

## SİSTEMİK SKLEROZDA OKSİDATİF STRES LİTERATÜR DERLEMESİ

Şükran ERTEN<sup>1</sup>, Murat TURGAY<sup>2</sup>

### ÖZET

Sistemik sklerozun etyopatogenezi iyi bilinmemektedir ve başlangıç dönemindeki endotel hasarında oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir. Sistemik sklerozda ve Raynaud fenomeninde, antioksidan potansiyalde azalma ve dolaşımdaki serbest radikallerde artma tesbit edilmiştir. Oksidatif stresi saptamak için aşırı miktarda serbest radikal üretildiğini ve/veya antioksidan eksikliğini göstermek gerekir. Sistemik sklerozlu hastalarda plazma antioksidan enzim düzeylerindeki azalmanın nedeni bilinmemektedir. Antioksidanların intermediate metabolizmasındaki değişiklikler veya sık Raynaud fenomeni epizotlarını takiben ortaya çıkan hipoksi tarafından antioksidanların tüketilmesi neden olabilir. İskeminin kendisi özellikle de hipoksiyle birlikteyse doku hasarına neden olabilir. Aktive olmuş oksijen türevleri hasarı hem başlatıp hem de ilerlemesine neden olurlar. Endotel hücrelerinin fonksiyonel bozukluğu en çok hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar.

**Anahtar sözcükler:** Sistemik skleroz, oksidatif stres, antioksidanlar

### Oxidative Stress in Systemic Sclerosis Literature Review

### SUMMARY

Etiopathogenesis of systemic sclerosis is not well-known and oxidative stress has been suggested to play a role in the endothelial damage at the initial phase of the disease. In systemic sclerosis and Raynaud phenomenon, decrease in antioxidant potential and increase in the free radicals were detected in circulation. It is necessary to show production of excess amounts of free radicals or deficiency of antioxidants to detect oxidative stress. In patients with systemic sclerosis, the etiology of decrease in the antioxidant enzymes is unknown. This may be due to the changes in the intermediate metabolism of antioxidants or consumption of antioxidants caused by hypoxia induced by Raynaud phenomenon. Ischemia itself, especially if it is together with hypoxia may cause tissue damage. Endothelial cell dysfunction occurs especially at early stages of the disease.

**Key words:** Systemic sclerosis, oxidative stress, antioxidants

Sistemik sklerozda (SSc) ve Raynaud fenomeninde (RF), antioksidan potansiyalde azalma ve dolaşımdaki serbest radikallerde artma tesbit edilmiştir. Antioksidan eksikliği hangi serbest radikalin varlığında olursa olsun oksidatif strese eğilimi artırır. İskemik kalp hastalıklarında ve kronik pankreatitte de aynı durum gösterilmiştir<sup>1</sup>. Oksidatif stresi saptamak için aşırı miktarda serbest radikal üretildiğini ve/veya antioksidan eksikliğini göstermek gerekir. Serbest radikallerin çoğunun yaşam süresi kısadır ve direkt ölçümleri zordur. Bu nedenle serbest radikal hasarının indirekt kanıtlarına bakılır.

### Sistemik Sklerozda Oksidatif Stres

Sistemik sklerozlu hastalarda plazma thiol konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu da serbest radikal üretiminin arttığının bir kanıtıdır. Azalmış thiol düzeyleri lökosit aktivasyonu ile ilişkilidir<sup>2</sup>. Lipid peroksidasyonunun markırı olan malondialdehid (MDA) düzeylerinin, primer Raynaud fenomeni ile sistemik sklerozisli hastalarda arttığı gösterilmiştir. Gene bu da polimorfonükleer hücre aktivasyonu ile ilişkilidir<sup>3</sup>. Her iki çalışmanın sonucunda, sistemik sklerozda sistemik polimorfonükleer hücre aktivasyonunun, serbest radikallerin kaynağı olabileceği belirtilmiştir.

Blann ve ark. sistemik sklerozda lipid peroksidasyonunun arttığını belirtmişlerdir<sup>4</sup>. Herrick ve ark. ise lipid peroksidasyonunu gösteremezken, lipid izomerizasyonunun arttığını göstermişlerdir. Artmış lipid izomerizasyon yolu dolaşımdaki askorbik asit ve selenyum gibi mikronutrienlerinin konsantrasyonlarındaki azalma ile de ilişkilidir.

