

SİSTEMİK SKLEROZDA OKSİDATİF STRES

OXIDATIVE STRESS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Dr. Şükran ERTEN^a,
Dr. Murat TURGAY^b

^a Atatürk Eğitim ve,
Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bölümü,
ANKARA

^b Ankara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı,
ANKARA

ÖZET: Sistemik skleroz (SSc), bağ dokusunun kan damarlarında, deride, sinoviumda, iskelet kasında ve gastrointestinal sistem, akciğerler, kalp ve böbrekler gibi bazı iç organlarda inflamasyon, fibrozis ve dejeneratif değişikliklere yol açan kronik bir hastalıdır. Sistemik sklerozun etyopatogenezi iyi bilinmemektedir ve başlangıç dönemindeki endotel hasarında oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir. Son 10 yıl içinde in vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda da, aşırı serbest radikal üretiminin, sistemik skleroz patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Endotel hücrelerinin fonksiyonel bozukluğu en çok hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. İskeminin kendisi özellikle de hipoksiyle birlikteyse doku hasarına neden olabilir. Aktive olmuş oksijen türevleri, hasarı hem başlatıp her de ilerlemesine neden olurlar. Bunlar arasında hipoksantin-ksantin oksidaz sistemi, bozulmuş mitokondrial elektron transport sistemi, aktive olmuş polimorfonükleer lökositler (PMNL)'ler ve lipoksijenaz yoluyla araşidonik asit metabolizması vardır. Sistemik sklerozda Raynaud Fenomeni, proliferatif okluzif vasküler hastalıkla ve sonuçta serbest oksijen radikallerinde artışla ve doku hasarıyla ilişkilidir. İnflamatuvar hücrelerin ve oksidatif hasar biyomarkırlarının aktivasyonu, iskemik atakların daha sık olduğu ve daha fazla sağlam dokunun bulunduğu, hastalığın erken döneminde daha fazladır. Vasküler hastalık, metabolik yolları uyararak oksidatif stresi artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, oksidatif stress, antioksidan.

Yazışma Adresi / Correspondence:
Uz. Dr. Şükran ERTEN,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Romatoloji Bölümü
E-mail: sukranerten@yahoo.com

ABSTRACT: SSc is a chronic disease of connective tissue causing inflammation, fibrosis and degenerative changes of blood vessels, skin, synovium, skeletal muscle and internal organs like gastrointestinal system, lungs, heart and the kidneys. Etiopathogenesis of the systemic sclerosis is not well known and oxidative stress has been thought to play a role on endothelial damage at early stages of the disease. It was also shown by in vivo and in vitro studies in last ten years that excess free radical production plays a role in pathophysiology of SSc. Functional dysfunction of endothelial cells is mostly seen at early stages of the disease. Ischemia can cause tissue damage especially when it is together with hypoxia. Activated oxygen derivatives both initiate and promote ischemic tissue damage. These include hypoxanthine-xanthin oxidase system, impaired mitochondrial electron transport system, activated PMNLs and arachidonic acid mechanism by lipoxygenase pathway. Raynaud phenomenon is associated with proliferative vascular occlusive disease and ultimately increase in oxygen free radicals and tissue damage. Activation of inflammatory cells and oxidative damage biomarkers is much more pronounced at early stages of the disease where there is more intact tissue. Vascular damage may accelerate oxidative stress by stimulating metabolic pathways.

Key words: Systemic sclerosis, oxidative stress, antioxidants

Turkish Medical Journal 2010;4(2):90-97

Sistemik Skleroz (SSc, skleroderma) vasküler hiperreaktivite, deri ve vasküler organlarda fibroz, ve immünolojik bozukluklarla karakterize olan, etyolojisi bilinmeyen bir bağ dokusu hastalığıdır.¹ Mikrovasküler endotel hasarı, vasodilatör yanıtın yetersizliği ile giden vasospastik eğilim ve pıhtılaşma/fibrinolitik sistemin bozulması ve de mikrovasküler obstrüksiyona neden olan intimal hücre proliferasyonu gibi damarsal değişiklikler sistemik sklerozun erken döneminde ortaya çıkan primer olaylardır.² Vasküler sistemin modifikasyonu vasküler tonüsün kontrolünün bozulmasına (Raynaud Fenomeni, RF) neden olur.³ Hastalığın erken döneminde endotel hücre hasarı olduğu artmış plazma von Willebrand faktör düzeyi ile gösterilmiştir.⁴ İnflamasyona ve endotelin bozulmasına ve sonuçta hastalığın ilerlemesine neden olan faktörlerden biri serbest oksijen radikallerinin (SOR) ve reaktif nitrojen türevlerinin (RNT) endotel üzerinde yarattığı strestir. SOR ve RNT'nin oluşumunda inflamasyonun yanında ataklar halinde gelen reperfüzyon hasarı da rol oynar.⁵ Oksidatif stress inflamatuvar artritte eklem içindeki artmış basıncın hipoksiye neden olması gibi iskemi ile giden pek çok hastalığın patogenezinde rol oynar.^{6,7} Oksidatif stress bir ya da daha fazla çiftlenmiş elektron içeren serbest radikallerden kaynaklanmaktadır. Serbest radikaller fizyolojik koşullarda vücutta devamlı üretilmektedir; ancak normal şartlarda etkileri antioksidanlarla baskılanmaktadır.⁸ Son 10 yıl içinde in vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda, aşırı serbest radikal üretiminin sistemik skleroz patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir.⁹⁻¹⁸

