

SİSTEMİK SKLEROZDA ANTIOKSİDAN TEDAVİLER ANTIOXIDANT TREATMENTS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Dr. Şükran ERTEN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bölümü,
ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:

Uz. Dr. Şükran ERTEN,
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Romatoloji Bölümü
06510 ANKARA
e-mail: sukranerten@yahoo.com

ÖZET

Serbest oksijen radikalleri aşırı miktarda üretildiklerinde oksidatif stres ortaya çıkar. Hücreler oksidatif strese karşı intrasellüler antioksidanlar (glutasyon, α-tokoferol, askorbik asit, β-karoten) ve antioksidan enzimler (superoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz) yoluyla korunurlar. Eğer bu sistem oksidatif stresle mücadele edemezse, hücre hasarı hatta hücre ölümü ortaya çıkar. Serbest radikaller, mikrovasküler endotel hasarı yoluyla sistemik skleroz patogenezinde önemlidirler. Bu kısır döngüyü kırmak için antioksidan maddelerin sistemik sklerozda kullanımını araştıran çeşitli çalışmalar vardır. Bu derlemede sistemik sklerozda antioksidan tedaviler değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: sistemik skleroz, oksidatif stres, antioksidanlar

ABSTRACT

Oxidative stress occurs when oxygen free radicals were produced in excess amounts. Cells are protected against oxidative stress with intracellular antioxidants (glutathione, α-tokopherol, ascorbic acid, β-karoten) and antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase). If this system can not come through oxidative stress, cell damage or even cell death occurs. Oxygen free radicals are important in the pathogenesis of systemic sclerosis by way of microvascular endothelial damage. In order to prevent this vicious cycle, there are several studies evaluating usage of antioxidants in systemic sclerosis. In this review, antioxidant therapies in systemic sclerosis were evaluated.

Key words: systemic sclerosis, oxidative stress, antioxidants

Turkish Medical Journal 2010;4(3):146-149

Serbest oksijen radikalleri (SOR), insan vücudunda aşırı miktarda üretildiklerinde oksidatif stres ortaya çıkar. Bu durum antioksidan konsantrasyonunun çok düşük olduğu (örneğin ciddi malnütrisyon, α-tokoferol ve vitamin-C gibi) durumlarda ya da serbest radikal oluşumunun arttığı durumlarda ortaya çıkar.¹ Hücreler, hafif oksidatif stresi antioksidan savunma enzimlerinin ve diğer koruyucu proteinlerin sentezini artırarak tolere eder. Hücreler oksidatif strese karşı intrasellüler antioksidanlar (glutasyon, α-tokoferol, askorbik asit, β-karoten) ve antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz [SOD], katalaz, glutasyon peroksidaz) ile korunurlar. Bu faktörler SOR'nin neden olduğu oksidatif stresi, hayati hücresel komponentler hasar görmeden azaltırlar. Eğer bu sistem oksidatif stresle mücadele edemezse, hücre hasarı hatta hücre ölümü ortaya çıkar. DNA, proteinler ve lipidlere karşı oksidatif hasar, DNA zincir kırıklarına, protein yıkımına ve lipid peroksidasyonuna neden olarak hücre hasarı ya da yıkımını gerçekleştirir. Oksidatif stresin neden olduğu hücre ölümü, hücre nekrozu ya da apoptozu yoluyla ortaya çıkar. Oksidatif stres hücre içi serbest Ca'da artışa neden olur ve hücre içi Fe salınımı yoluyla OH⁻ üretimini katalizler.²

Sonuçta serbest radikaller, mikrovasküler endotel hasarı yoluyla sistemik

skleroz patogenezinde önemlidirler ve lümende daralma ve iskemiye, sonuçta da serbest radikallerin oluştuğu endotel hücre hasarının, intimal kalınlaşmanın ve fibrozunun olduğu bir kısır döngünün başlamasına neden olurlar.³

Acaba bu kısır döngüyü kırmak mümkün müdür? Antioksidan tedavi oksidatif hasarı gerçekten önler mi?