Hücrelerin ve hücrelerarası sıvının antioksidan savunmasını desteklemek için etkileşen çeşitli mikronutrientlerin absorpsiyonu, dağılımı ve atılımını etkileyen faktörler hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Genellikle küçük, selenyum ve askorbat gibi suda eriyen moleküller hızlı bir şekilde absorbe olup hücrelerde konsantrasyon edilir ve metabolize olduktan sonra idrarla atılırlar. Malabsorpsiyonlu hastalarda, vitamin E ve β-karoten alımı bozulabilir. Herrick ve ark. sistemik sklerozda, özellikle sınırlı formda ve RF'de, oksidasyonun fazlalığından çok vitamin C eksikliğine bağlı olarak serumda mikronutrient antioksidanlardan askorbik asit ve selenyumun azaldığını göstermişlerdir. Antioksidanlardan askorbat, selenyum, α-tokoferol, β-karoten, sistein ve methioninin kaynağı diyet olduğundan Herrick ve ark. yaptıkları çalışmada selenyum ve askorbik asit eksikliğinin diyetle alım yetersizliğine bağlı olmadığını göstermişlerdir<sup>5</sup>. Benzer şekilde Lundberg

<sup>1</sup> Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

ve ark. da SSc ve RF'li hastalarda  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten düzeylerinin düştüğünü ve bunun da oksidatif strese zemin hazırladığını göstermişlerdir. Aynı yazarlar  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit ve selenyum düzeylerinin normal olduğunu belirtmişlerdir<sup>6</sup>. Her iki çalışma da SSc ile kontrol grubu arasında diyetle mikronutrient alımının farklı olmadığını göstermektedir. SSc'de alım azlığı olmadığından, azalmış kan düzeylerinin başka şekilde açıklanması gerekir. SSc'li hastalarda gastrointestinal dismotiliteye bağlı olarak ince barsakta aşırı bakteri çoğalmasına sekonder gastrointestinal sistem tutulumu olduğundan, selenyum ve vitamin C düzeylerindeki düşme malabsorbsiyona bağlı olabilir.

Tech ve ark. SSc'de serum askorbik asit absorpsiyonunun bozulmadığını göstermişlerdir. Askorbik asit suda kolayca çözüldüğünden ve absorbe olduğundan, malabsorbsiyonda plazma düzeyleri korunur. Düşük selenyum ve Vitamin C düzeylerini, bu aköz faz antioksidanların bozulmuş renal klirensinin atılmalarını artırması ile de açıklamak olasıdır<sup>7</sup>.

SSc'de okside low density lipoprotein (LDL)'ye karşı antikor düzeylerinde artış tesbit edilmiştir ve SSc'de LDL'nin oksidasyona karşı kontrol grubuna göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir<sup>8,9</sup>. Bu farklılık LDL'nin  $\beta$ -karoten ya da  $\alpha$ -tokoferol içeriğinden kaynaklanmamaktadır ve normal LDL'nin antioksidanı olan  $\alpha$ -tokoferolün endojen konsantrasyonu SSc ve primer RF'de azalmamıştır. Yine bu çalışmada SSc'de plazmada askorbik asit düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Bu da LDL oksidasyonunu etkilemektedir çünkü LDL, lipoproteinler üzerindeki serbest radikal atağı sonucu oluşan tokoferol radikallerinden elektronları kabul eder.

SSc'li hastalarda plazma antioksidan enzim düzeylerindeki azalmanın nedeni bilinmemektedir. Antioksidanların intermediate metabolizmasındaki değişiklikler bir neden olabilirken, sık RF epizotlarını takiben ortaya çıkan hipoksinin antioksidanları tüketmesi diğer bir neden olabilir.

SSc patogenezindeki diğer önemli basamaklar, dolaşımdaki endotelin düzeyinde artma ve nitrik oksit düzeyindeki azalmadır. Endotelin, hastalık patogenezinin vazokonstriksiyonun yanında düz kas hücrelerinin uyarılması ve fibroblastların proliferasyonu yolu ile de katkıda bulunur.<sup>11</sup> SSc'de endotelin nitrik oksit salgılama kapasitesi azalmıştır. SSc'de nitrik oksit salınımının bozulması endotelin adaptif kapasitesini bozan diğer bir faktördür.<sup>11</sup>

Diğer bir çalışmada, lipid peroksidasyonunun in vivo ölçümü güç olduğundan, araşidonik asidin serbest radikallerle katalize olmuş peroksidasyon ürünü olan F2 izoprostanların düzeylerinin arttığı gösterilmiştir<sup>12</sup>. Sistemik skleroza bağlı fibrozan alveolit ve kriptojen fibrozan alveolitli hastaların BAL(bronkoalveoler lavaj) sıvılarında F2 izoprostanların düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu

da sistemik skleroza bağlı akciğer hastalığında da oksidatif stresin rol oynayabileceğini gösterir<sup>13</sup>.