SSc'da gelişen pulmoner komplikasyonlar (intersiyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon) en başta gelen ölüm nedenidir. Fagositlerce üretilen serbest radikallerin diffüz akciğer hastalıklarında ortaya çıkan doku hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir.¹⁹ SSc'li hastaların %3-11'inde anti-Ro antikoları saptanmıştır ve bu antikoların varlığı sika semptomları, ciddi akciğer tutulumu ve ışığa hassasiyet ile ilişkilidir.²⁰

Son zamanlarda, oksidatif stresin direkt olarak intraselüler redoks dengesini bozarak ya da indirekt olarak redoks-duyarlı efektör yolları uyararak alveoler epitel hücrelerinde hasar, aktivasyon ve/veya alveoler epitel hücre apoptozuna neden oldukları gösterilmiştir²¹. SSc'a bağlı fibrozan alveolit ve kriptomjen fibrozan

alveoliti hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında F2 izoprostanların düzeylerinin arttığı gösterilmiştir; bu da sistemik skleroza bağlı akciğer hastalığında da oksidatif stresin rol oynayabileceğini gösterir.²²

Hastalık bütün organizmayı (deri, akciğer, böbrek ve barsak) ve küçük damarlar, immün sistem, fibroblastlar ve ekstrasellüler matriksi etkileyerek fibrozis oluşumuna neden olur. Patogenezinde vasküler fonksiyon bozukluğu ve hasar, immün sistem aktivasyonu ve fibroblastların kollajen sentezini artırması önemli rol oynar.²³ Hastalık, cilt tutulumunun derecesine göre iki alt gruba ayrılır: sınırlı ve diffüz kutanöz form. Sınırlı tutulumda derideki kalınlaşma, dirsek ve dizin distaline lokalizedir. Bu hastaların klinik seyri genellikle iyidir; fakat bazılarında, pulmoner hipertansiyon veya dijital iskemi ve amputasyonla giden şiddetli Raynaud fenomeni ortaya çıkabilir. Diffüz kutanöz formda dirsek ve dizin distali ile gövde derisi de tutulur. Bu hastalarda gastrointestinal sistem, kalp, akciğerler ve böbrekler gibi multipl iç organ tutulumu görülür. Bu hastalarda yaşam süresi de sınırlı forma göre azalmıştır.²⁴

Hastalığın klinik seyri ve organ tutulumu oldukça değişkendir. Akciğerlerde parankimal fibrozis ya da pulmoner hipertansiyon ile giden pulmoner tutulum sıklıkla karşımıza çıkar ve belirgin mortalite ve morbidite ile seyredir. Akciğer fibrozisi diffüz formda sıklıkla görülürken, pulmoner hipertansiyon sınırlı formun uzun süreli bir komplikasyonudur. Pulmoner tutulum bütün hastalarda gelişmemektedir ve geliştiğinde de klinik şiddeti değişkendir.²³

Organ tutulumunun ve klinik seyrin bu kadar değişken olması patogenezinde değişik faktörlerin rol oynamasından kaynaklanıyor olabilir. Vasküler tonus disfonksiyonunun ve doku ödeminin ön planda olduğu erken dönemde damarlar ana hedeftir. İmmün hücrelerin adezyonu ve pıhtılaşma/fibrinolitik sistemin bozulmasıyla sonuçlanan endotel inflamasyonu ve hasarından çeşitli faktörler sorumlu tutulmuştur. Bunlardan biri de serbest oksijen radikallerinin ve reaktif nitrojen türevlerinin endotel üzerinde yarattığı strestir. Buradan yola çıkılarak, serbest oksijen radikallerinin sistemik skleroz patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir.²⁵

SİSTEMİK SKLEROZDA OKSİDATİF STRESİN ORTAYA ÇIKMA NEDENLERİ

Vücutta aşırı miktarda serbest radikal oluştuğunda veya antioksidan eksikliğinde ya da her iki koşulun birlikteliğinde, serbest radikallerle antioksidanlar arasındaki denge bozularak oksidatif stres ortaya çıkar.⁸

SSc'da oksidatif stresin ortaya çıkma nedenleri şunlardır³:

1-İskemik reperfüzyon hasarı, 2-Lökosit aktivasyonu, 3-Endotel aktivasyonu/hasarı, 4-Kromozom kırıkları, 5-Otoantijen parçalanması, 6-Lipid peroksidasyonu ve 7- Toksinlerdir.

