

## Ankilozan Spondilit Hastalığında Oksidatif Stresin Rolü ve Antioksidanların Etkisi.

Dr. Halis Gökyer<sup>1\*</sup>, Prof. Dr. Halit Demir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kimya Anabilim Dalı/ Fen Bilimleri Enstitüsü, Van YüzüncüYıl Üniversitesi, Van Türkiye

<sup>2</sup>Fen Fakültesi Kimya Bölümü /Van YüzüncüYıl Üniversitesi, Van Türkiye

(hls.gkyer65@gmail.com)

(Received: 02 December 2024, Accepted: 06 December 2024)

(3rd International Conference on Recent Academic Studies ICRAS 2024, December 03-04, 2024)

**ATIF/REFERENCE:** Gökyer, H. & Demir, H. (2024). Ankilozan Spondilit Hastalığında Oksidatif Stresin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 8(11), 137-141.

**Özet-** Ankilozan spondilit (AS), aksiyal omurganın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik sırt ağrısı ve ilerleyici omurga sertliği bu durumun en sık görülen semptomlarıdır. Omurganın, sakroiliak eklemlerin, periferik eklemlerin, parmakların ve entezlerin tutulumu karakteristiktir. Sınırlı omurga hareketliliği, duruş bozuklukları, kalça ağrısı, kalça ağrısı, periferik artrit, entezit ve daktilit sıklıkla ankilozan spondilit ile ilişkilidir. Bu aktivite, ankilozan spondilitin değerlendirilmesi ve tedavisini ele alır ve bu hastalığa sahip hastaların bakımının değerlendirilmesinde ve iyileştirilmesinde multidisipliner ekibin rolünü vurgular. Ankilozan spondilit (AS), aksiyal iskelet ve periferik eklemlerin kronik ve ilerleyici inflamatuvar bir hastalığıdır. İnflamatuvar hastalıklarda, proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimine, artan oksidatif stres araçları eşlik eder. AS gelişiminde oksidatif stresin rolü hala tam olarak anlaşılabilir. Hücre solunumuyla açığa çıkan ATP enerjisi hücre işlevleri için kullanılır. Serbest oksijen radikalleri endojen ve ekzojen reaksiyonlarla üretilir. Serbest radikaller diğer şeylerin yanı sıra aktif oksijeni de içerir. Serbest radikallerin ömrü çok kısadır ve çabuk tepki verirler. Serbest oksijen radikalleri oksidatif strese neden olur. Serbest radikaller dokulardaki lipitlere, proteinlere ve DNA'ya bağlanarak normal doku fonksiyonuna müdahale eder. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu toksinler, detoksifikasyon organları tarafından vücuttan uzaklaştırılır. Temizlenemeyen toksinler bağ dokusunda birikir. Serbest oksijen radikalleri organ yaşlanmasını hızlandırarak kronik hastalıkların ilerlemesine neden olur. Serbest oksijen radikallerinin vücut üzerindeki etkilerini azaltmak ve toksinleri uzaklaştırmak için antioksidanların etkili bir şekilde kullanılması gerekir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, oksidatif stres ile bir çok hastalığı arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır. Oksidatif stres, vücutta serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizmalarının dengesizliğinden meydana gelir. Sonuç olarak, Ankilozan spondilit ile oksidatif stres arasındaki ilişki incelendi ve AS hastalığının önlenmesine yardımcı olabilecek yeterli antioksidan içeren gıdaların tüketilmesinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler :** Ankilozan Spondilit, Oksidatif stres, Antioksidan, Oksijen Radikalleri, Nitrik Oksit.

### I. GİRİŞ

Ankilozan spondilit, omurga hareketliliğinin sınırlı olmasına neden olan inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Yaklaşık 100 kişiden 1'inde görülür. Hastalığın sonucunda omurgaya esneklik kazandıran

