

İnfeksiyon Hastalıklarında Oksidatif Stres ve Antioksidan Tedavi

Taner YILDIRMAK*

* Ankara Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Oksidatif stresi yaratan prooksidanların çoğu serbest radikallerdir. Bunlara ilişkin çalışmalar, 1970'lerde iyonizan radyasyona maruz kalınmasıyla in vivo serbest radikal oluşumunun gözlenmesine dayanmaktadır. 1980'lerin başında yapılan temel araştırmalar biyoloji ve tıpta yoğun ilgi yaratmıştır. İnflamasyon, karsinogenez, yaşlanma, ilaç etki ve toksiteleri, kronik dejeneratif hastalıklar, iskemi-reperfüzyon hasarları öncelikli çalışma konularıdır. Yapılan araştırmaların klinik yansımaları henüz yeterince gerçekleşmiş değildir. İnfeksiyon hastalıklarına ilişkin geniş bir çalışma alanı olacağının işaretleri görülmektedir. Bu derlemede, öncelikle oksidatif stres ve antioksidan tedavi genel anlamda gözden geçirilip, infeksiyon hastalıklarıyla ilişkili dağılık ve daha çok preklinik ağırlıklı olan araştırmalar değerlendirilecektir.

OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres; vücutta ve dokulardaki prooksidan-antioksidan dengenin prooksidanlar lehine bozulmasını tanımlamaktadır. Prooksidanlar olarak bilinen reaktif oksijen türlerinin meydana gelişi normal aerobik yaşamın doğal bir sonucudur. Oksijen içeren ortamlardaki hücrelerin varlığı ve gelişimi güçlü antioksidan enzimler ve enzim dışı antioksidan sistemler olmaksızın mümkün değildir. Aerobik yaşamda, devamlı oluşan prooksidanların antioksidanlar tarafından düzenli olarak soğurulması ve tüketilerek dengelenmesi gerekmektedir. Aksi takdirde oksidatif hasar oluşur ve bunun birikimiyle patofizyolojik olaylar gelişebilir^[1].

Hastalıklarla ilişkili olarak oksidanlar başlıca üç yolla birikirler:

1. Normal hücre içi işlevler esnasında aşırı ve uygunsuz oluşumları veya dokuları koruyucu antioksidan sistemlerde yetersizlikler,
2. Lokal olarak inflamatuvar hücrelerden salınım,
3. Yabancı maddelere sekonder oksidan oluşumu (ilaçlar, inhale edilen gazlar vs).

Şekil 1'de doku hasarıyla oluşan serbest radikal reaksiyonu sonuçları görülmektedir.

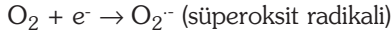
Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Oluşumu

ROS'lerin çoğu oksijen serbest radikalleridir ve oksidatif hasarla ilgilidirler. Atomlar orbital denilen yörüngelerinde en çok ikişer elektron bulundurlar ve bunlar eksenlerinde birbirine zıt olarak dönerler, "serbest radikal" deyimi; orbitallerinde bir ya da daha çok eşleşmemiş elektron bulunduran metabolitleri tanımlamaktadır. Serbest radikallerin çoğu moleküler oksijenden oluşur, reaktif ve dengesiz bileşiklerdir. İçerdikleri eşleşmemiş elektronlar nokta (·) ile sembolize edilmektedir^[2].

Tablo 1'de ROS'ler gösterilmiştir^[1,3,4]. Bunların hepsi serbest radikal değildir; bazıları örneğin singlet oksijen (1O_2) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) nonradikaldirler. ROS'lerin ömürleri birbirinden farklıdır. Hidroksil radikali ($OH\cdot$) en reaktif ve en kısa ömürlü olanıdır (10^{-9} saniye), peroksil radikali ($ROO\cdot$) uzun

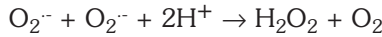
ömürlüdür (7 saniye). Çok kısa ömürlü oluşları ve düşük konsantrasyonlarda bulunmaları ROS'ler ile yapılacak çalışmaları zorlaştırmaktadır.

Aerobik organizmalarda oksijen mitokondrial solunum zinciri sonucunda suya indirgenir. Mitokondriler hücrede tutulan O_2 'nin %95'ini H_2O_2 'ye indirgerler. Bu esnada meydana gelen elektron kaçağı (mitokondrial elektron akışının %1-2'sidir) bir radikal olan süperoksit anyonunu ($O_2^{\cdot-}$) oluşturur.

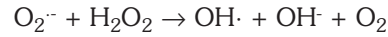


Normal metabolik şartlarda yukarıda bahsedilen yollarla insan vücudunda her hücrenin günde 10^{10} $O_2^{\cdot-}$ molekülüne maruz kaldığı hesaplanmıştır^[5].

Mitokondri solunum zinciri dışındaki $O_2^{\cdot-}$ kaynakları şunlardır; çözüner oksidaz enzimleri (NADPH oksidaz, D-amino asit oksidazları, ksantin oksidaz gibi), epinefrin, kuinoid substratlar (koenzim Q_{10} ve K vitamini gibi) ve sitokrom P450 sistemi. Çeşitli yollarla açığa çıkan $O_2^{\cdot-}$ süperoksit dismutaz (SOD) varlığında dismute olarak H_2O_2 'ye dönüşür:

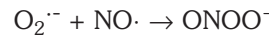


H_2O_2 tek başına hücrelere toksiktir ve DNA yıkımı, membran hasarı, hücreden Ca^{2+} salınımı sonucunda buna bağlı proteaz ve nükleazların aktivasyonuna yolaçar. Hücre ve dokular H_2O_2 ile başa çıkmak için demir ve bakır bağlayan proteinlerce donatılmışlardır (transferrin, ferritin, seruloplazmin, metallothionein gibi). Ayrıca katalaz ve glutatyon peroksidaz H_2O_2 'yi H_2O 'ya indirger. Fizyolojik olarak $O_2^{\cdot-}$ kadar H_2O_2 'nin de uzaklaştırılması organizma için avantajdır. Serbest radikal içeren bölgede katalitik miktarlarda serbest demir ve bakır varsa $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 metal katalizli Haber-Weiss reaksiyonuyla $OH^{\cdot}$ radikali oluşturabilir. $OH^{\cdot}$ hücreler için çok toksiktir:

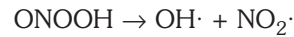
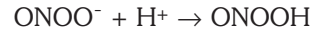


NO sentetaz, L-argininden nitrik oksit (NO) sentezlenmesini katalizler. NO sentetaz enzimi; endotel hücreler, nöronlar, makrofajlar, monositler, granülositler ve hepatositlerde bulunmaktadır. NO sentetaz yapımı hücrelerin bakterilerce (lipopolisakkaritler) veya TNF- α gibi sitokinlerce aktivasyonu ile meydana gelmektedir;