Endotel hasarı, Raynaud Fenomeninde (RF) ve sistemik skleroz (SSc) gelişiminde önemli role sahiptir. Vasküler endotelin bariyer fonksiyonunun korunması kritik öneme sahiptir. Oksidatif stres durumunda endotel zarın sıvılara karşı geçirgenliği artar. Oksidatif stres hasarı bu fonksiyonu bozar. Çeşitli çalışmalarda, antioksidanların endotel hasarını nasıl geri döndürdükleri, azalmış antioksidan kapasitenin vasküler endoteli oksidatif hasara maruz bıraktığı gösterilmiştir.

Lipozomal kapsüllü SOD verilen 3 hastada klinik yarar sağlandığı rapor edilmiştir.⁴

Endotel kaynaklı nitrik oksitin SOR ile inaktivasyonu anormal vasküler reaktiviteye katkı sağlar. Diyabette, endotele bağlı vazodilatasyon, vitamin C infüzyonu ile artar ve SOD ile glutatyon, glukozun damar hücreleri üzerindeki oksidatif hasarını önler.⁵ Koroner arter hastalarında askorbik asit, endotelial vazomotor disfonksiyonu geri döndürür ve antioksidan tedavi, endotelial vazomotor yanıtı artırarak endotele bağlı koroner vazodilatasyonun devamlılığını sağlar.⁶

Kronik sigara içenlerde endotel disfonksiyonu ve endotele bağlı fonksiyon vitamin C verilmesiyle belirgin olarak düzelir. Ancak endotele bağlı olmayan yanıtlar (örneğin Na nitroprussite yanıt) düzelmez.⁷

Endotel hücre kültürlerinde, bazı antioksidanlar (dimetil sülfoksit ve O-phenanthroline) apoptozu engellemiştir ve allopurinol OH⁻ yakalayarak endotel korunmasına katkı sağlar. Pulmoner arter hücre kültürlerinde resveratrol, nitrit salınımını artırır ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu baskılar.⁸

Vasküler endotel için yüksek afiniteye sahip bir Lazaroid olan Trilazad Mesylate, oksidatif hasar sırasında endotele bağlı relaksasyon fonksiyonunu koru-

yararak ve serbest radikallere bağlı lipid peroksidasyonunu engelleyerek endoteli SOR'nin akut hasarından korur ve serbest radikallerin endotel hücreler üzerine etkilerini antagonize ederek kan-beyin bariyerini korur. Trilazad ile tedavi edilen hayvanlarda vitamin E ve vitamin C'nin düzeyleri korunmuştur. Çünkü ilaç SOR oluşumunu engelleyerek bu vitaminlerin tüketimini azaltır.⁹

Merkezi sinir sistemi hasarı, iskemisi veya subaraknoid kanamanın hayvan modellerinde, Lazaroid tedavi travma sonrası gelişen mikrovasküler hipoperfüzyonu ya da post subaraknoid kanama akut ve gecikmiş vazospazmını önler.¹⁰ Bu bilgilere göre antioksidan desteği ve Lazaroid gibi ilaçların verilmesi endoteli koruyabilir ve SOR'ne bağlı kısır döngüyü kırmak ve SSc gelişimini engellemek mümkün olabilir. Bundan dolayı bir antioksidan tedavi, hastalığın ilerlemesini engellemesi bakımından erken dönemde etkili olabilir.