Serbest radikaller bir kez üretildiklerinde, değişik dokularda hasara neden olabilirler; ancak sistemik sklerozda en önemlileri:

- Endotel hücre membranlarının lipid peroksidasyonu yoluyla ortaya çıkan hücre hasarı,
- Çekirdek antijenlerinin parçalanması ile immün disfonksiyonun ortaya çıkmasıdır.¹⁶

Oksidatif stresi saptamak için, aşırı miktarda serbest radikal üretildiğini ve/veya antioksidan eksikliğini göstermek gerekir.

1-İskemik reperfüzyon hasarı:

Doku hasarı sadece iskemiye bağlı olarak değil, iskemik reperfüzyon sonrası da ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda, serbest radikal süperoksit ile süperoksit dismutazın iskemik dönemin sonunda ancak reperfüzyon ortaya çıkmadan verilmesiyle doku hasarının önlenildiği gösterilmiştir.²⁶

İskemik dönemde ATP'den hipoksantin, xanthin dehidrogenazdan da xanthin oksidaz üretilir. Reperfüzyonla beraber oksijenizasyon olduğunda süperoksit oluşur. Tekrarlayan iskemi epizotları SSc'un belirgin bir özelliği olan Raynaud fenomeninin ortaya çıkmasına neden olur. Hastalık ilerledikçe, yapısal vasküler değişiklikler ortaya çıkar ve vazospazm epizotları zaten kronik olarak hasar görmüş damarları etkiler.³

2-Lökosit aktivasyonu:

İskemik reperfüzyon süresince üretilen ksantin oksidaz, adhezyon moleküllerinin artmasına neden olabilir.²⁷ Sistemik sklerozda iyi bilinen bu adhezyon molekülleri²⁸⁻³⁰, aktive olduklarında nötrofil aktivasyonu

nu ve sonuçta oksidanlar ve proteazların salınımına neden olabilirler. Sonuçta, nötrofillerden büyük miktarlarda reaktif oksijen türevleri (H_2O_2 , süperoksit, hidroksil, peroksinitrit) salınarak endotel hasarına neden olabilirler.

3-Endotel aktivasyonu/hasarı:

Oksidatif stres ve ürünleri endotel aktivasyonu, hasarı ve ölümüne neden olarak fonksiyonlarını bozarlar. Adhezyon moleküllerinin artması, endotele lenfositlerin gelmesine, fibroblastlarla etkileşmelerine neden olur. Reaktif oksijen türevleri, direkt etki ile membran lipidlerini, proteinlerini, karbonhidratlarını ve DNA'yı modifiye ederek hücre hasarı ve ölümüne neden olurlar.³

Serbest radikal nitrik oksit (NO) bazı durumlarda, örneğin romatoid sinovyumda, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz yoluyla aşırı miktarda üretilebilir.³¹ Daha sonra, süperoksitle reaksiyona girerek, oldukça reaktif peroksinitrit ve hidroksil radikallerinin üretimine ve doku hasarına neden olur. Sistemik sklerozda aşırı miktarda NO üretildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Periferik mononükleer hücrelerden NO salınımının arttığı^{32,33}, sklerotik deride endotel hücrelerinde NO ekspresyonunun arttığı ve serumda nitrat/nitrit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı vazodilatasyonda rol oynayan NO, paradoksal olarak diğer bir oksidatif stres nedeni olabilir.³

Endotel hücrelerinin, oksidatif strese adapte olabileceği bilinmektedir. Bir hipoteze göre sistemik sklerozda antioksidan savunma mekanizmalarının olmaması ya da tükenmesi nedeniyle endotel hücrelerinin oksidatif strese yanıtı bozulmuştur.³⁴

4-Kromozom kırıkları:

SSc'de yüksek oranda kromozom kırıkları tesbit edilmiştir.³⁵ Reaktif oksijen türevlerinin klastojenik aktivitelerinin olduğu ve kromozomal bozuklukları indükleyebileceği gösterilmiştir. SSc'li hastaların plazmalarında yüksek miktarlarda inozin 3 fosfat ve adenozin deaminazın bulunması, klastojenik aktivitenin yüksek olduğunu gösterir ve bunlar oksidatif stresin biyolojik göstergeleridir. Oksidatif stresin, kromozomlar üzerinde klastojenik aktivitesi olabilir ve sklerodermada gözlenen kromozomal kırılmaları indükleyebilir.¹⁴