2L-arginin + $4O_2$ + 3NADPH + $3H^+$ $\rightarrow$ 2L-sitülin + $2NO^{\cdot}$ + $4H_2O$ + 3NADP+ $NO^{\cdot}$ ve $O_2^{\cdot-}$ / H_2O_2 birbirlerinin sitotoksik etkilerini potansiyalize edebilirler. $NO^{\cdot}$ ile $O_2^{\cdot-}$ etkileştiğinde peroksinitrit anyonu ($ONOO^-$) oluşur, bu kuvvetli oksidan bir maddedir;



$ONOO^-$ protonlandığında süratle nitrojen dioksit ($NO_2^{\cdot}$) ve toksik metabolit $OH^{\cdot}$ 'le bozunur;

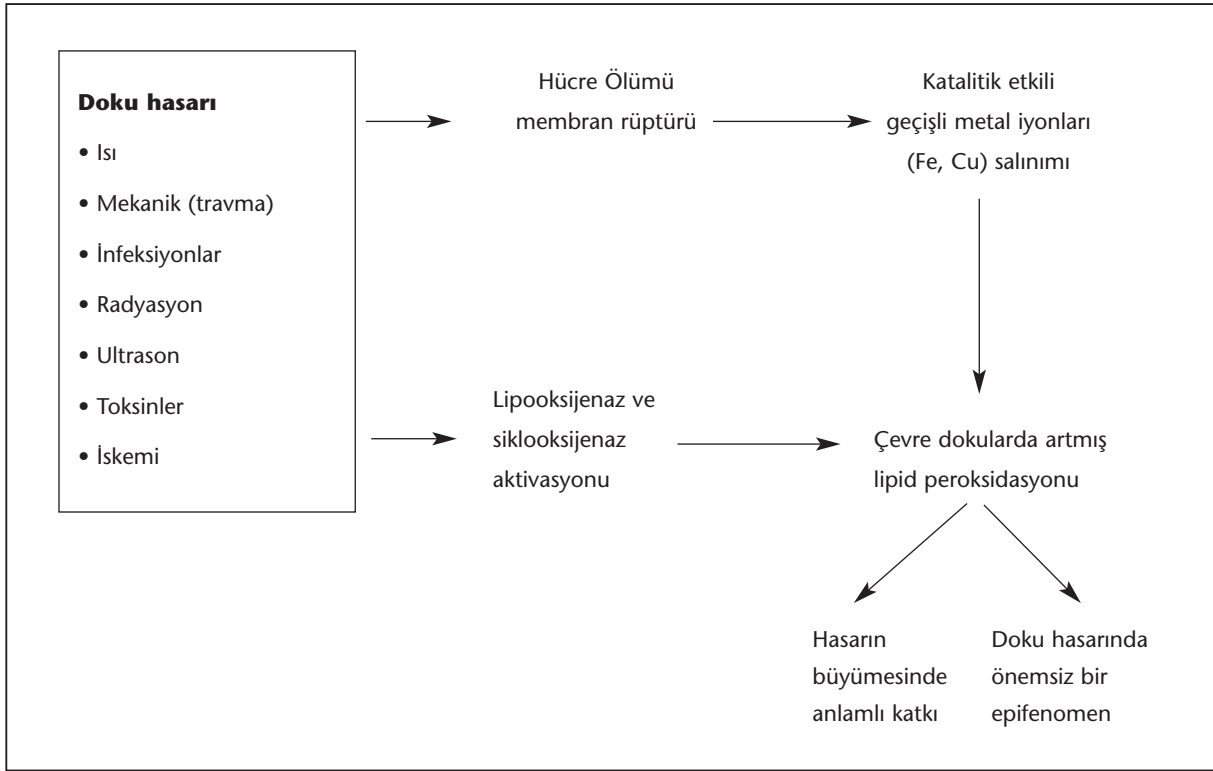


Aktive fagositik hücreler (nötrofil eozinofil ve her tipte makrofajlar) NADPH oksidaz ile $O_2^{\cdot-}$ üretirler. Bu işlev fagosite edilen bakterilerin temizlenmesinde önemlidir, oksidatif patlama (burst) denilen bu olay esnasında fagositik hücrelerdeki O_2 tüketimi 4 ile 100 kat artmaktadır. Oksidatif patlamanın kontrolünde beş mekanizma vardır ;

1. Endojen GTPase NADPH oksidaz aktivasyonunu sınırlar,
2. Fagosit granüllerindeki laktoferrin serbest demiri bağlar,
3. Fagositlerin kendilerini koruyucu SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan sistemleri

Tablo 1. Oksidatif stresle ilgili reaktif oksijen türleri

• $O_2^{\cdot-}$	Süperoksit anyonu	Tek elektron redükte durum
• $HO_2^{\cdot}$	Perhidroksi radikali	Protonlanmış $O_2^{\cdot-}$, oldukça lipid çözüner
• H_2O_2	Hidrojen peroksit	İki elektron redükte durum, $O_2^{\cdot-}$ veya O_2 'den oluşur
• $HO^{\cdot}$ ($OH^{\cdot}$)	Hidroksil radikali	Üç elektron redükte durum, çok reaktif
• $RO^{\cdot}$ ($LO^{\cdot}$)	Alkoksil radikali	Oksijen merkezli organik radikal
• $ROO^{\cdot}$ ($LOO^{\cdot}$)	Peroksil radikali	Genelde organik hidroperoksitten oluşur
• $ROOH$ ($LOOH$)	Organik hidroperoksit	
• 1O_2	Singlet moleküler oksijen	Birincil eksite durum
• RO^*	Eksite karbonil	
• $HOCl$	Hipokloröz asit	Miyeloperoksidaz ile nötrofillerde oluşur



Şekil 1. Hücre hasarlarının çevre dokularda serbest radikal reaksiyonlarına yol açışı

vardır, yoğun taurin maddesinin hipokloröz asit'i (HOCl) etkisiz hale getirdiği düşünülmektedir,

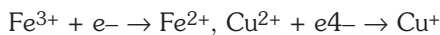
4. Bazı hücreler kamikaze gibi kendilerini feda ederler,

5. Sıvılar ve hedefi çevreleyen hücrelerin koruyucu sistemleri vardır.

Nötrofillerde görülen diğer bir öldürme mekanizması miyeloperoksidaz yoluyla oluşan HOCl oluşumudur, bu güçlü bir antibakteriyeldir ve radikal değildir. Ancak tiyol grupları HOCl ile kolayca okside olurlar. Düşük moleküler ağırlıklı tiyol bileşiklerinden glutatyon (GSH), N-asetilsistein ve merkaptopropionilglisin gibi maddeler HOCl'nin oksidatif hasardan hücreleri koruyucu etki yaparlar^[3].

