi G, Marchesini G, Fabbri A, et al. Lipoperoxide plasma levels in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 784-788.
17. Lebensztejn DM, Chwiećko M, Semeniuk J, Kaczmarek M, Farbiszewski R. The role of free oxygen radicals in children with chronic viral hepatitis B. *Rocz Akad Med Białymst* 1995; 40: 667-672.
18. Bao YP, Williamson G, Tew D, et al. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: Concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth* 1998; 81: 584-589.
19. Maeda H, Akaike T. Oxygen free radicals as pathogenic molecules in viral diseases. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 198: 721-727.
20. Akaike T, Suga M, Maeda H. Free radicals in viral pathogenesis: Molecular mechanisms involving Superoxide and NO. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 64-73.
21. Britton RS, Bacon BR. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. *Hepato-Gastroenterology* 1994; 41: 343-348.
22. Karaca M. Köpeklerde karaciğer toksikasyonlarında akut faz proteinleri (haptoglobin, serüloplazmin ve fibrinojen) ve lipid peroksidasyonun (malondialdehit ve redükte glutatyon) tanısal önemi. Doktora Tezi, Van: Yüzüncüyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.
23. Uysal M. Serbest Radikaller, Lipid Peroksitleri ve Organizmada Prooksidan-Antioksidan Dengeyi Etkileyen Koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-341.
24. Yılmaz S, İssi M, Kandemir FM, Gül Y. Koksidiyozisli Besi Danaların Oksidan-Total Antioksidan Kapasiteleri ve Hematolojik Parametreler. V. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi, 137-138, Aydın, 2011.
25. Kızıl O, Yuce A. Oxidative stress in dogs with coccidiosis. *Rev Med Vet* 2009; 160: 495-499.
26. Melhem A, Stern M, Shibolet O, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: Results of a phase I clinical trial. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 737-742.
27. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
28. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91: 23-30.
29. Gültekin F, Delibas N, Yaşar S, Kılınç I. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Arch Toxicol* 2001; 75: 88-96.
30. Diplock AT. Antioxidant nutrients and disease prevention: An Overview. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1895-1935.
31. Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000; 153: 83-104.
32. Nagy IZ. Chemistry, toxicology, pharmacology and pharmacokinetics of idebenone: A review. *Arch Gerontol Geriatr* 1990; 11: 177-186.
33. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 577-586.
34. Byers T, Geraldine P. Dietary carotenes, vitamin c, and vitamines as protective antioxidants in human cancers. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 139-159.

35. Hutcheson DP, Cole NA. Vitamin E and selenium for yearling feet lot cattle. *Fed Proc* 1985; 44: 549.
36. Pekiner BD. Vitamine as an antioxidant. *J Fac Pharm* 2003; 32: 243-267.
37. Chirase NK, Hutcheson DP, Thompson GB. Feed intake, rectal temperature, and serum mineral concentrations of feedlot cattle fed zinc oxide or zinc methionine and challenged with infectious bovine rhinotracheitis virus. *J Anim Sci* 1991; 69: 4137-4145.
38. Issı M, Gul Y, Yılmaz S. Clinical, haematological and antioxidant status in naturally poxvirus infected sheep. *Rev Med Vet* 2008; 159: 54-58.
39. Han SN, Meydani M, Wu D, et al. Effect of long-term dietary antioxidant supplementation on influenza virus infection. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: 496-503.
40. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 18-35.
41. Jena BP, Panda N, Patra RC, et al. Supplementation of vitamin E and C reduces oxidative stress in broiler breeder hens during summer. *Food and Nutrition Sciences* 2013; 4: 33-37. doi: 10.4236/fns.2013.48A004
42. Kim Y, Kim H, Bae S, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immun responses through production of interferon-  $\alpha/\beta$  at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune network* 2013; 13: 70-74.
43. Deaton CM, Marlin DJ, Smith NC, et al. Antioxidant and inflammatory responses of healthy horses and horses affected by recurrent airway obstruction to inhaled ozone. *Equine Veterinary Journal* 2005; 37: 243-249.