Morita ve ark. SSc'lu hastalarda, monositlerde süperoksit düzeyinin artmış olduğunu plazmada da süperoksit dismutaz (SOD) enziminin aktivitesinin artmış olduğunu göstermişlerdir<sup>14</sup>. Başka bir çalışmada, sistemik sklerozda lipid peroksidasyonunun arttığı ve bunun eritrosit membran akışkanlığında azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Bu çalışma, serbest radikallere bağlı hasarın mikrovasküler akımı bozma mekanizmasına iyi bir kanıttır.

Cotton ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada serbest radikallerin, direkt doku hasarı yapabileceği gösterilmiştir. Değişik derecede deri tutulumu olan hastaların ön kolundan deri biyopsisi alınmış ve deri tutulumunun nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonundaki artışla ilişkili olduğu ve artmış NOS ekspresyonunun, NO'e bağlı serbest radikal hasarının bir markırı olan endotele ait nitrotirozin ekspresyonundaki artışla paralel gittiği gösterilmiştir<sup>16</sup>.

Lau ve ark.<sup>3</sup>, Tikly ve ark.<sup>17</sup> ile Allamore ve ark.<sup>18</sup> sistemik sklerozlu hastalarda MDA düzeyini yüksek, Emerit ve ark. kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır<sup>19</sup>. Solans ve ark.'nın thiobarbitürik asit (TBAR) metodu kullanarak lipid peroksidasyonunu ölçtükleri çalışmada lipid peroksidasyon ürünlerinin SSc'de primer RF'li hastalara göre arttığı tesbit edilmiştir.<sup>20</sup>

İskeminin kendisi özellikle de hipoksiyle birlikteyse doku hasarına neden olabilir. Aktive olmuş oksijen türevleri hasarı hem başlatıp her de ilerlemesine neden olurlar. Bu kaynaklar arasında hipoksantin-ksantin oksidaz sistemi, bozulmuş polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve lipoksijenaz yoluyla araşidonik asit metabolizması vardır. SSc'un etyopatogenezi iyi bilinmemektedir ve başlangıç dönemindeki endotel hasarında oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>21</sup> Endotel hücrelerinin fonksiyonel bozukluğu en çok hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. SSc'da endotel hasarı düz kas hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonuna neden olurken, trombositler ve inflamatuvar hücrelerin de o bölgede toplanmasına neden olur.

SSc'lu hastalarda monositlerin respiratuvar hasar aktivasyonu, iskemi-reperfüzyonu takip eden zincir reaksiyonu tarafından indüklenir. Eğer dolaşımda monositler tarafından süperoksit radikali üretimine neden olan faktör iskemi ise, ekstremitelelerin vazospastik bir hastalığı olan primer RF'li hastaların monositlerinin, süperoksit üretimini nasıl olup da artırmadığını açıklamak gerekir. Sambo ve ark. yaptıkları bir çalışmada SSc'lu hastaların her iki hücre tipi iskemiye maruz kalsa da, manipüle olmamış PMNL'lerinden üretilen süperoksit düzeyleri, aynı hastaların monositlerinden üretilene göre çok daha az bulunmuştur<sup>15</sup>. Bu bulgular ışığında SSc'li hastaların monosit NADPH'larının iskemi dışında in vivo başka

faktörlerden de etkilendiği söylenebilir.

SSc'da RF, yaygın proliferatif okluzif vasküler hastalıkla ve sonuçta serbest oksijen radikallerinde artışla ve doku hasarıyla ilişkilidir. İnflamatuvar hücrelerin ve membran lipidlerine oksidatif hasar biyomarkırlarının aktivasyonu, iskemik atakların daha sık olduğu ve daha fazla sağlam dokunun bulunduğu, hastalığın erken döneminde daha fazladır<sup>15,20,22</sup>. Vasküler hastalık, metabolik yolları uyararak oksidatif stresi artırabilir. İskemi-reperfüzyon koşullarında, ksantin oksidaz enzimi hipoksantinin ksantine dönüşümünü katalizler ve süperoksit anyonlarının üretimini sağlar.

