

Romatizmal Hastalıklarda Oksidatif Stresin Rolü

The Role of Oxidative Stress in Rheumatic Diseases

Salih ÖZGÖÇMEN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Reaktif oksijen bileşikleri ve serbest radikaller vücutta bir çok fizyolojik veya patolojik süreçte rol almaktadırlar. Enflamatuvar kaskatta ve romatizmal hastalıkların patofizyolojisinde önemli roller oynadığına dair veriler gittikçe artmaktadır. Bu kısa derlemede oksidatif stres mekanizmalarına kısaca değinilmiş ve romatizmal hastalıkların patofizyolojisindeki rolü konusunda gelişmeler özetlenmiştir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007; 53 Özel Sayı 2: 33-5.*

Anahtar Kelimeler: Serbest radikal, oksidatif stres, romatizmal hastalıklar

Summary

Reactive oxygen species and free radicals play important roles in physiologic and pathologic processes in the body. Data on the role of oxidative stress in the pathophysiology of inflammatory cascade and rheumatic diseases continues to accumulate. In this mini review oxidative stress mechanisms and new advances in the role of oxidative stress in the pathophysiology of rheumatic diseases have been briefly summarized. *Turk J Phys Med Rehab 2007; 53 Suppl 2: 33-5.*

Key Words: Free radicals, oxidative stress, rheumatic diseases

Serbest radikaller dış yörüngelerinde paylaşılmamış bir veya birden çok elektron taşıyan moleküllerdir. Bu moleküllerin çoğu oksijen veya nitrojen merkezli bileşiklerdir ve oldukça instabil olan bu moleküller çevrelerindeki moleküllerle çabucak reaksiyona girer ve hatta son yörünge elektronlarını paylaşma eğilimindedir (1). Serbest oksijen radikalleri (SOR) süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksi radikali (OH.), hipoklorik asit (HOCl) gibi radikallerdir (Tablo 1).

Kısa Tarihçe

Serbest radikallerin biyolojik sistemler içerisindeki varlığı yaklaşık olarak 50 yıl önce ortaya atılmıştır. 1956 yılında McCord ve Fridovich'in süperoksit dismutaz enzimini keşfetmeleriyle biyolojide serbest radikallerin önemi anlaşılmağa başlanmıştır. Daha sonra çalışmalar serbest radikallerin hücre düzeyindeki fonksiyonları, nitrik oksit ve derivelerinin biyolojik sistemlerdeki önemini gösteren araştırmalarla devam etmiştir (1,2). Romatoid artrit'te (RA) serbest radikallerin önemi ilk defa McCord'un çalışmasıyla ortaya atılmıştır (3). Bundan sonra başta romatoid artrit, kollajen doku hastalıkları, spondilartropatiler, osteoartrit, vaskülitler olmak üzere serbest radikaller ve antioksidan sistemlerin çeşitli romatizmal

hastalıkların etyopatogenezindeki rolleri ve önemi üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Oksidan / Antioksidan Sistemlere Kısa Bir Bakış

Oksijen radikallerinin kimyasal reaktiviteleri değişmekle birlikte en reaktif olanlarından bir tanesi hidroksi radikalidir (OH.). Hemen her moleküle in vivo hızlı bir şekilde reaksiyona girer. Bu nedenle de radikallerin radikali diye de adlandırılabilir. Dioksijen ise (O_2) biyolojik sistemlerde radikallerin major kaynağını oluşturur. Ksantin oksidaz sistemi süperoksit anyon radikali oluşumunda önemli bir enzimdir. Ksantin oksidaz molibdenyum içeren bir enzim olup özellikle post iskemik reperfüzyon hasarında önemli rol alır. İntraselüler major antioksidan enzimlerden en önemlisi süperoksit dismutazdır (SOD). Bakır-çinko SOD (Cu-Zn SOD) sitoplazmada, manganez SOD (Mn-SOD) ise mitokondriada süperoksit radikali hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürür. Diğer önemli bir antioksidan enzim ise glutatyon peroksidazdır (GSH-Px). Bu enzim oluşan H_2O_2 'yi suya dönüştürür. Hidrojen peroksit Fenton reaksiyonu ile hidroksi radikali oluşumuna neden olur. Bu yolla reaktif

nitrojen bileşiklerinin de rolleri vardır. Arginin metabolizmasıyla oluşan peroksinitrit bir taraftan nitrite dönüşürken hidroksi radikal de oluşturur (Şekil 1).