Geçişli Metaller, Serbest Radikal Reaksiyonları ve Lipid Peroksidasyonu

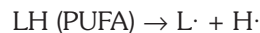
Demir ve bakır iki farklı değerlik alabilen (geçişli) metallerdir. Bunların serbest radikal oluşumunda önemli rolleri vardır, oksidasyon durumuna göre elektronları tutar ya da verebilirler:



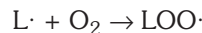
Bakır iyonları tiyollerin oksidasyonunu kolaylaştırmaktadır. Geçişli metal iyonları peroksit içeren lipid sistemlere eklendiğinde, bu peroksitleri peroksil

ve alkoksil (lipid-O·) radikallerine dekompoze ederler. Askorbik asit ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ gibi redükte edici ajanlar metal iyonu bağımlı oksidasyonu hızlandırır. Kısaca; bakır ve demir oksidan hasar oluşturan işlevlerde, çinko ve selenyum ise karşı koyan sistemlerde yer alırlar.

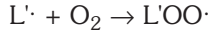
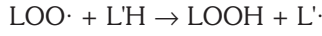
Lipid peroksidasyonu; lipidlerin yan zincirindeki poliansature yağ asitlerinin (PUFA) radikal zincirleme reaksiyonuyla otooksidasyonudur. Lipid peroksidasyonunun önemi, PUFA taşıyan lipidlerin bi-membranların ana bileşeni olmasından ileri gelmektedir. Olay PUFA'da iki çift bağ arasındaki metilen grubundan ($-\text{CH}_2-$) hidrojen atomunun ($\text{H}\cdot$) çekilmesiyle başlar. Ortamda serbest geçişli metaller (Fe, Cu) varsa bu olay katalizlenmektedir. Başlangıçta, karbon merkezli lipid radikali ($\text{L}\cdot$) oluşur:



Lipid radikali O_2 ile süratle etkileşir ve peroksil radikali ($\text{LOO}\cdot$) oluşur:



Bu lipid peroksil radikali komşu PUFA yan zinciriyle reaksiyona girebilir ve domino taşlarının yıkılması gibi radikal zincirleme reaksiyonu meydana gelir:



Böylece başlangıçta yer alan tek bir radikal kıvılcımı bir çok PUFA'nın otooksidasyonunu tetikleyebilir. Sonuçta bol miktarda lipid hidroperoksitleri (LO-OH) oluşur. Bu bileşik ortaya çıktığı hücrelerden etrafa sızar, kana karışır ve diğer hücre, doku ve organlara nispeten stabil olması nedeniyle adeta göç eder. Bunun anlamı; lipid peroksidasyonu olayı ile hasardan vücudumuzun diğer bölgelerinin de payını alması demektir, yani kurunun yanında yaş da yanabilmektedir^[6]. $\text{LOO}\cdot$ zincir reaksiyonuna seçenек olarak sıklıkla peroksit de yapabilir ve bazı yıkım ürünleri ortaya çıkar. Bu ürünler (malondialdehit, 4-hidroksi-nonenal) mutajenik olup DNA ile etkileşirler, proteinleri etkileyerek yapısal ve fonksiyonel olarak yıkıcı etkilere yolaçabilirler^[5].

Sonuçta; ROS'ler aşağıda sayılan biyolojik yapılarda çeşitli yollardan oksidatif hasar meydana getirebilirler;

1. Hücre membranlarında, lipoproteinlerde lipid peroksidasyonu,
2. Proteinlerde yapısal değişiklikler ve enzimlerde işlev bozulması,
3. DNA'da mutajenik olabilen hasarlar yapabilirler.

Ancak fizyolojik düzeylerde ROS'lerin sinyal ileti ve gen regülasyonu fonksiyonları olduğu göz önünde tutulmalıdır. Örneğin nitrik oksit radikali ($\text{NO}\cdot$) değişik metabolik ortamlarda organizma yararına veya zararına çok farklı işlevler görebilmektedir. NO vasküler tonusda etkilidir, tümör hücreleri, parazit, mantar, protozoa, helmintler ve mikobakterilere karşı savunmada önemli sitotoksik etki yapan bir moleküldür, ancak hücre dışı patojenlere etkili değildir. $\text{O}_2^{\cdot-}$ fibroblast proliferasyonu ile kollajen sentezini uyandırabilir, H_2O_2 ise NFkB aktivasyonunda rol alır^[7]. Antioksidan vitaminlerin yetersiz alımı, aşırı tüketilmeleriyle oluşan veya ileri yaşlarda ortaya çıkan eksiklikleri immün regülasyonu bozmaktadır^[8]. Suprafizyolojik miktarlarda ROS düzeyleri apoptozisi indükleyerek normalde organizma lehine çalışan bu mekanizmayı organizma zararına işler hale getirebilmektedir.

Antioksidan Sistemler

Antioksidanlar; oksidanlara hedef olan biyolojik yapıların oksidasyon hızlarını nispeten düşük konsantrasyonlarda anlamlı derecede engelleyen maddelerdir. Doğal (fizyolojik) ve sentetik bileşikler ola-

rak antioksidanlar Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir^[9,10]. Antioksidan enzimler (SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz) birincil etkilerini hücre içinde yaparlar. Koruyucu antioksidanlar (transferrin, laktoferrin, ferritin, haptogloblin, seruloplazmin) zararlı serbest metal iyonlarını (demir ve bakır) tutarlar. Bu zararlı iyonlar infeksiyonlarda olduğu gibi hızlı hücre yıkımı veya çevrimi olan durumlarda açığa çıkarlar. Temizleyici veya zincir kırıran antioksidanlar (tokoferol, karotenoidler, askorbat, ürat) ise lipid veya suda çözünür maddelerdir. Serbest radikallerle canlı yapılardan önce reaksiyona girerek bu yükü adeta paratoner gibi üzerlerine alırlar ve zararlı reaksiyonu sürdüremeyecek bir ürün oluştururlar^[9]. Bu düzeyde en önemli rol E vitaminindedir.

Antioksidanlar; ekstrasellüler sıvılar, dokular veya hücresel organellerde eşit olarak dağılmamışlardır. Örneğin glutatyon konsantrasyonu alveollerini kaplayan sıvıda plazmadakinden yaklaşık 100 kat fazladır. Eritrositlerdeki E vitamini düzeyi mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerden 30-50 kat fazladır. Kalpteki SOD miktarı karaciğerden fazladır. Böbrek dokusunun değişik bölgelerinde katalaz ve SOD dağılımları heterojendir. Mitokondriler; vitamin E, GSH, SOD, GSH peroksidaz, GSH transferaz ve aldehit dehidrogenaz tarafından korunur. Nükleusun yaşamsal yapıları vitamin E, GSH ve metallothionein tarafından korunur. Bu dağılım özellikleri fizyolojik koşullar sonucu oluşan oksidatif yük ile ilişkili olsa gerektir. Mitokondriler ve kalp için oksijen yükünün fazla olduğu, daha iyi korunmaları gerektiği açıktır^[3].

Ülkemizde, serbest radikaller ve antioksidanlar konusunda ilgili araştırmacılar bir dernek çatısında toplanmış ve ilk kongre 1997 yılında düzenlenmiştir. Bu sayede oluşan kapsamlı yerli kaynaklar vardır^[11,12].

İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA ADJUVAN ANTİOKSİDAN TEDAVİ

Artmış oksidan aktivitenin patofizyolojisinde rol aldığı hastalıklar Tablo 4'te görülmektedir. Buradaki hastalık grupları içinde infeksiyon hastalıklarıyla ilgili olarak sadece ARDS, sepsis ve AIDS dikkati çekmektedir^[10]. Geniş anlamda ele alınırsa ağır-fulminan seyirli infeksiyonlarda ve kronik infeksiyonların komplikasyonlarında aşırı veya uygunsuz inflamatuvar cevaptan doğacak oksidan stresin bir noktadan sonra hastalığı yenmek adına hastaya zarar veren, hatta onu ölüme götüren olayların merkezinde yer alabileceği düşünülebilir. Yapılacak adjuvan antioksidan tedavi hangi infeksiyonlarda konak yararına kul-

Tablo 2. Doğal antioksidanlar**Enzimler**

- SOD (süperoksit dizmutaz) Hücre içi enzimdir, süperoksit radikalini uzaklaştırır.
- Katalaz Hücre içi enzimdir, hidrojen peroksiti uzaklaştırır.
- Glutasyon peroksidaz Hücre içi enzimdir, selenyum içerir ve onunla aktive olur, GSH'nın indirgeyici gücüyle hidrojen peroksit ve diğer peroksitleri uzaklaştırır. Dehidroaskorbatı rejenere eder, yabancı maddeleri detoksifiye eder.

Koruyucu antioksidanlar

- Transferrin Demir taşıyıcı major proteindir. Normalde %20-30'u doymuştur, bu plazmada serbest demir bulunamayacağı anlamındadır. Laktoferrin sütte bulunan karşılığıdır.
- Seruloplazmin Bakır taşıyıcı proteindir, plazma bakırının %90'ını taşır, ayrıca ferrokسيداز özelliği nedeniyle önemli antioksidandır.
- Albumin Plazma tiyol (SH) gruplarının major bileşenidir, plazmadaki zincirkıran antioksidan aktiviteye katkı sağlar, zayıf bakır bağlayıcıdır.

Temizleyici antioksidanlar**(zincirkıran)**

- Askorbik asit (vitamin C) Suda çözünür, plazmadaki birinci antioksidandır, Lipid peroksidasyonunun güçlü inhibitörüdür, E vitaminini rejenere eder, GSH ile rejenere olur.
- Ürik asit Suda çözünür, pürin metabolizması atık ürünüdür.
- Bilirubin Katabolik atık ürünüdür, indirekt bilirubin albümine bağlı dolaşır ve albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önler.
- Tiyoller Plazma proteinlerinden oluşur. SH grupları içerirler. GSH (redükte glutasyon) bir tripeptiddir, daha çok hücre içinde iş görür.
- Tokoferol (E vitamini) Major lipid çözünür zincirkıran antioksidandır. Lipoprotein ve biyolojik membranların lipid peroksidasyonunu önler.
- Beta karoten Lipid çözünür, A vitamini prekürsörüdür. Tokoferolle sinerjik etkili.
- Ubikuinol Lipid çözünür, koenzim Q'nun redükte şeklidir. Lipoproteinlerde bulunur.
- Flavanoidler Meyveler, sebzeler, çay ve şarapta bulunan polifenolik bileşiklerdir.
- Östrojenler İn vitro antioksidan, in vivo etkileri bilinmiyor.

lanılabilir? Bu tedavi immün cevabı ne yönde etkiler? Bu sorulara kullanılacak maddeler ile bunların dozajları ve süresi konusu da eklendiğinde yeni araştırma ufuklarının açıldığı görülmektedir. Antioksidanlar ile yapılacak klinik çalışmalarda gözetilecek ana ilkeler kaynak 10'da verilmektedir. Tedaviden yarar umulabilecek bazı hastalıkları mevcut bilgiler ışığında ele alabiliriz.

Bakteriyel İnfeksiyonlarda Olası Antioksidan Kullanım Alanları

Sepsis: Sepsiste organizmada yoğun sitokin salınımı sonucu vazodilatasyon, hipotansiyon, renal, pulmoner organ yetmezlikleri gelişmekte, sonuçta metabolik karmaşa ve dolaşım bozukluğu ile kısır döngü oluşmakta ve hastalar çoğunlukla kaybedilmektedir. Septik şok ve sekonder organ yetmezliği

bulunan 16 hastada yapılan bir çalışmada; hastalarda plazma vitamin A ile vitamin E düzeyleri kontrole kıyasla anlamlı düşük, buna karşılık lipid peroksidasyonu göstergesi olan plazma tiyobarbütirik asit reaktif bileşikleri (TBARS) anlamlı yüksek bulunmuş, idrar nitrit atılımı da yüksek saptanmıştır. Bu çalışma antioksidan tedavinin yararına işaret etmektedir^[13]. Sıçanlarda LPS ve *Salmonella typhimurium* ile oluşturulan gram negatif sepsisin tedavisinde antioksidan bileşik dimetiltiyoüenin TNF- α ve NFkB aktivitesini azaltarak koruyucu etki yaptığı görülmüştür^[14]. Sıçanlarda lipopolisakkarit verilerek oluşturulan akciğer hasarında iNOS inhibitörü ve NAC verilmesi yararlı etkiler oluşturmuştur^[15]. Bu ve benzer çalışmalar sepsiste antioksidan tedavinin yararını destekleyici güçlü deliller sunmaktadır^[16,17].

Menenjit: Akut bakteriyel menenjitlerde inflamatuvar cevapla ilgili antioksidan sistemde yetersizlik gelişimine ve oksidatif serebral hasar oluşumuna ilişkin araştırmalara bakıldığında olumlu bulgular görülmektedir. Sıçanlarda oluşturulan deneysel pnömokok menenjitinin erken döneminde NO inhibitörü (N-nitro-L arginin) ve SOD'un koruyucu etkileri incelenmiştir. Serebral arteriollerde dilatasyon ve kan akımının olumlu etkilendiği gözlenmiştir. NO'nun serebral kan akımı değişimleri ve pial arteriyel dilatasyondan sorumlu olduğu, menengial inflamasyon ve beyin ödeminde NO ve $O_2^{\cdot -}$ 'nin mediatör rolü gösterilmiş, serebral endotelial hücrelerden indüklenebilen NO-sentetaz uyarımı ile NO salındığı gözlenmiştir^[18]. Aynı araştırmacıların sıçanlarda yaptığı bir diğer çalışmada; pnömokoksik menenjitin erken döneminde lazaroidler verildiğinde intrakraniyal basıncı, beyin ödemi ve BOS lökosit sayısını azalttığı görülmüştür. Astrosit kültüründe lazaroidlerin demir bağımlı lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, stimüle makrofajlarda TNF- α , IL-6, NO yapımını azalttığı anlaşılmıştır^[19]. B grubu streptokok infant

sıçan modelinde (neonatal menenjit modeli) ROS'lerin nekrotik ve apoptotik nöron hasarına katkısı yapıldığı anlaşılmıştır. Antioksidan bir madde olan PBN serebral kortikal perfüzyonu artırmış, erken dönemde verildiğinde ise nöron hasarını önlemiştir. İnfeksiyondan 18 saat sonra antibiyotik eşliğinde verildiğinde hasarı anlamlı azaltmıştır^[20]. Tüm bu veriler özellikle komplikasyonlu seyreden erişkin pnömokok menenjitlerinde, iyatrojenik menenjitlerde, kronik menenjitlerde ve immün/antioksidan defisitli yenidoğan ve yaşlı menenjitlerinde antioksidanların kullanım alanı bulabileceğine işaret etmektedir.