Denton ve ark. hastalık süresi 4.3-5.8 arasında olan RF ve SSc olan hastalara antioksidan olarak probukol vermişler ve RF'nin şiddeti ve LDL'nin oksidasyona duyarlılığı yönünden faydalı olduğunu belirtmişlerdir<sup>23</sup>. Ancak başka bir çalışmada Herrick ve ark. ortalama hastalık süresi 10 yıl olan hastalarda mikronutrient antioksidanların allopurinol ile kombinasyonundan olumlu sonuç elde edememişlerdir<sup>5</sup>. Bu konuda yapılacak daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Murrel ve arkadaşları da SSc patogenezinde, artmış serbest radikal üretiminin rol oynayabileceğini ve ksantin oksidaz reaksiyonu ile süperoksit üretiminin öneminden bahsetmektedir<sup>24</sup>. SSc'de RF veya kalp ve barsak gibi organlarda iskemireperfüzyon hasarı ortaya çıkabilir. İskemi sırasında, ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşmekte, ATP'nin yıkımıyla hipoksantin ve ksantin açığa çıkmaktadır. Reperfüzyon sonucu oksijen sağlandığında süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit ortaya çıkar. SSc'li hastaların serumlarında ksantin oksidaz düzeylerindeki artış, ksantin oksidaz tarafından süperoksit üretiminin hastalık patogenezi gelişiminde rol oynayabileceğini gösterir.

Plazma Adenozin deaminaz (ADA) düzeylerindeki yükselme aktive olmuş T hücrelerinden enzim salınmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Yüksek ADA düzeyleri tüberküloz, toksoplazmoz, salmonelloz, viral hepatitler, HIV enfeksiyonu ile lösemide de görülebilir. ADA, purin metabolizmasında rol oynayan ve adenozinin inozine irreversible deaminasyonunu sağlayan önemli bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda plazma ADA düzeylerinin, sistemik sklerozlu hastalarda kontrol gruplarına göre yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>19</sup>.

Neoplazide, primer biliyer sirozda ve erişkin solunum yetmezliği sendromunda serum SOD enziminde yükselme bildirilmiştir. Hepsinde de serbest radikallerin üretiminde artış ve sonuçta enzimin indüksiyonu söz konusudur. Morita ve ark. yaptığı çalışmada plazma SOD aktivitesinin SSc'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, sklerotik dönemde bunun en fazla olduğu ve yüksek SOD aktivitesinin RF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İskemi ile RF, serbest oksijen radikallerinin yarattığı endotel hasarı yoluyla ve fibroblast aktivasyonu ile

fibrozisi artırarak kısır döngüye yol açmaktadırlar<sup>14</sup>. Emerit ve ark. yaptıkları çalışmada ise eritrosit içi SOD düzeyine bakılmış ve kontrol grubu ile arasında herhangi bir fark bulunamamıştır<sup>19</sup>. SSc'de oksidatif stresten, antioksidan savunma mekanizmalarındaki azalmadan çok, süperoksit üretiminde artış sorumlu olabilir.

SOD'daki polimorfik farklar ve mikronutrient antioksidan düzeylerindeki azalma, SSc'de oksidatif strete artışa katkıda bulunabilir<sup>17</sup>. Gerçekten SSc'de selenyum ve vitamin C düzeylerinde değişiklikler tanımlanmıştır. Günde 500-1000 mg vitamin E alan SSc'li hastalarda vitamin E düzeyleri yükselebilir, bu da mikronutrientlerin azalmış absorpsiyonunun tersine çevrilebileceğini ve azalmış antioksidan durumuyla ilişkili olmadığını gösterir.

Selenyum, toksik hidrojen peroksiti yıkan glutathione peroksidaz enziminin esansiyel parçasını oluşturur. Kalsiyum antagonistlerinin çoğunun potent antioksidan etkileri vardır. Örneğin Mibefradil gibi bazı ilaçlar in vitro lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur.<sup>25</sup> Bir çalışmada, dihidropiridine tipinde kalsiyum kanal blokörlerinin sistemik sklerozlu hastalarda, plazma oksidatif stres biyomarkırlarının düzeylerini azalttıkları gösterilmiştir<sup>18</sup>.