44. Ötleş S, Atılı Y. Karotenoidlerin insan sağlığı açısından önemi. *Pamukkale Üniversitesi Müh Fak Derg* 1997; 3: 249-254.
45. Sies, H. Oxidative stress. *Orlando: Academic Press LTD*, 1991.
46. Kızıl O, Akar Y, Yuksel M, Saat N. Oxidative stress in cows with acute puerperal metritis. *Rev Med Vet* 2010; 161: 353-357.
47. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Derg* 2005; 10: 117-122
48. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1-9.
49. Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *Vet Journal* 2007; 173: 502-511.
50. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2nd edition. Oxford: Clarendon Press, 1989.
51. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1161-1208.
52. Peterhans E. Reactive oxygen species and nitric oxide in viral diseases. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 107-116.
53. Lauritzen B, Lykkesfeldt J, Skaanild MT, et al. Putative biomarkers for evaluating antibiotic treatment: An experimental model of porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *Res Vet Sci* 2003; 74: 261-270.
54. Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A. Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 2005; 88: 2017-2026.
55. Al-Qudah KM, Ismail ZB. The relationship between serum biotin and oxidant/antioxidant activities in bovine lameness. *Res Vet Sci* 2010; 92: 138-141.
56. Cross CE, van Asbeck BS, Halliwell B. More antioxidants in sepsis: still paved with uncertainties. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 569-571.
57. Basu S, Eriksson M. Lipid peroxidation induced by an early inflammatory response in endotoxaemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 17-23.
58. Metha S, Javeshghani D, Datta P, Levy RD, Magder S. Porcine endotoxemic shock is associated with increased expired nitric oxide. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 385-393.
59. Kaftan HA, Clark PL, Norberg M, et al. Endogenous production of nitric oxide in endotoxemic piglets. *Biology of the Neonate* 2003; 83: 42-48.
60. Vassilev D, Hauser B, Bracht H, et al. Systemic, pulmonary, and hepatosplanchnic effects of *N*-acetylcysteine during long-term porcine endotoxemia. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 525-532.
61. Kozan E, Avcı G, Kırçalı SF, Birdane FM, Köse M. Askaridiosisli ve tedavi edilmiş köpeklerde antioksidan düzeylerinin ve bazı biyokimyasal parametrelerinin incelenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2010; 57: 93-97.
62. Beck MA. Antioxidants and viral infections: host immune response and viral pathogenicity. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 384-388.
63. Akaike T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation. *Rev Med Virol* 1998; 11: 87-101.
64. Mousa SA, Galal MKH. Alteration in clinical, hemobiochemical and oxidative stress parameters in egyptian cattle infected with foot and mouth disease (FMD). *J Anim Sci Adv* 2013; 3: 485-491.
65. Özenirler S, Erkan G, Gülbahar O, ve ark. Serum levels of advanced oxidation protein products, malonyldialdehyde, and total radical trapping antioxidant parameter in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 47-53.
66. He G, Dong C, Luan Z, et al. Oxygen free radical involvement in acute lung injury induced by H5N1 virus in mice. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2013; 7: 1-9.
67. Schwartz KB. Oxidative stress during viral infection: A review. *Free Radical Biology and Medicine*. 1996; 21: 641-649.
68. Oda T, Akaike T, Hamamoto T, et al. Oxygen radicals in influenza-induced pathogenesis and treatment with pyran polymer-conjugated SOD. *Science* 1989; 244: 974-976.

69. Panda D, Patra RC, Nandi S, Swarup D. Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. Res Vet Sci 2009; 86: 36-42.
70. Karadeniz A, Hanedan B, Cemek M, Brk MK. Köpeklerde gençlik hastalığı ve oksidatif stres arasındaki ilişki. 10. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi (Uluslararası Katılımlı) 27-30 Haziran, Kapadokya – Nevşehir 2013; 71.