Reaktif oksijen bileşikleriyle ortamda oluşan radikal hücumu yeterli derecede antioksidan enzimlerce süpürülmediği takdirde, aşırı oluşan bu serbest radikaller membran lipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine zarar vererek lipid peroksidasyon ürünleri olan malondialdehit, 4-hidroksinoneal gibi molekülerin oluşmasına neden olur. Membranların bütünlüğünü kaybetmesi hücre akışkanlığının bozulmasına, membran potansiyellerinin değişimine ve hücrenin rüptürü ve organellerinin dağılmasına yol açar.

Romatizmal Hastalıklar ve Oksidatif Stres

Bir çok romatizmal hastalıkta ve özellikle enflamatuar artritlerde oksidatif stresin rolü ortaya konulmuştur. Bu hastalıklardan en fazla üzerinde araştırma yapılanı romatoid artrit olmuştur (4-6).

Romatoid artritli hastalarda özellikle T hücre merkezli teoriler CD4+ T hücrelerinin rolü açıklığa kavuşmuştur. Romatoid artritli eklemlerde oksidatif stresi tetikleyen faktörler sinovyal eklemin kavitesinde artmış intraartiküler basınç, azalmış kapiller permabilite, sinovyal dokudaki vasküler değişiklikler (anormal ve kompliansı bozulmuş damarlanma) ve sinovyal dokudaki artmış metabolik hız olarak sayılabilir. Eklem hareketleri sırasında özellikle oluşan basınç ve permabilite değişiklikleri iskemik-reperfüzyon hasarını artırarak ortamda oksidatif stresin oluşmasını tetikleyebilmektedir. Artan intraartiküler basınç ve sinovyal kapiller dolaşıma olan etkileri power Doppler araştırmalarında konu edilmiştir. Bununla birlikte lokal olarak enflamatuar sinovyal sıvıdaki aktive lökositler reaktif oksijen bileşikleri oluşturup doku hasarının oluşmasına katkıda bulunur. Doku hasarı ortama demir ve bakır iyonlarının veya hem proteinlerinin salınmasına neden olur (7,8). Bilindiği gibi bu maddeler serbest radikal reaksiyonlarında katalitik öğelerdir. Bu mekanizmalarda reaktif oksijen bileşiklerinin olduğu kadar reaktif nitrik oksit bileşiklerinin de rolü vardır. RA'da sinovyal sıvıda nitrik oksit düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

Osteoartrit hastalar veya kondrosit kültürlerinde yapılan çalışmalar O₂ geriliminin ve reaktif oksijen bileşiklerinin hücre akti-

vasyonu, proliferasyonu ve matriks remodelingi gibi bazı normal kondrosit aktivitelerinin üzerinde etkisinin olabileceğini göstermiştir (7). Reaktif oksijen bileşiklerinin kondrosit hemostazında regülatur bir aktivasyona sahip olabileceğini düşündüren bulgulara mevcuttur (7). Yine ankilozan spondilit başta olmak üzere spondilartropatilerde oksidatif stresin rolüne dair veriler mevcuttur (8).