Fagositlerce üretilen serbest oksijen radikallerinin, diffüz akciğer hastalıklarına bağlı doku hasarından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Diffüz akciğer hastalıkları, patogenezi farklı olup değişen derecelerde pulmoner fibrozis oluşturan bir grup hastalıktır. Epitel hücrelerinin hasarı ve değişimi, interstisyel akciğer hastalıklarının önemli bir özelliğidir. Oksidatif stres, alveoler epitel hücrelerinde ya direkt olarak hücre içi redoks dengesini bozarak ya da indirekt olarak redoks-duyarlı efektor yolları aktive ederek etki eder. Ayrıca, bir çalışmada oksidatif stresin, immün yanıtları sitokin salınımını başlatarak etkileyebileceği gösterilmiştir. Bir çalışmada, yüksek dozlarda N-asetil sisteinin idiyomatik pulmoner fibrozisli hastalarda oksijen radikallerinin neden olduğu epitel hücre hasarını, hücre dışı glutathione eksikliğini ve oksidatif hasarı önlediği gösterilmiştir.

Fizyolojik olan ya da olmayan çok sayıda oksidan ajan mevcuttur. Hava kirliliği yaratan ozon ve sigara ile inflamatuvar hücreler, oksidatif stres yoluyla BAL proteinlerine zarar verebilirler. İnflamasyon sırasında makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller büyük miktarlarda reaktif oksijen türevleri üretirler. Diffüz akciğer hastalıklarında inflamatuvar yanıtta bu hücreler baskındır ve özellikle idiyomatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz ve SSc'li hastaların BAL sıvılarında yüksektir.

Çeşitli çalışmalarda SSc'li hastalarda, total vücut oksidatif stress durumu ile akciğer fonksiyonlarındaki bozulma arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bir çalışmada, SSc'li hastaların BAL sıvılarında lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilirken, başka bir çalışmada da pulmoner

hipertansiyonlu hastaların akciğer doku örneklerinde ve idrar numunelerinde F2 izoprostan düzeylerinin arttığı gösterilmiştir<sup>26</sup>. Solans ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise pulmoner fibrozu olan hastalarda, lipid peroksidasyon düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>21</sup>.

Sfrent-Cornateanu ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada SSc'de thiobarbiturik asit reaktif maddelerin serum düzeylerinin yükseldiği, total antioksidan aktivitenin düştüğü, eritrosit içi SOD aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir<sup>27</sup>.

Ogawa ve ark. yaptıkları çalışmada SSc'lu hastalarda heat shock protein 70 düzeyinin arttığını, bunun da pulmoner fibroz, deri sklerozu, renal vasküler hasar, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermişlerdir<sup>28</sup>.

Yine Ogawa ve ark. başka bir çalışmada SSc'da tamir enzimlerinden biri olan methionine sulfokside reductase A (MSRA) antikorunu yüksek bulmuşlardır. Bu antikorun pulmoner fibrozis, kalp tutulumu, renovasküler hasar ve pulmoner hasar ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu antikorların oksidatif ve hücrel stres markırları olan serum 8-isoprostan ve heat shock protein 70 ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir<sup>29</sup>.

Devrim ve ark. 'nın yaptığı çalışmamızda, SSc'lu hastaların eritrosit içi MDA ve NO düzeylerini yüksek olarak bulmuşuk<sup>30</sup>.

Tufvesson E. ve ark yaptıkları çalışmada SSc'lu hastaların nefeslerinde, oksidatif stres markırları olan Cysteinyl-LT (CysLT), LTB4 and 8-isoprostane düzeylerini yüksek bulmuşlardır<sup>31</sup>.

Son olarak Ogawa ve ark. SSc'lu hastalarda total antioksidan power (TAP)'ın oksidative strese global bir yanıt olarak yükseldiğini göstermişlerdir.<sup>32</sup>

### Sonuç

Bütün bu çalışmalar oksidatif stresin sklerodermada doku hasarına neden olabileceğini ve vasküler ve iç organ hasarı ile kanın hücrel komponentlerinde değişikliklere sebep olabileceğini göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. 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.
2. Lau CS, O'Dowd A, Belch JJ. White blood cell activation in Raynaud's phenomenon of systemic sclerosis and vibration white finger. *Ann Rheum Dis* 1992;51:249-52.
3. Lau CS, Bridges AB, Muir A, et al. Further evidence of increased polymorphonuclear cell activity in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1992;31:375-80.
4. Blann AD, Illingworth K, Jayson MIV. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's Phenomenon. *J Rheumatol* 1993;20:1325-