Pnömoni: Akciğerlerin güçlü antioksidan savunma sistemleri vardır. Akciğer infeksiyonunda antioksidan sistemlerin indüklenmesi yanında lokal haptogloblin ve seruloplazmin sentezi gibi ek mekanizmalar ortaya çıkar. Kistik fibrozisli hastalarda enteral malabsorbsiyon nedeniyle selenyum ve vitamin E eksikliği ortaya çıkar. Buna bağlı alveoler glutatyon peroksidaz yetersizliğinin önlenmesinde selenyum ve vitamin E önerilmektedir^[21]. Otuziki pnömonili

Tablo 3. Farmakolojik antioksidanlar

Antioksidan enzimleri arttırıcılar

- SOD Rekombinan sentezlenmiş, yarı ömrü uzatılmış.
- Katalaz Doğal yapıda, lipozomal veya PEG ile birleşik şekillerde.
- Glutatyon peroksidaz Aktivitesi selenyum desteği ile artırılabilir, ebselen maddesi selenyum içeren sentetik benzeridir.

Koruyucu antioksidanlar

- Desferriksamin Güçlü demir şelatörü, Fe bağımlı serbest radikal oluşumunu önler. Talasemideki demir yüklenmesine karşı kullanılır.

Zincirkıran antioksidanlar

- Probukol Lipidde çözünür, oksidasyona duyarlılığı azaltır.
- Salisilatlar Antiinflamatuvar ve serbest radikal temizleyici etkileri var.
- Lazaroidler (21-aminosteroidler) Demir bağımlı lipid peroksidasyonunun güçlü inhibitörleri.
- Mannitol, dimetilsülfoksit, ve Hidroksil radikali temizleyicileri.
- Diğerleri İn vitro etkili birçok bileşiğin in vivo etkinlikleri şüpheli; kaptopril, kalsiyum antagonistleri, NSAIDs, metilprednizolon

Ksantin oksidaz inhibitörleri

- Allopurinol ve oksipurinol Ksantin oksidazdan süperoksit oluşumunu engeller.

Nötrofil ve makrofaj inhibitörleri

- NADPH oksidaz inhibitörleri Adenozin, NSAIDs ve bazı kalsiyum antagonistleri.
- Antinötrofil serumlar Dolaşan nötrofil sayısını azaltır.
- Antiadhezyon maddeler Monoklonal CD11/CD18 antikolları, platelet aktive edici faktör antagonistleri.

hastada yürütülen bir araştırmada lipid peroksidasyonunun oldukça arttığı gösterilmiş ve antioksidan adjuvan tedavinin hasarı sınırlandıracağı ileri sürülmüştür^[22]. İnflamatuvar akciğer hastalıklarında oksidanlar ve proteazlar birlikte iş görürler. Bu sebeple antiproteaz ve antioksidan tedavi yaklaşımlarını belirlemek için klinik araştırmalar önerilmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozisde veya HIV enfeksiyonunu takiben gelişen pulmoner hastalıklarda GSH aerosolu, N-asetilsistein (glutatyon prekürsörü) önerilmektedir^[23]. *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı akciğer enfeksiyonu doku kültürü modelinde HO $\cdot$ aracılı doku hasarı önemli bulunmuştur^[24]. Antibiyotik tedavinin tek başına yeterli olmadığı ARDS, nozokomiyal pnömoniler, aspirasyon pnömonileri, ağır kronik bronşit alevlenmeleri ve akciğerin postravmatik enfeksiyonları antioksidan tedaviye aday görünmektedir.

Akciğer tüberkülozu: Akciğer tüberkülozu tedavisi yapılan bir grup hastaya antioksidan olarak α -tokoferol ile sodyum tiyosülfat birlikte verildiğinde balgamda basil kaybolma ($p < 0.01$) ve kavite kapanma ($p < 0.05$) sürelerinde anlamlı azalma belirlenmiştir^[25]. Bir diğer çalışmada antitüberküloz tedavisiyle birlikte α -tokoferol, C vitamini ve sodyum nükleinat kombine antioksidan tedavisi yapılan akciğer tüberkülozlu hastalarda benzer olumlu sonuçlar yanında lipid peroksid (LPO) düzeylerinin azaldığı ve SOD aktivitesinin arttığı gösterilmiştir^[26]. İnfiltratif ve dissemine akciğer tüberkülozu olgularında akciğerin koruyucu antioksidan sistemlerinde yetersizlik oluşabileceği vurgulanmaktadır.

***Helicobacter pylori* enfeksiyonu:** *H. pylori* gastrik hücrelerde ROS oluşumunu artırıp membran hasarı oluşturmaktadır. Deneysel olarak simetidin eşliğinde ROS temizleyici maddelerin verilmesiyle *H. pylori* üremesinin etkilenmediği fakat kemoprotektif etki olduğu görülmüştür^[27].

Şarbon: Akciğer şarbonu, gastrointestinal şarbon ve şarbon sepsisi letal enfeksiyonlardır. Püstüler ve ödemli tipleri antibiyotik tedavisine cevap vermekle birlikte ciddi olgularda estetik ve fonksiyonel açıdan müdahale gerektirecek ağır cilt defektlerine yol açmaktadır. Şarbon letal toksini yüksek düzeylerde makrofajları sitolize uğratar, düşük dozda ise sitokin salınımını uyarır ve sistemik bulgular ortaya çıkarır. Fare makrofaj kültürüne (RAW 264.7) toksin eklendiğinde 1 saat içinde aşırı miktarda O $_2$ $\cdot^-$ oluşur ve hücre sitolizi başlar. NAC ve metionin gibi eksojen antioksidanlar ile bu sitoliz bloke edilmiştir. Bu maddeler endojen antioksidan olan glutatyon yapısını

artırırlar. ROS oluşturmamayan mutant fare makrofajları toksinin litik etkisine kısmen duyarsızdırlar. Kronik granülomatöz hastalıklı kişilerin monosit türevi makrofajları oksidatif patlama yapamazlar ve toksine tamamen dirençlidirler. Fareler (BALB/c), NAC veya mepakrin ile letal toksinden kısmen korunmuşlardır^[28].