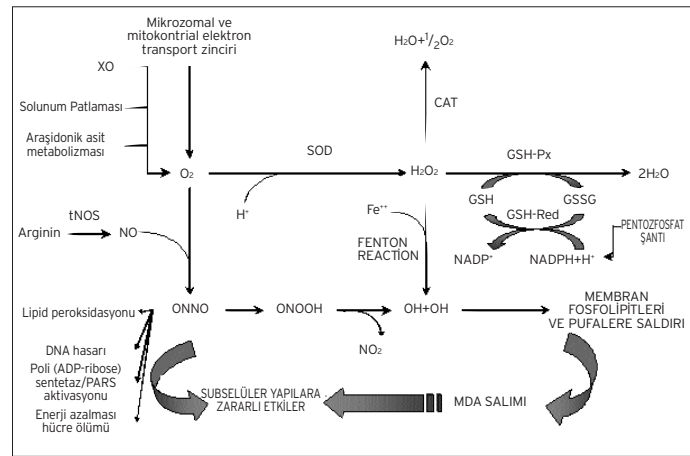
Ayrıca Behçet hastalığı ve fibromyalji sendromunda oksidatif stresin rolü araştırılmıştır (9-14). Behçet hastalarında vaskülitin patogenezinde reaktif oksijen bileşiklerinin endotelial hücrelere verdiği hasar nedeniyle olabileceği öne sürülmüştür (11). Takip eden yıllarda yapılan in vivo araştırmalarda düşük antioksidan kapasite ve artmış reaktif oksijen bileşikleri ve bunların Behçet bulgularıyla ilişkisi bu görüşü daha da güçlendirmiştir (12,13). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında intradermal enjekte edildiğinde eritematöz reaksiyona neden olan mono sodyum urat kristallerinin, periferik kan mononükleer hücrelerinde ve nötrofilerde de Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış solumun patlamasına neden olduğu gösterilmiştir (14).

Fibromyalji sendromunun etyopatogenezinde oksidan/antioksidan balans değişikliğinin ve nitrik oksit düzeylerinin rol alabileceğini öne süren çalışma sayısı azdır (9). Fibromyaljik hastalarda in vivo çalışmalarda bazı antioksidan enzim düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunurken, total antioksidan kapasiteleride sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (9,10,15).

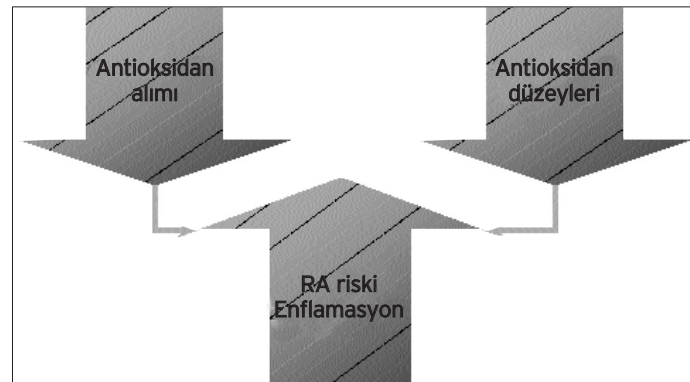
Son yıllarda bel ağrılarının etyopatogenezinde ve intervertebral diskin yapı ve bozukluklarında serbest radikallerin ve nitrik oksit metabolizmasının rolüne dair araştırmalar yayınlanmıştır (16,17).

Tablo 1. Serbest oksijen ve nitrojen bileşikleri ve serbest radikallere örnekler.

Reaktif oksijen bileşikleri	
Serbest radikaller	Radikal olmayan ROB
Süperoksit, O ₂ ⁻	Hidrojen peroksit, H ₂ O ₂
Hidroksi radikali, OH [·]	(Fenton reaksiyonu)
Peroksil, ROO [·]	hipoklorik asit, HOCl
Alkoksil, RO [·]	ozon, O ₃
Hidroperoksil, HO ₂ [·]	singlet oksijen, ¹ O ₂
Reaktif nitrojen bileşikleri	
Serbest radikaller	Radikal olmayan RNB
nitrojen(II) oksit, NO.	nitrozil, NO+
nitrojen(IV) oksit, NO ₂ .	nitroz asit, HONO
	nitrojen(III) oksit, N ₂ O ₃
	peroksinitrit, ONOO ⁻
	alkilperoksinitrit, ROONO



Şekil 1. Serbest radikal oluşumu, antioksidan metabolizma ve lipid peroksidasyonu.