5-Otoantijen parçalanması:

Hasar görmüş endotel hücrelerinin nükleer içeriklerinin açığa çıkması, çeşitli nükleer antijenlere karşı otoimmün bir yanıt ve otoantikörlerin oluşumuna neden olabilir. Sklerodermalı hastaların antijenleri, reaktif oksijen türevlerine oldukça duyarlıdır ve kolayca parçalanırlar. İskemik reperfüzyon süresince reaktif oksijen türevlerinin üretiminde artış, otoantijenlerin parçalanmasına neden olabilir. SOR'nin varlığını ve metal bağlanmayı gerektiren bir reaksiyonla, otoantijenler spesifik yerlerden parçalanırlar. Buna göre sistemik sklerozdaki otoantikörlerin, demir veya bakır gibi metallerin varlığında, iskemi-reperfüzyonun indüklediği bir reaksiyonla, proteinlerin yıkımı sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir.

Bu da parçalanmış otoantijenlere (Topoizomeraz I, NOR-90, U₁-70kD) spesifik otoantikörlerin üretimi ile sonuçlanır.¹⁶ Sonuçta, serbest radikaller sklerodermanın vasküler ve immünolojik anormallikleri arasında bir köprü görevi görürler.³⁶

6-Lipid peroksidasyonu:

Hücre membranının fizyolojik dengesinin bozulması, çeşitli sistemlerin fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Endotel hücrelerinin membranları, serbest radikallerle lipid peroksidasyonuna uğrar. Bu reaksiyon, membran fosfolipidlerini yıkan ve reperfüzyonun erken döneminde ortaya çıkan bir zincir reaksiyonudur. Hücre membranının fosfolipid zarının yıkımı, düzenleyici mekanizmaları bozarak geri dönüşümsüz hücre hasarına neden olur. Dahası hücre membranlarının lipid peroksidasyonu, hidrokarbonlar ve aldehitler gibi sitotoksik ve T hücreleri makrofaj etkileşimini bozan bazı maddelerin oluşumuna neden olur. Plazma LDL içindeki poliansatüre yağ asitleri, endotel hücreleri ve makrofajlarca okside olabirler.

Hücre zarının temel yapı birimi olan LDL'nin oksidasyonunun, vasküler hastalığın özellikle aterosklerozun ilerlemesinde anahtar faktör olduğu düşünülmektedir.^{37,38} Ayrıca oksidatif stresin, lipid peroksidasyonu yoluyla, sistemik sklerozdaki eritrosit membranının yapısal ve fonksiyonel değişiklikleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Oksidize olmuş LDL, nativ LDL'ye göre daha immünojeniktir ve sklerodermalı hastalarda oksidize olmuş LDL'ye karşı otoantikörlerin artmış olduğu gösterilmiştir.^{23,39}

7-Toksinler:

Skleroderma ve benzeri tablolar vinil klorür, silika ve bleomisin gibi bazı çevresel toksinlere maruziyet sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı kimyasal maddelerin (ksenobiyotikler) etkilerini, serbest radikal üretimi ya da antioksidanların tüketilmesi gibi oksidatif stres yoluyla gösterdikleri görülmüştür ve bleomisin de bunlardan biridir.⁴⁰ Doku hasarının anilide bağlı oksidatif stres yoluyla olduğu toksik yağ (toxic oil) sendromu ile sistemik skleroz arasında benzerlik olması ilginçtir.⁴¹ Bundan dolayı, sistemik sklerozda da toksinlere bağlı oksidatif stres etkili olabilir.

ANTIOKSİDAN SAVUNMA MEKANİZMALARI

1. Enzimler:

Organizmaların çok sayıda antioksidan savunma sistemleri vardır. İnsan hücresi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, mitokondrium içinde aktif manganaz bölgesi içerirken, sitozolde bakır ve çinko içeren süperoksit dismutaz vardır. Hidrojen peroksit, katalaz ile yıkılabilirken, insan hücrelerindeki hidrojen peroksiti yıkan en önemli enzim glutation peroksidazdır. Bu enzim okside redükte glutatyonu (GSH), okside glutatiyona (GSSG) dönüştürür.⁴² Sülfür amino asiti içeren methionin ve thiol kaynağı olan prekürsörü sistin, antioksidan glutatyonun prekürsörleridir.