Sinüzit: Kronik sinüzitli 9 hastadan endoskopik sinüs cerrahisi esnasında alınan sinüs mukozası biyopsi örneklerinde yetersiz antioksidan kapasite belirlenmiş ve antioksidan adjuvan tedavi için olumlu bir dayanak sağlanmıştır^[29].

Enteritler: Hindistan'da 937 akut diyareli çocuğu kapsayan randomize kontrollü bir çalışmada 20 mg/gün çinko (Zn) suplementasyonu ile diyare süresinde %21 ve günlük sulu defekasyon sayısında %39 azalma olduğu belirlenmiştir^[30]. Eser element Zn'nin antioksidan niteliklerini ayrıntılı ele alan derlemeler vardır^[31,32]. Katalitik, kokatalitik ve yapısal fonksiyonlarıyla 300'den fazla enzimin aktiviteleri için gerekli olan Zn'nin fizyolojik işlevi antioksidan olmanın ötesinde oldukça geniş kapsamlıdır, Zn eksikliğinde immün defisit olduğu da bilinmektedir^[33]. Bu bağlamda çinko eksikliğine yol açan durumlarda konağın enfeksiyona cevabında yetersizlikler oluşacağı öngörülebilir. Akut diyarededeki Zn etkinliği konusunda ek çalışmalar yararlı olabilir.

Viral Enfeksiyonlarda Olası Adjuvan Antioksidan Kullanım Alanları

Viral enfeksiyonların patogeneğinde ROS'lerin değeri HIV sayesinde anlaşılmıştır. Başlangıçta retrovirüslerden HIV, DNA virüslerinden HBV, RNA virüslerinden influenza üzerinde odaklanan araştırmalardan değerli bilgiler sağlandığını görüyoruz. Kathleen B Schwarz'ın derlemesi viral enfeksiyonlar esnasında gelişen oksidatif strese ilişkin kapsamlı bilgiler içermektedir^[34].

HIV enfeksiyonu: Günümüzde HIV ile infekte şahıslarda antioksidan sistemlerdeki defekt ve ROS ile ilişkili CD $_4$ lenfosit apoptozisi kabul edilmiş bir olgudur. HIV infekte kişilerin periferik kan lenfositlerindeki artan apoptozis, bu hücrelerin kültür ortamına antioksidan maddeler olan NAC, nikotinamid veya L-asetil karnitin ilavesiyle engellenmiştir^[35-37]. Klinik araştırmalarda adjuvan antioksidan tedavi protokolleri denenmektedir. Selenyum, beta karoten ve NAC ile yürütülen ön çalışmalarda selenyumun yararlı etkileri gözlenmiştir^[38,39]. HIV infekte kişilere adjuvan antioksidan tedavi verilmesi için yeterli veri birikimi olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 4. Patofizyolojisinde oksidan hasara işaret edilen hastalıklar

- Aterosklerozis
- İskemi reperfüzyon hasarı
- Transplantasyon
- Diabet
- İnflamasyon
 - Romatoid artrit
 - İnflamatuvar barsak hastalığı
 - Pankreatit
- Kanser
- Nörolojik hastalıklar
 - İnme
 - Parkinson
 - Travma
- Hipertansiyon
- Yoğun bakım gerektiren durumlar
 - Travma
 - Sepsis
 - Organ hipoperfüzyonu
 - Hipoksi
- Oküler hastalıklar
 - Katarakt
 - Senil maküler dejenerasyon
 - Retrolental fibroplazi
- İlaç toksisiteleri
- Solunum hastalıkları
 - Adult respiratuvar distres sendromu
 - İdiopatik pulmoner fibrozis
 - Neonatal respiratuvar distres sendromu
 - Kistik fibrozis
- AIDS
- Hematolojik hastalıklar

Viral hepatitler: Serbest radikal aracılı karaciğer hasarına ilişkin bilgiler viral hepatitlerde antioksidan tedavi yararına işaret etmektedir^[40,41]. Yaptığımız bir araştırmada viral hepatit B ve C olgularındaki plazma total antioksidan kapasitesinde kontrole kıyasla anlamlı düşme saptadık. Oksidatif stresin göstergesi olan TBARS düzeylerinde ise anlamlı artış belirledik^[42]. Deneysel ve ön klinik çalışmalar kronik B ve C hepatitlerinde fibrozis gelişimi ve

olumsuz prognozunu yavaşlatılmasında antioksidan tedavi gereğini göstermektedir^[43-46]. Akut viral hepatitlerde ise özellikle fizyolojik kompensasyon sınırlarının aşılması beklenen ağır seyirli, fulminan veya uzamış olgularda kombine antioksidan tedavi ilginç sonuçlar verebilir^[47].

İnfluenza: Farelerde deneysel influenza infeksiyonunda dışardan verilen seruloplazminin etkilerini değerlendiren bir çalışmada; virüse direncin arttığı, virüsün immüno-depresan etkilerinin azaldığı, biyokimyasal parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür^[48]. Antioksidan madde iyonol, deneysel influenza infeksiyonunda verildiğinde humoral immün cevapta ve infeksiyon seyrinde olumlu etkiler yapmıştır^[49]. Klinik çalışmalar yararlı olabilir.

Soğuk algınlığı: Soğuk algınlığı geçiren 100 kişide yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada çinko glukonat verilen grupta öksürtük, baş ağrısı, ses kalınlaşması, burun tıkanıklığı ve akıntısı ile boğaz ağrısı süreleri anlamlı derecede azalmıştır^[50]. Çinkonun bu etkisini rinovirüs replikasyonu veya hücreye girişi üzerinde baskılayıcı yolla yapabileceği gibi diğer mekanizmalarla da oluşturabileceği düşünülmektedir^[33].

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) infeksiyonu: RSV infeksiyonunda solunum yolu epitelindeki IL-8 artışı inflamasyonla ilişkili görülmektedir. RSV'nin indüklediği IL-8 artışı antioksidan maddeler dimetil sulfoksid ve dimetil prolinoksid ile azaltılmıştır^[51].

Sitomegalovirüs infeksiyonu: Düz kas hücreleri CMV ile infekte edildiğinde hücre içinde meydana gelen ROS artışı virüsün gen ekspresyonu ile viral replikasyonunu kolaylaştırmaktadır. Antioksidanlar CMV "immediate-early gen" ekspresyonu ile virüs replikasyonunu inhibe etmektedir^[52]. Bu gözlem diğer herpesvirüs infeksiyonlarında antioksidan etkisini araştırma çalışmalarına yön verebilir.

Kızamık: Ağır kızamık olgularında A vitamini suplementasyonu ile mortalitenin düşürüldüğünden bahsedilmektedir. Ancak kızamık aşısıyla birlikte A vitamini verildiğinde serokonversiyon oranında düşme görülmüştür^[53].