RF ve SSc patogenezinde diğer bir anahtar nokta hücre membranlarının ve plazma lipoproteinlerinin çok sayıda sitotoksik son ürün oluşmasına neden olan lipid peroksidasyonudur. Daha da önemlisi okside LDL, vasküler hücrelerde zaman ve doza bağlı şekilde apoptozu indükler, monositler için kemotaktiktir, monosit endotelial hücre etkileşimini ve bağ dokusu oluşumunu uyarır; böylece perivasküler inflamatuvar infiltratın ve kalınlaşma ve fibrozun devamlılığını sağlar. Bu nedenle lipid peroksidasyon ürünlerinin özellikle okside LDL'nin azalması ve oksidasyona olan duyarlılığı erken vasküler hasarı ve SOR'nin indüklediği monositlerin toplanmasını önleyerek azaltabilir böylece SSc'da serbest radikal kısır döngüsünün bir basamağını daha bloke eder.¹¹

In vivo ve in vitro çalışmalarda, melatonin ve vitamin E'nin her ikisinin de lipid peroksidasyonunu, nükleer DNA'ya karşı oksidatif hasarı ve iskemi reperfüzyon hasarını azalttıkları gösterilmiştir. Askorbik asit ve vitamin E, LDL'nin peroksidasyonunu ve sonuçta sitotoksiteyi azaltarak ilave antioksidan etki sağlarlar. Daha da önemlisi bu antioksidanlar, okside LDL'nin sitotoksik etkilerini hücresel düzeyde önleyebilirler. Bu koruyucu etkiler, düşük antioksidan konsantrasyonlarında sağlanırken, yüksek düzeylerde antioksidanların kendileri de sitotoksite gösterebilir.¹² Res-

veratrolün LDL'yi peroksidatif yıkıma karşı koruduğu, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1)'in ekspresyonunu ve monositlerle nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.¹³

Beklemiş sarmısak ekstresinin önemli yapı birimi olan S-allylcysteine, LDL oksidasyonunu inhibe eder ve peroksidleri ortamdaki uzaklaştırarak ve hücre içi glutatyon tüketimini önleyerek, okside LDL ile indüklenmiş hücre hasarını minimize eder.¹⁴ SOD, okside LDL'nin endotel hücrelerine oluşturduğu apoptozu önler.

Sigara içenlerde, diyetle vitamin C verilmesi monositlerin endotele adezyonunu azaltırken, sigara içmeyenlerde etkilemez.¹⁵ Vitamin C verilmesi, okside LDL'nin indüklediği lökosit platelet adezyonunu ve agregat oluşumunu önler. Bu koruyucu etkiler vitamin C'nin diyetle ya da destek tedavisi ile plazmada kolayca ulaşılabilir dozlarda görülürken, inhibitör etki yağda çözülen antioksidanlar, vitamin E ve probukol ile ortaya çıkmaz.¹⁶

Yeni Selenyum kapsayan maddeler, glutatyon peroksidaz gibi davranırlar, endotel hücrelerini taklit ederler ve korurlar. VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin endotelial ekspresyonunu azaltarak, lökositlerin ve aktive nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu inhibe ederler.¹⁷ Lazaroidler de monositlerin birikimi üzerine benzer etkiler gösterirler. Trilazad tedavisi nötrofillerin, iskemik beyine adezyonunu ve infiltrasyonunu azaltır.

Probukol RF ve SSc hastalarında, monosit adezyonunu inhibe eder, serum kolesterol düzeyleriyle LDL'nin oksidasyona duyarlılığını azaltır; sonuçta okside LDL vasküler hasara neden olabileceğinden probukol tedavisinin SSc ve RF'de endotel hücrelerini oksidatif stress hasarından korumak gibi ilave yararlı etkileri olabilir. Probukol, Reynaud ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmakta nifedipinden daha etkili, vasküler endotele karşı güçlü bir antioksidandır.¹⁸