2. Metal İyon Sekestrasyonu:

Potansiyel reaktif oksijen türevleri içinde en toksik olan hidroksil radikalının oluşumu, ferrik ve kuprik iyonları gibi transizyon metallerine bağlıdır. Diğer bir önemli antioksidan savunma mekanizması, demir ve bakır iyonlarının proteinlere bağlanması ve böylece fenton reaksiyonu yoluyla OH⁻ oluşumunun önlenmesidir. Hücre içinde demir apoferritine bağlanarak birikirken, hücre dışında transferin ya da laktoferine, damar içinde hemoglobine bağlanır. Bu proteinler, demir toksitesine karşı koruyucu olmalarının yanı sıra, dokulara oksijen sunumunu kolaylaştırır ve enzimatik olaylarda demirin kontrollü salınımını sağlarlar.

Akut faz reaktanı serüloplazmin, kuprik iyonlara bağlanarak OH⁻ oluşumunu önler. Bu, özellikle ekstraselüler sıvıda önemlidir. Çünkü antioksidan enzimler SOD, katalaz ve glutation peroksidaz, ekstraselüler antioksidan savunmaya çok fazla katkı sağlamazlar. Metal iyonlarının sekestrasyondaki önemi, demirin transferini satüre ederek dolaşımda serbest radikal

reaksiyonlarını katalizlediği metal yüklemeye hastalıklarında önemlidir.⁴³

3. β-karoten ve biyosentetik ürünü retinol:

β-karoten, oksijen radikalleri gibi fagositlerden türemiş oksidanlara karşı en güçlü biyolojik savunmadır ve lipid peroksidasyonuna karşı önemli bir koruyucudur.

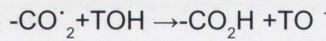
4. Askorbik Asit ve biyoaktif formu Vit C:

Total vitamin C içinde askorbik asit, dehidro askorbik asit, askorbik asitin redükte forma dönüştürülebilir okside formu ve dikotoglukonik asit vardır. Askorbik asit ve dehidroaskorbik asit, geri dönüşümlü bir okside redüktaz sistemini temsil ederler; askorbik asitin redoks özelliği serbest radikal reaksiyonlarında zincir sonlayıcısı olarak fonksiyon görmesini sağlar. Normal şartlarda dehidroaskorbik asit eritrositler içine difüze olarak askorbik asite dönüşür.

Askorbik asitin oksidasyon mekanizması, inflamasyon sırasında üretilen SOR ve hipoklorik asiti kapsar. Askorbik asit, plazmanın en önemli antioksidanıdır ve düşük plazma düzeyleri SOR'nin doku hasarını kolaylaştırır.⁴⁴

5. α-Tokoferol (Vitamin E):

Yağda çözünen bu vitamin, membranlarda ve lipoproteinlerde zincir kıran antioksidan olarak fonksiyon görür. Lipid peroksidasyonu sırasında peroksil radikalleri üretilirken, hidrojenlerini tokoferolün fenolik (-OH) grubundan alırlar.



Böylece peroksil radikalleri komşu yağ asidi zincirlerine veya proteinlerine saldırmaz ve zincir reaksiyonları sonlanır. Zincir kıran antioksidan adı buradan gelmektedir. α-tokoferol radikali çok reaktif değildir ve askorbik asit reaksiyonu yoluyla, α-tokoferole dönüşmek üzere membranların ya da lipoproteinlerin yüzeylerine göç eder. Sonuçta askorbik asit düzeyinin düşük olması, zincir kıran antioksidan olan vitamin E'nin fonksiyonunu bozabilir ve her iki vitamin düzeyi düşük olanlar bu reaksiyonları gerçekleştiremezler.⁴⁵ Askorbik asit, vit-E'yi yeniden üretir. Birlikte antioksidan etkilerini gösterirler.⁴⁶

6. Selenyum:

Selenyum, toksik hidrojen peroksidin yıkımını ka-

talizleyen glutatyon peroksidazın esansiyel bir parçasıdır. L-selenometiyonin formunda optimal biyoyararlanımı vardır. Selenyum eksikliği doku fibrozuna neden olur. Ayrıca inflamatuvar ve immün yanıtlarda rol oynar. Psöriatik artritte ve romatoid artritte serum Se konsantrasyonunun düşük olduğu bulunmuştur.⁴⁷

7. Ürat:

Ürat albüminle birlikte, plazma total antioksidan statüsüne katkıda bulunur ve biyolojik olarak anlamlı bir antioksidan olduğu düşünülmektedir. Serum askorbik asit ve sülfidril azaldığında, ürat önemli bir antioksidan rolü oynar⁴⁸. Düşük düzeyde askorbik asit ve serum sülfidrilinin aktif RA'de üratın oksidasyon ürünü olan allantoinine hızlı dönüşümü bu hipotezi desteklemektedir.⁴⁶

8. Allopurinol:

Allopurinol, iskemi-reperfüzyon hasarını takiben oluşan serbest radikallerin kaynağı olan ksantin oksidazın önemli bir inhibitörüdür. Etkisini hipoksantin ve ksantinden ürik asit üretiminin son basamaklarında gösterir.⁴⁷