Protozoer Hastalıklarda Antioksidan Kullanımı

Sıtma: Falsiparum sıtması 30 hastada lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehit (MDA) değerlendirilmiş ve 20 kontrole göre anlamlı ($p < 0.001$) yüksek bulunmuştur. En yüksek değerler komplikasyonlu ve ölümcül hastalarda belirlenmiştir^[54]. Falsiparum sıtması 24 hastada yürütülen çalış-

mada oksidatif stres artışı yanında antioksidan faktörlerden vitamin A ve E düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir^[55]. Ağır serebral malarya patogenezinde ROS ile meydana gelen lipid peroksidasyonu sonucu vasküler endotel hasarı ve permeabilite artışına işaret edilmektedir^[56].

Ancak sıtma parazitlerinin oksidatif strese duyarlı oluşu sıtma tedavisinde adjuvan antioksidan kullanımına karşı kuşkular yaratmaktadır. Hatta bazı yazarlar tripanozoma ve babezia gibi hastalıklarda prooksidan diyet veya ilaçların yararı olabileceğini savunmaktadırlar^[57]. Oksidatif stres ve hastalık arasında direkt sebep sonuç ilişkisini gösterecek kesin delilleri ortaya koymak her zaman mümkün olamamaktadır. Ancak ağır sıtma olgularında oksidatif stresin konak aleyhine işlediğini gösteren bulgular vardır^[58].

Antibiyotiklerin Oksidan Stres Üzerine Etkileri ve Antioksidan Özellikleri

Karbapenem antibiyotikler ve seftazidim ile yapılan deneysel bir çalışmada, bu antibiyotiklere maruz bırakılan *P. aeruginosa* bakterilerinden salınan LPS'nin fare peritoneal makrofajlarındaki TNF- α ve NO yanıtlarına etkileri ölçülmüştür. İmipenemin en düşük NO ve TNF- α cevabı oluşturduğu gözlenerek, gram negatif bakteriyel sepsis tedavisinde gelişen doku hasarını imipenemin olumlu etkileyebileceği ileri sürülmektedir^[59].

Beta laktam antibiyotiklerin antioksidan etkilerini gösteren bir çalışmada, insan bronşial epitelial hücre kültüründe HOCl aracılı oksidasyon ve doku hasarına karşı farklı derecelerde koruyucu etkileri gösterilmiştir^[60]. Klinik açıdan beta laktam antibiyotiklerin bu özellikleri aşırı lökosit aktivasyonu meydana gelen durumlarda dikkate alınabilir.

Sonuçta; oksidan/antioksidan dengesinin enfeksiyon hastalıklarında konak aleyhine bozulabileceği ve antioksidan destek tedavisinin belirli durumlarda yararlı olacağı anlaşılmaktadır. Bu alanda preklinik ve klinik düzeylerde geniş bir araştırma ortamı bulunduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. Am J Med 1991;91(suppl 3C):30-8.
2. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. Am J Med 1991;91(suppl 3C):14-22.
3. Moslen MT. Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis. In: Armstrong D (ed). Advances in Experimental Medicine and Biology, Free

- Radicals in Diagnostic Medicine. New York: Plenum Press 1994;366:17-27.
4. Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. Hepato-Gastroenterol 1994;41:328-32.
5. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of action. Am J Med 1991;91(suppl 3C):5-13.
6. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. In: Armstrong D (ed). Advances in Experimental Medicine and Biology, Free Radicals in Diagnostic Medicine. New York: Plenum Press, 1994; 336:1-15.
7. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR. Free radicals in inflammation; second messengers and mediators of tissue destruction. Br Med Bul 1993;49:506-22.
8. Bendich A. Antioxidant vitamins and human immune responses. Vitamins and Hormones 1996;52:35-62.
9. Rangan U, Bulkley GB. Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. Br Med Bul 1993;49:700-18.
10. Maxwell SRJ. Prospects for the use of antioxidant therapies. Drugs 1995;49:346-61.
11. Kansu E. Hücresel seçenек: apoptozis. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği 1. Ulusal Kongresi, 30 Ekim-2 Kasım 1997, Antalya. Kongre Kitabı: 1.
12. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengesi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim 1998;11:336-41.
13. Goode HF, Cowley HC, Walker BF, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. Crit Care Med 1995;23:646-51.
14. Sprong RC, Aarsman CJ, van Oirschot JF, van Asbeck BS. Dimethylthiourea protects rats against gram negative sepsis and decreases tumor necrosis factor and nuclear factor kappaB activity. J Lab Clin Med 1997; 129:470-81.
15. Mutlu Türkoğlu Ü, Öztezcan S, Uysal M, Aykaç Toker G. Lipopolisakkarit verilerek oluşturulan akciğer hasarında N-Nitro-L-arginin ve N-asetilsistein uygulamasının etkileri. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği 1. Ulusal Kongresi, 30 Ekim-2 Kasım 1997, Antalya. Kongre Kitabı: 26.
16. Abello PA, Buchman TG, Bulkley GB. Shock and multiple organ failure. In: Armstrong D (ed). Advances in Experimental Medicine and Biology, Free Radicals in Diagnostic Medicine New York: Plenum Press, 1994;336:1-15.
17. Bayındır O. Septik şokta reaktif oksijen ürünleri ve NO. Klinik Gelişim 1998;11:369-72.
18. Koedel U, Bernatowicz A, Paul R, Frei K, Fontana A, Pfister HW. Experimental pneumococcal meningitis: cerebrovascular alteration, brain edema and meningeal inflammation are linked to the production of nitric oxide. Ann Neurol 1995;37:313-23.
19. Lorenzi S, Koedel U, Frei K, Bernatowicz A, Fontana A, Pfister HW. Protective effect of a 21-aminosteroid during experimental pneumococcal meningitis. J Infect Dis 1995;172:113-8.
20. Leib SL, Kim YS, Chow LL, Sheldon RA, Tauber MG. Reactive oxygen intermediates contribute to necrotic and apoptotic neuronal injury in an infant rat model of bac-