30. Herrick AL, Rieley F, Schofield D, et al. Micronutrient antioxidant status in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21:1477-83.
6. Lundberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheumatol Dis* 1992;51:1143-8.
7. Teh LS, Johns CW, Shaffer J, et al. Ascorbic acid absorption in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24:2353-7.
8. Bruckdorfer JR, Hillary Janet B, Bunce T, Vancheeswaran R, Blach CM. Increased susceptibility to oxidation of low density lipoproteins isolated from patients with systemic sclerosis. *Arth Rheum* 1995;38:1060-7.
9. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D, et al. Homocysteine plasma concentration is related to lung impairment in scleroderma. *Journal of Rheumatology* 2003;30:298-304.
10. Kahaleh BM. Endothelin and endothelial dependent vasoconstrictor in scleroderma. *Arthr Rheum* 1991;34:978-83.
11. Matucci Cerinic M, Pietrini U, Marabini S. Local venomotor response to intravenous infusion of substance P and glyceryl trinitrate in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;8:561-5.
12. Stein CM, Tanner SB, Award JA. Evidence of free radical mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996;39:1146-50.
13. Montuschi P, Ciabattini 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.
14. 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.
15. 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.
16. Cotton SA, Herrick AL, Jayson MIV, Freemont AJ. Endothelial expression of nitric oxide synthases and nitrotyrosine in systemic sclerosis. *J Pathol* 1999;189:273-8.
17. Tikly M, Channa K, Theodorou P, Gulumian M. Lipid peroxidation and trace elements in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:320-4.
18. Allanore Y, Borderie D, Lemarchal H, Ekindjian OG, Kahan A. Acute and sustained effects of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *Am J Med* 2004;116:595-600.
19. Emerit I, Filipe P, Meunier P, et al. Clastogenic activity in plasma of scleroderma patients: a biomarker of oxidative stress. *Dermatology* 1997;194:140-6.
20. 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.
21. Volpe A, Biasi P, Caramaschi P, et al. Levels of F2-isoprostanes in systemic sclerosis:correlation with clinical features. *Rheumatology* 2006;45:314-320.
22. 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.

- Molecular and Cellular Biochemistry 1999;196:85-91.
23. Denton CP, Bunce TD, Dorado MB, Roberts Z, Wilson H, Howell K, Bruckdorfer KR, Black CM. Probucol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon. Rheumatology 1999;38:309-15.
  24. Murrel DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. J Am Acad Dermatol 1993;28:78-85.
  25. Cope KA, Solga SF, Hummers LK, et al. Abnormal exhaled ethane concentrations in scleroderma. Biomarkers 2006;11(1):70-84.
  26. Rottoli P, Magi B, Cianti R, et al. L. Carbonylated proteins in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Proteomics 2005;5:2612-8.
  27. Sfrent-Cornateanu R, Mihai C, Stoian I, Lixandru D, Bara C, Moldoveanu E. Antioxidant defense capacity in scleroderma patients. Clin Chem Lab Med 2008;46:836-41.
  28. Ogawa F, Shimizu K, Hara T, Muroi E, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Serum levels of heat shock protein 70, a biomarker of cellular stress, are elevated in patients with systemic sclerosis: association with fibrosis and vascular damage. Clin Exp Rheumatol 2008;26:659-62.
  29. Ogawa F, Shimizu K, Hara T, Muroi E, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Serum levels of heat shock protein 70, a biomarker of cellular stress, are elevated in patients with systemic sclerosis: association with fibrosis and vascular damage. Clin Exp Rheumatol 2008;26:659-62.
  30. 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;17:349-50.
  31. Tufvesson E, Bozovic G, Hesselstrand R, Bjermer L, Scheja A, Wuttge DM. Increased cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate from systemic sclerosis patients. Rheumatology (Oxford). 2010;49(12):2322-6.
  32. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, Hara T, Sato S. Increasing levels of serum antioxidant status, total antioxidant power, in systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2011;30:921-5.

### **YAZIŞMA ADRESİ**

*Uzm. Dr. Şükran ERTEN*  
*Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji*  
*Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE*

**E-Posta :** *sukranerten@yahoo.com*

**Geliş Tarihi** : 02.12.2010  
**Kabul Tarihi** : 14.11.2011