9. Nitrik Oksit (NO):

Nitrik oksit trombosit agregasyonunun, lökosit kemotaksisinin, adherens ve aktivasyonunun endojen bir inhibitörüdür. Aynı zamanda serbest radikallerin inaktivatörüdür. Bundan dolayı NO sentezi, oksidatif stresi azaltır. Özellikle, direkt olarak süperoksit anyonlarını yok ederek, sitotoksik hidroksil radikallerinin oluşumunu önler ve inflamatuvar medyatörleri, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve nötrofil endotel etkileşimini azaltır. Fakat NO, O₂^{·-} ile hızla reaksiyona girerek oldukça reaktif peroksinitrit (ONOO^{·-}) radikalinin oluşumuna neden olur. Bu radikal, aynı zamanda mutajendir ve NO'nin sitotoksik aktivitesinden sorumludur.⁴⁷

Vasküler düz kasları gevşeten endotel kaynaklı NO radikali, normalde süperoksit radikal anyonuyla inaktive olur. Büyük miktarlarda NO radikalinin sitotoksik potansiyali varken, bu radikalin reaktif oksijen türevleriyle kombinasyonu iki maddenin miktarına veya çevresel faktörlere bağlı olarak sitoprotektif ya da sitotoksik etki gösterebilir.⁴⁹

10. Tamir sistemleri:

İnsan vücudunda, antioksidan savunma sistemleri

%100 etkin değildir ve bu nedenle serbest radikal hasarı gerçekleşir. Bu nedenle hücrelerin okside olmuş DNA'yı onarmak, serbest radikal hasarı görmüş proteinleri yıkmak ve hücre zarından lipid peroksidlerini uzaklaştırmak için lipolitik ve proteolitik enzimleri vardır (proteazlar, lipazlar,vs).⁴²

11. Probukol:

Hiperlipidemi tedavisi için kullanılan probukol, sentetik potent bir antioksidan olarak monosit adezyonunu inhibe eder ve monositler ve endotel hücreleri arasında hücre bağlanmasını baskılayarak, doza bağlı şekilde vasküler endotel hücreler üzerinde E-selektin ekspresyonunu azaltır⁵⁰. Hayvanlarda probukol LDL'nin oksidasyona direncini artırır, doku lipid peroksidasyonunu azaltır ve EDRF (endothelium-derived relaxing factor) etkisini korur.⁵¹

12. Melatonin:

Pineal bezde üretilen nörohormon melatoninin antioksidan özelliği olduğu son zamanlarda farkedilmiştir. Hidroksil radikali ve süperoksit anyonu gibi toksik oksijen radikallerini temizler, antioksidan enzimlerin mRNA'larını stimüle eder⁵². Yaşla birlikte melatonin düzeyleri düştüğünden, bu antioksidanın kaybı yaşlı hastalarda bazı hastalıklara eğilimi artırır.⁵³

13. Lazaroidler:

21-amino steroidler (Lazaroidler), lipid membranların peroksidasyonunu inhibe ederler ve SOR'nin yok edilmesini sağlarlar. Direkt antioksidan mekanizmayla, lipid peroksil radikallerin zincir reaksiyonlarını, vitamin E'ye benzer mekanizmayla bloke ederek ve hidroksil (OH) radikalleri ile etkileşerek, ayrıca hücre membranlarını stabilize edip membran akışkanlığını azaltarak, lipid peroksidasyonunu inhibe ederler.

Lazaroidler, lökosit adezyonunu inhibe ederek lökosit infiltrasyonunu önlerler. Glukokortikoid, mineralokortikoid ya da başka bir hormonal etkileri yoktur. Glukokortikoid reseptör aktiviteleri yoktur. Hücre membranını stabilize edip reaktif oksijen türevlerini yok ederler.⁵⁴

14. Resveratrol:

Resveratrol, kırmızı şarapta bulunan bir fitoaleksindir. LDL'yi peroksidasyondan korur; fakat ağız yoluyla alınan miktarın plazma konsantrasyonu, LDL'nin antioksidan koruması için yeterli değildir. Tyrphostin ailesinin diğer üyeleri gibi tirozin kinaz inhibitörü olduğundan, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM) ekspresyonunu, stimüle olmuş endotel hücreleri ve monosit ve nötrofillerin endotel hücrelere adezyonu yoluyla bloke eder. Nitrit salınımını artırarak, endotel hücrelerinden nitrik oksit sentezini uyarır, endotel hücrelerinin proliferasyonunu baskılar, COX-2 aktivitesini inhibe eder ve doza bağlı trombositlerin agregasyonunu ve araşidonik asitten eikosanoid sentezini doza bağlı olarak bloke eder.⁴⁷

15. Adaptasyon:

Uzamış iskemi ve hipoksi, azalmış antioksidan enzimlerle ilişkilidir; fakat kısa süreli iskemi, antioksidan enzimleri artırabilir.