- terial meningitis due to group B streptococci. *J Clin Invest* 1996;98:2632-9.
21. Kauf E, Janitzky E, Vogt L, et al. The value of selenotherapy in patients with mucoviscidosis. *Med Klin* 1995;90(Suppl 1P):41-5.
 22. Nowak D, Zieba M, Zawiasa D, Rozniecki J, Krol M. Changes of serum concentration of lipid peroxidation products in patients with pneumonia. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51:188-93.
 23. Buhl R, Meyer A, Vogelmeier C. Oxidant-protease interaction in the lung. Prospects for antioxidant therapy. *Chest* 1996;110(Suppl 6):267-72.
 24. Britigan BE, Rasmussen GT, Cox CD. Augmentation of oxidant injury to human pulmonary epithelial cells by the *Pseudomonas aeruginosa* siderophore pyochelin. *Infect Immun* 1997;65:1071-6.
 25. Starostenko EV, Dolzhanskii BM, Salpagarov AN, Levchenko TN. The use of antioxidants in the complex therapy of patients with infiltrating pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk* 1991;(1):9-11.
 26. Safarian MD, Karagenian KG, Karapetian ET, Avanesian NA. The efficacy of antioxidant therapy in patients with tuberculosis of lungs and correction of lipid peroxidation processes. *Probl Tuberk* 1990;(5):40-4.
 27. Bagchi D, Bhattacharya G, Stohs SJ. Production of reactive oxygen species by gastric cells in association with *Helicobacter pylori*. *Free Radical Res* 1996;24:439-50.
 28. Hanna PC, Kruskal BA, Ezekowitz RA, Bloom BR, Collier J. Role of macrophage oxidative burst in the action of anthrax lethal toxin. *Mol Med* 1994;1:7-18.
 29. Westerveld GJ, Dekker I, Voss HP, Bast A, Scheeren RA. Antioxidant levels in the nasal mucosa of patients with chronic sinusitis and healthy controls. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:201-4.
 30. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhoea in India. *N Eng J Med* 1995;333:839-44.
 31. Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radical Biol Med* 1990;8:281-91.
 32. Athar M, Abdulla M, Sultana S, Favier A, Pero R. Free radicals and trace elements. *J Trace Elem Exp Med* 1993;6:65-73.
 33. Prasad AS. Zinc: The biology and therapeutics of an ion. *Ann Intern Med* 1996;125:142-3.
 34. Schwarz KB. Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radical Biol Med* 1996;21:641-9.
 35. Dröge W, Eck HP, Mihm S. Oxidant-antioxidant status in human immunodeficiency virus infection. *Method Enzymol* 1994;233:594-601.
 36. Cossariza A, Mussini C, Mongiardo N, et al. Mitochondria alterations and dramatic tendency to undergo apoptosis in peripheral blood lymphocytes during acute HIV syndrome. *AIDS* 1997;11:19-26.
 37. Dobmeyer TS, Findhammer S, Dobmeyer JM, et al. Ex vivo induction of apoptosis in lymphocytes is mediated by oxidative stress: role for lymphocyte loss in HIV infection. *Free Radical Biol Med* 1997;22:775-85.
 38. Delmas-Beauvieux MC, Peuchant E, Couchouron A, et al. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1996;64:101-7.
 39. Akerlund B, Jarstrand C, Lindeke B, Sonnerborg A, Akerblad AC, Rasool O. Effect of N-acetylcysteine(NAC) treatment on HIV-1 infection: a double blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:457-61.
 40. Poli G. Liver damage due to free radicals. *Br Med Bul* 1993;49:604-20.
 41. Britton RS, Bacon BR. Role of free radicals in liver disease. *Hepato-Gastroenterology* 1994;41:343-8.
 42. Yıldırım T, Demirağ F. Akut ve kronik viral hepatitlerde total antioksidan kapasite ve lipid peroksid düzeyleri. *Viral Hepatit Derg* 1998;4:51-3.
 43. Belouqui O, Prieto J, Suarez M, et al. N-acetylcysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study. *J Interferon Res* 1993;13:279-82.
 44. Weiss L, Hildt E, Hofschneider PH. Anti-hepatitis B virus activity of N-acetyl-L-cysteine (NAC): new aspects of well established drug. *Antiviral Res* 1996;32:43-53.
 45. Hougum K, Venkatamarani A, Lyche K, Chojkier M. A pilot study of the effects of d-alpha tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997;113:1069-73.
 46. Preobrzhenkii VN, Vasilenko VV, Zubkov AD. The new approaches to diagnosis, treatment and expertise of chronic hepatitis in pilot personel. *Aviakosm Ekolog Med* 1996;30:46-50.
 47. Von Herbay A, Stahl W, Niederau C, von Laar J, Strohmeyer G, Sies H. Diminished plasma levels of vitamin E in patients with severe viral hepatitis C. *Free Radical Res* 1996;25:461-6.
 48. Berdinskikh NK, Sautsova ZD, Sanina OL, et al. Antioxidant and immunomodulating effects of ceruloplasmin in experimental influenza infection. *Bull Exp Biol Med* 1994;118:985-7.
 49. Meringova LF, Kramskaja TA, Dukhin AL, et al. Effects of the antioxidant ionolon humoral immune response in experimental influenza. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1996;(3):34-7.
 50. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, Mason P. Zinc gluconat lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1996;125:81-8.
 51. Mastronarde JG, Monick MM, Hunninghake GW. Oxidant tone regulates IL-8 production in epithelium infected with RSV. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:237-44.
 52. Speir E, Shibutani T, Yu ZX, Ferrons V, Epstein SE. Role of reactive oxygen intermediates in cytomegalovirus gene expression and in response of human smooth muscle cells to viral infection. *Circ Res* 1996;79:1143-52.
 53. Shann F, Duke T. Micronutrients, measles, malaria and mortality. *Lancet* 1995;346:16.
 54. Rath RN, Panigrahi N, Das BK, Das PK. Lipid peroxidation in acute falciparum malaria. *Indian J Med Res* 1991;93:4303-5.
 55. Djossou PF, Receveur MC, Peuchant E, et al. Oxidative stress and malaria. Apropos of 24 cases of plasmodium falciparum malaria. *Bull Soc Pathol Exot* 1996;89:17-23.
 56. Das BS, Mohanty S, Mishra SK, et al. Increased cerebrospinal fluid protein and lipid peroxidation products in patients with cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:733-4.

57. Levander OA, Ager AL. Malarial parasites and antioxidant nutrients. *Parasitology* 1993;107(suppl):95-106.
58. Delmas-Beauvieux MC, Peuchant E, Dumon MF, Receveur MC, Le Bras M, Clerc M. Relationship between red blood cell antioxidant enzymatic system status and lipoperoxidation during the acute phase of malaria. *Clin Biochem* 1995;28:163-9.
59. Yokochi T, Kusumi A, Kido N, et al. Differential release of smooth-type lipopolysaccharide from *Pseudomonas aeruginosa* treated with carbapenem antibiotics and relation to production of tumor necrosis factor alpha and nitric oxide. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2410-1.
60. Carreer R, Deby Dupont G, Deby C, Jadoul L, Mathy M. Oxidant-scavenging activities of beta-lactam agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:43-4.

Yazışma Adresi:

Dr. Taner YILDIRMAK

Eser Sitesi A-Blok No:32

Aşkabad Cad.

Bahçelievler - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 17.04.1998 Kabul Tarihi: 05.10.1998

3. FEBRİL NÖTROPENİ SİMPOZYUMU

18-21 Şubat 1999

Talya Kongre Merkezi - Antalya

Düzenleyen: Febril Nötropeni Çalışma Grubu**İletişim Adresi:** Dilek GÜNDOĞ

Connection Tur

Halaskargazi Cad. No:192-1/2 Sebat Apt.

80220 Osmanbey - İSTANBUL

Tel: 0212. 234 50 24 Faks: 0212. 234 53 75