Antioksidanlar, LDL'nin oksidasyonundan dolayı oluşan hasara karşı hücreleri korumada iki çeşit savunma sistemi kullanırlar: LDL oksidasyonunu ve sonuçta sitotoksitesini engelleyerek ve hücrel

düzye okside LDL'nin sitotoksik etkilerine karşı dirençlerini artırarak korurlar. Bu strateji reaktif oksijen türevlerini üreten ve SSc kısır döngüsünde merkez olan inflamatuvar perivasküler infiltratı azaltır. Bu SSc kısır döngüsü çok sayıda hipoksi reperfüzyon hasarı epizodlarıyla başlar ve reaktif oksijen türevi üretimiyle endotelial hasara neden olur. Bundan dolayı alternatif yol endotelin normal fonksiyonlarının korunması yoluyla vasküler tonusun kontrolünün idamesi olabilir. Buna ulaşmak için temel basamaklar, reperfüzyon hasarının epizodlarının azaltılması ve sonuçta SOR oluşumunun engellenmesidir. Bu hedefe antioksidan verilip reaktif oksijen türevlerinin endotel duvarına etkisini azaltmanın yanısıra kalsiyum (Ca) antagonistleri ya da diğer vazodilatörlerle RF sıklığını azaltıp, reaktif oksijen türevi oluşumunu azaltarak ulaşılabilir.¹¹

Ca kanal blokerleri şu an en popüler ilaçlardır ve RF için ilk tercihtirler. Yeni çıkan Ca antagonistlerinin RF sıklığını, şiddetini ve RF'ye bağlı fonksiyon bozukluğunu azaltıcı etkileri vardır ve reaktif oksijen türevi oluşumunu azaltmada faydalıdır.¹⁹ Fakat Ca kanal blokerlerinin daha spesifik antioksidan aktiviteleri var gibi görünmektedir.²⁰ Lipofilik Ca kanal blokerleri membran antioksidan aktivitesi gösterirler ve kendi antagonist güçlerine paralel antioksidan koruyucu etkiler göstererek, serbest radikal hasarına karşı endotelial hücre büyüme kapasitesini korurlar. Aterosklerozun deneysel modelinde nicanartine, hidrojen peroksidin kontraktile üzerine etkisini ve plak gelişimini azaltarak endotel fonksiyonlarını düzeltir.²¹ Bir hayvan modelinde verapamil ve diltiazem, N-asetil sisteinle beraber pek çok organ ve dokuda ödem gelişimini ve endotelial hasarı önler.²²

Son zamanlarda 50 SSc hastası ile yapılan bir çalışmada intravenöz N-acetylcystein'in iskemik ülserler ve RF'de faydalı olduğu gösterilmiştir.²³

SSc'da ortaya çıkan dijital ülserlerin tedavisinde topikal uygulanan vitamin E'nin yara iyileşmesini hızlandırmada ve ağrıyı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.²⁴ Vitamin D 'ye Pentoksifilin eklenmesi deri fibrozunda azalmaya yardımcı olmuştur.²⁵

İloprostun SSc'de oksidatif stresi akut olarak düşürdüğü de bildirilmiştir.²⁶

Sonuç olarak daha önce aterosklerozda önerildiği şekilde, vitamin C, vitamin E ve diğer ilaçlar (probu-

kol, lazaroidler, resveratrol) ile antioksidan tedavi oksidatif stresin maksimal ve damarların hedef olduğu SSc'nin erken döneminde faydalı olabilir.²⁷ Azalmış antioksidan kapasitenin korunması, oksidatif stresin azaltılmasında, direkt sitoprotektif etkiyle endotel