SOR'lerine hücrel adaptasyonun gelişmesi, glukoz 6-P dehidrogenaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve SOD gibi enzim aktivitelerindeki artışla ilişkilidir. Stresin toksik etkilerine karşı korunmak ve hücrelerin hayatta kalması için endotel hücreleri, oksidatif strese çeşitli oksidatif stresle indüklenebilir proteinler sentezleyerek ve antioksidatif enzimleri uyararak yanıt verirler. Adaptasyon uzun süreli bir olaydır. Başlangıç fazında çeşitli değişiklikler ortaya çıkar ve hücrelerin yeni proteinler sentezlemesine, membran lipidlerini modifiye etmesine ve çeşitli enzim aktivitelerinin düzenlenmesine izin verir. Antioksidan sistemler, oksidatif stresi azaltma ve karşı koyma konusunda yetersiz kaldığında, hücrel savunma sisteminin son kaynağı hücre korunması veya hasarın tamiri için gerekli proteinlerin sentezine izin veren indüklenebilir bir yoldur. Stresin erken döneminde değişik genler hızla ve geçici olarak eksprese olurlar (ısı şok proteinleri, glukoz proteinleri, SOD, katalaz genleri ve proto-onkogenler). Oksidatif stres endotel hücrelerinde, iskemik hasara karşı koruyucu olan ısı şok proteini 70'i indükler.⁴⁷

KAYNAKLAR

1. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J. Rheumatol* 2001;28: 1573-76
2. Matucci Cerinic M, Kahaleh BM, LeRoy EC. The vascular involvement in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic Sclerosis*. 2nd ed. Williams and Wilkins; Baltimore, 1996.p.153-74
3. Herrick AL, Matucci Cerinic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:4-8
4. Marasini M, Cugno M, Bassani C, Stanzoni M, Bottasso B, Agostoni A. Tissue-type plasminogen activator and Von Willebrand Factor plasma levels as marker of endothelial involvement in patients with Raynaud's phenomenon. *Int Microcirc Clin Exp*1992;11:375-82
5. Murrel DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. *J. Am Acad Dermatol* 1993;28:78-85
6. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in posts ischemic tissue injury. *Lancet* 1985;312:159-63
7. Blake DR, Merry P, Unsworth J. Hypoxic-reperfusion injury in the inflamed knee joint. *Lancet* 1989;1:289-93
8. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease. Curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1989;1:289-93
9. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Pomponio G, Santillo M, Avvedimento EV. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited. *Semin. Immunopathol.* 2008;30: 329-337
10. Devrim E, Erten S, Erguder IB, Namuslu M, Turgay M, Durak I. Malondialdehyde and nitric oxide levels in erythrocytes from patients with systemic sclerosis. *Med Princ Pract.* 2008;17(4):349-50
11. Sambo P, Jannino L, Candela M. Monocytes of patients with systemic sclerosis (scleroderma) spontaneously release in vitro increased amounts of superoxide anion. *J Invest Dermatol* 1999;112:78-84
12. Morita A, Minami H, Sakakiba N, Sato K, Tsuji T. Elevated plasma superoxide dismutase activity in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 1996;11:196-201
13. Cotton SA, Emerit I. Endothelial expression of nitric oxide synthases and nitrotyrosine in systemic sclerosis skin. *J Pathol* 1999; 189:273-8
14. Emerit I, Filipe P, Meunier P, Auclair C, Freitas J, Deroussent A, Gouyette A, Fernandes A. Clastogenic activity in plasma of scleroderma patients: a biomarker of oxidative stress. *Dermatology* 1997;194:140-6
15. Solans R, Motta C, Sola R. Abnormalities of erythrocyte membrane fluidity, lipid composition, and lipid peroxidation in systemic sclerosis:evidence of free radical mediated-injury. *Arthritis Rheum* 2000;43:894-900
16. Stein CM, Tanner SB, Award JA. Evidence of free radical mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996;39:1146-50
17. Cracowski JL, Marpeau C, Carpentier PH. Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum* 2001;44:1143-8
18. Cracowski JL, Carpentier Ph, Imbert B. Increased urinary F2-isoprostanes in systemic sclerosis, but not in primary Raynaud's Phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002;46:1319-23
19. Rottoli P, Magi B, Cianti R, Bargagli E, Vagaggini C, Nikiforakis N, et al. Carbonylated proteins in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics* 2005;5:2612-18
20. İyidir ÖT, Erten S. Bağ dokusu hastalıklarında otoantikörlerin klinikte kullanımı. Clinical evaluation of autoantibodies in connective tissue disorders. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27:236-246
21. Lau AT, He QY, Chiu JF. A proteome analysis of the arsenite response in cultured lung cells: evidence for in vitro oxidative stress-induced apoptosis. *Biochem. J.* 2004; 382:641-50
22. Montuschi P, Ciabattoni G, Paredi P. 8-isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung diseases. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1524-7
23. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D, Carletto A, Faccini G, Volpe A, et al. Homocysteine plasma concentration is related to lung impairment in scleroderma. *Journal of Rheumatology* 2003;30:298-304
24. Cope KA, Solga SF, Hummers LK, Wigley FM, Diehl AM, Risby TH. Abnormal exhaled ethane concentrations in scleroderma. *Biomarkers* 2006; 11(1):70-84
25. Simonini G, Cerinic MM, Generini S, Zoppi M, Anichini M, Cesaretti C, Pignone A, Falcini F, Lotti T, Cagnoni M. Oxidative stress in systemic sclerosis. *Mol Cell Biochem* 1999;196:85-91
26. Granger DN, Rutili G, Mccord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981;81:22-9
27. Bulkley GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: Aberrant triggerin of reticuloendothelial function. *Lancet* 1994;344:934-6
28. Denton CP, Bickerstaff MCM, Shiwen X. Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:1048-54
29. Bland AD, Herrick A, Jayson MIV. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:814-9
30. Anderson GN, Caidahl K, Kazzam E. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1085-93
31. Mcinnes IB, Leung BP, Field M, Wei XO. Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients. *J Exp Med* 1996;184:1519-24
32. Yamamoto T, Sawada Y, Katayama I, Nishioka K. Increased production of nitric oxide stimulated by interleukin-1b in peripheral blood mononuclear cells in patients with systemic sclerosis. *Br J Rheum* 1998;37:1123-5
33. Cavallo G, Sabadini L, Rollo L. Nitric oxide synthesis in peripheral blood mononuclear and polymorphonuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 1999;38:1301-4
34. Matucci Cerinic M, Generini S, Pignone A, Cagnoni M. From Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis (scleroderma). Lack or exhaustion of adaptation? *Ad Organ Biol* 1998;6:241-53