Şekil 2. Antioksidan durum ve enflamasyon ilişkisi.

Kemik Metabolizması ve Oksidatif Stres

Osteoporoz oluşum mekanizmalarında da reaktif oksijen bileşiklerinin etkinliğine dair in vivo ve in vitro veriler mevcuttur (18,19). Osteoklastların gelişimi ve fonksiyonları üzerinde reaktif oksijen bileşiklerinin ve bazı serbest radikallerin rolleri mevcuttur.

Serbest radikaller ve neden oldukları DNA hasarı yine sistemik otoimmün hastalıklarda araştırma konusu edilmiş ve SLE, sistemik skleroz ve Sjögren sendromu gibi hastalıklarda reaktif oksijen bileşikleri ve serbest radikallerin patogeneze rol alabileceğine dair veriler elde edilmiştir (20,21).

Sonuç olarak romatizmal hastalıklarda oksidatif stresin (bazı bozukluklarda daha da öne çıkan) önemi vardır. Mekanizmaların daha iyi açıklanması başta antioksidan tedaviler olmak üzere yeni tedavi metotlarının ve ilaçların gelişimine zemin hazırlayacaktır.

Kaynaklar

1. Barry Helliwell, Guttridge JMC. Free radicals in biology and medicine, 2nd ed., Oxford, Clarendon Press, 1995.
2. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82:47-95.
3. Halliwell B. Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54:505-10.
4. Tak PP, Zwaifler NJ, Green DR, Firestein GS. Rheumatoid arthritis and p53: How oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol Today* 2000;21:78-82.
5. Kaur H ES, Blake DR, Halliwell B. Hydroxyl radical generation by rheumatoid blood and knee joint synovial fluid. *Ann Rheum Dis* 1996;55:915-20.
6. Kaur HB. Evidence for nitric oxide-mediated oxidative damage in chronic inflammation. Nitrotyrosine in serum and synovial fluid from rheumatoid patients. *FEBS Lett* 1994;350:9-12.
7. Henrotin YE, Kurz B, TA. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: Friends or foes? *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:643-54.
8. Ozgocmen S, Sogut S, Ardicoglu O, Fadillioglu E, Pekkutucu I, Akyol O. Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2004;24:80-3.
9. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: The potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006;26:585-97.
10. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep* 2006;11:131-5.
11. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease--endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1982;49:247-55.
12. Erkilic K, Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Duygulu F, Dogan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm* 2003;12:107-16.
13. Buldanlioglu S, Turkmen S, Ayabakan HB, Yenice N, Vardar M, Dogan S, Mercan E. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2005;153:526-30.
14. Gogus F, Fresko I, Elbir Y, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H. Oxidative burst response to monosodium urate crystals in patients with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 38):S81-5.
15. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, Erdogan C. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int* 2005;25:188-90.
16. Brisby H AH, Diwan AD. In vivo measurement of facet joint nitric oxide in patients with chronic low back pain. *Spine* 2007;32:1488-92.
17. Podichetty V. The aging spine: The role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Cell Mol Biol* 2007;53:4-18.
18. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Aydogan R, Yilmaz Z. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem* 2007;295:45-52.
19. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Yilmaz Z. Effects of calcitonin, risedronate, and raloxifene on erythrocyte antioxidant enzyme activity, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Arch Med Res* 2007;38:196-205.
20. Ahsan H AA, Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2003;131:398-404.
21. Iwata Y OF, Komura K, Muroi E, Hara T, Shimizu K, Hasegawa M, Fujimoto M, Tomita Y, Sato S. Autoantibody against peroxiredoxin I, an antioxidant enzyme, in patients with systemic sclerosis: Possible association with oxidative stress. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:790-5.