hücrelerinin korunmasında ve sitokinlerin ve hücre adezyon moleküllerinin azaltılması yanında oksidatif stres ürünlerinin nötralizasyonu gibi mekanizmalarla mümkün görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Levy Y, George J, Langevitz P, et al. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:2383-5.
2. Rosen A, Casciola-Rosen L, Wigley F. Role of metal-catalysed oxidation reactions in the early pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:538-43.
3. 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;924:108-19.
4. Niwa Y, Somiya K, Michelson AM, Puget K. Effect of liposomal-encapsulated superoxide dismutase on active oxygen-related human disorders. A preliminary study. *Free Rad Res Comms* 1985;1:137-53.
5. Curcio F, Pecoraro I, Dello Russo P, Faletti E, Perella G, Ceriello A. SOD and GSH inhibit the high glucose induced oxidative damage and the PDGF increased secretion in cultured human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1995;74:969-73.
6. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
7. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94:6-9.
8. Hsieh TC, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of and p53 and p21 (WAF1/CIP1), suppress cultured bovine pulmonary artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. *Cancer Res* 1999;59:2511-96.
9. Sato PH, Hall ED. Trilazad mesylate protects vitamin E and C in brain ischemia reperfusion injury. *J Neurochem* 1992;58:2263-8.
10. Hall Ed, McCall JM, Means ED. Therapeutic potential of the lazaroids (21-aminosteroids) in acute central nervous system trauma, ischemia and subarachnoid hemorrhage. *Adv Pharmacol* 1994;28:221-65.
11. Simonini G, Alberto P, Sergio G, Fernanda F, Matucci Cerinic M. Emerging potentials for an antioxidant therapy as a new approach to the treatment of systemic sclerosis. *Toxicology* 2000;155:1-15.
12. Negre-Salvayre A, Mabile L, Delchambre J, Salvayre R. Alpha-Tocopherol, ascorbic acid, and rutin inhibit synergistically the copper-promoted LDL oxidation and the cytotoxicity of oxidised LDL to cultured endothelial cells. *Biol Trace Elem Res* 1995;47:81-91.
13. Ferrero ME, Bertelli AE, Fulgenzi A, et al. Activity in vitro of resveratrol on granulocyte adhesion to endothelium. *Am.J. Clin. Nutr.* 1998;68:1208-14.
14. Ide N, Lau BH. S-allylcysteine attenuates oxidative stress in endothelial cells. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25:619-24.
15. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996;1488-92.
16. Lehr HA, Frei B, Olofsson AM, Carew TE, Arfors KE. Protection from oxidised LDL-induced leukocyte adhesion to microvascular and macrovascular endothelium in vivo by vitamin C but not by vitamin E. *Circulation* 1995;91:1525-32.
17. Chaudiere J, Moutet M, D'Alessio P. Antioxidant and antiinflammatory protection of vascular endothelial cells by new synthetic mimics of glutathione peroxidase. *C R Sae-nces Soc Biol* 1995;189:861-82.
18. Denton CP, Bunce TD, Wilson H, Howell K, Bruckdorfer KR, Black CM. Antioxidant therapy for Raynaud's phenomenon controlled trial comparing probucol with nifedipine. *Arth Rheum* 1995;38(suppl.), S152.
19. Sturgill MG, Seibold JR. Rational use of calcium channel antagonists in Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:584-8.
20. Mak IT, Weglicki WB. Antioxidant activity of calcium channel blocking drugs. *Methods Enzymol* 1994;234:620-30.
21. Hainle H, Wulfroth P, Quack G, Lang F. Effects of the new antioxidant nicanartine in an experimental model of atherosclerosis. *Arzneim* 1996;46:956-9.
22. Wang XD, Deng XM, Hareldsen P, Andersson R, Ihse I. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats. *Scand J Gast* 1995;30:1129-36.
23. Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in scleroderma patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28(12):1379-84.
24. Fiori G, Galluccio F, Braschi F, Amanzi L, Miniati I, Conforti ML, Del Rosso A, Generini S, Candelieri A, Magonio A, Goretti R, Rasero L, Matucci-Cerinic M. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 May-Jun;27(3 Suppl 54):51-4.
25. de Souza RB, Macedo AR, Kuruma KA, Macedo PA, Borges CT. Pentoxifylline in association with vitamin E reduces cutaneous fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2009;28(10):1207-12.
26. Erre GL, De Muro P, Dellacà P, Fenu P, Cherchi GM, Faedda R, Passiu G. Iloprost therapy acutely decreases oxidative stress in patients affected by systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Nov-Dec;26(6):1095-8.
27. Plane F, Jacobs M, McManus D, Bruckdorfer KR. Probulcol and other antioxidants prevent the inhibition of endothelium-dependent relaxation by low density lipoproteins. *Atherosclerosis.* 1993;103(1):73-9.