35. Housset E, Emerit I, Baulon A, De Grouchy J. Anomalies chromosomiques dans la sclerodermie generalisee. Etude de dix malades. CR Acad Sci (Paris) 1969;269:413-19
36. Peng SL, Fatenejad S, Craft J. Scleroderma: A disease related to damaged proteins? Nature Med 1997;3:276-8
37. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement, and significance. Am J Clin Nutr 1993;57(suppl.):715-25
38. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest 1991;88:1785-92
39. Herrick AL, Illingworth KJ, Hollis S, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ: Antibodies against oxidised low density lipoproteins in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2001;40(4):401-5
40. Ingrassia TS, Ryu JH, Trastek VF, Rosenow EC. Oxygen exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. Mayo Clin Proc 1991;66:173-8
41. Yoshida SH, German JB, Fletcher MP, Gershwin ME. The toxic oil syndrome: A perspective on immunotoxicologic mechanisms. Regul Toxicol Pharmacol 1994 Feb;19(1):60-79
42. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. Oxford:Clarendon press; 1989. p.89
43. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: where are now? J Lab Clin Med 1992;119:589-620
44. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Barclay LRC, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the peroxyradical trapping capacity of human blood plasma. Biochem Biophys Acta 1987;924:408-19
45. Burton GW, Traber MG. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics and bioavailability. Ann Rev Nutr 1990;10:281-5
46. Halliwell B, Grootveld M. The measurement of free radical reactions in humans. Some thoughts for future experimentation. FEBS Lett 1987;213:9-14
47. Cranfield LM, Gollan JL, White AG, Domanly TL. Serum antioxidant activity in normal and abnormal subjects. Ann Clin Biochem 1979 Nov;16(6):299-306
48. Mc Quaid KE, Keenan AK. Endothelial barrier dysfunction and oxidative stress: roles for nitric oxide? Exp Physiol 1997;82:369-76
49. Kaneko M, Hayashi J, Sato I, Miyasaka N. Probucol downregulates E-selectin expression on cultured human vascular endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:1047-51
50. Keaney JF, Xu A, Cunningham D, Jackson T, Frei B, Vita JA. Dietary probucol deserves endothelial functions in cholesterol-fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. J Clin Invest 1995;95:2520-9
51. Reither RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. Prog Neurobiol 1998;56:359-84
52. Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, et al. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. Biol Signals Recept 1999;8:56-63
53. Wayne MC, Hazel SJ, Coull BM. Lazaroids. Drugs 1995;50:863-971
54. Del Maestro RF, Thaw HH, Bjork J. Free radicals as mediators of tissue injury. Acta Physiol Scand 1980;492:43-57