bağlar giderek kemikleşir ve omurga yara bandı gibi sıkışır. Bu, kalçalarının ve boynunuzun hareketini kısıtlayarak kambur durmanıza neden olur. Boyun hareketi ciddi şekilde kısıtlandığında baş hareketsiz hale gelir, görüş kısıtlanır ve baş ancak tüm vücudun döndürülmesiyle hareket ettirilebilir. Ankilozan spondilitin belirti ve semptomları genellikle 45 yaşından önce, özellikle de 20'li yaşlarda başlar. Kadınlarda ise bazen 30 yaşına kadar ertelenebilmektedir. Ancak belirtiler her zaman 45 yaşından önce ortaya çıkar. Çocuklukta başlayabilir. Hastalık, omurganın yanı sıra gözler ve bağırsaklar gibi vücudun diğer bölgelerinde de iltihaplanmalara neden olabilir. Ankilozan spondilitin kesin bir tedavisi olmamasına rağmen, tedavi semptomları azaltabilir veya ortadan kaldırabilir ve hastalıktan kaynaklanan sakatlıkları önleyebilir. Bu nedenle hastalık ne kadar erken fark edilir ve tedaviye başlanırsa sonuç o kadar iyi olur. Hastalığın erken belirtileri ve semptomları. Bu, özellikle gece uykusu sırasında, sabah uyandıktan sonra veya uzun süre hareketsizlikten sonra sırtın alt kısmında veya alt sırta ağrı veya sertlik hissidir. Bu belirtiler o kadar yavaş ve aşama aşama gelişir ki başlangıçta fark edilmez ve ciddiye alınmaz. Hastalık kısmen inflamatuvar, kısmen hafiftir. Zamanla semptomlar düzensiz bir şekilde kötüleşebilir, artabilir veya artıp azalabilir. Semptomlar arasında sağ ve sol kalçada dönüşümlü kalça ağrısı, topuk ağrısı, göğüs ağrısı ve derin nefes alırken kaburgalarda hassasiyet, göz ağrısı ve kızarıklık ve uzun süreli ağrı yer alır. Kalıcı karın ağrısı, kronik (uzun süreli) ishal ve kilo kaybı. Ankilozan spondilitin nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte, HLA-B27 geninin taşıyıcıları hastalığa yakalanma riski yüksektir. Türkiye'de ankilozan spondilit hastalarının %30'u bu geni taşıırken, Orta ve Kuzey Avrupa'daki hastaların %99'u bu geni taşıyor. Bu nedenle aile geçmişi çok önemlidir. Birinci derece akrabanızda ankilozan spondilit varsa hastalığa yakalanma olasılığınız %20'dir. İkinci derece akrabaların varlığı da bir risk faktörüdür; erkeklerin etkilenme olasılığı kadınlara göre iki kat daha fazladır. Kadınlarda hastalık daha yavaş ilerler. Bu hastalar genellikle romatologa başvurmazlar. Hastalara sıklıkla yanlış disk fitiği veya fibromiyalji (kas romatoid artrit) tanısı konur. Genetiğin yanı sıra sigara kullanımı, enfeksiyonlar, obezite, sağlıksız mikrobiyota ve egzersiz eksikliği de hastalığı olumsuz yönde etkileyen önemli çevresel faktörlerdir (1). Serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektronlar içeren reaktif bileşiklerdir. Vücutta diğer moleküllere elektron vererek veya onlardan elektron çekerek indirgeyici veya oksitleyici rol oynarlar. Serbest radikaller oksijen veya nitrojenden gelebilir. ROS adı verilen reaktif oksijen türleri arasında süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil ve alkoksil radikalleri bulunur. Reaktif nitrojen türleri, nitrik oksit ve nitrojen dioksit halinde oluşur. Serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklardan üretilir [2]. ROS sürekli olarak hücresel süreçlerin bir yan ürünü olarak üretilir. Endojen reaktif oksijen türlerinin oluşumu için en önemli bölge mitokondridir. ROS'un düşük ve orta konsantrasyonları, hücrelerin enfeksiyöz ajanlardan korunmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca sinyal yollarının ve mitojenik uyarılara verilen yanıtların modüle edilmesinde de etkilidir. ROS aşırı miktarda üretildiğinde ve hücreler bu fazlalıkları etkili bir şekilde gideremediğinde "oksidatif stres" adı verilen bir durum ortaya çıkar. Canlı organizmalarda serbest radikallerin yoğunluğunun artması, lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısal bozukluklarına neden olarak kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve ankilozan spondilit gibi kronik hastalıkların riskini artırabilir. Hızlı metabolizma ve hücre sinyal mekanizmalarının bozulması nedeniyle kanser hücreleri büyük miktarlarda ROS üretir. Bu durumda yüksek ROS seviyeleri hücrelere zarar verebilir. Ankilozan spondilit oksidatif stresle ilişkilendirilebilen hastalıklardan biridir. Bu hastalıkların spesifik yönlerini araştırmak için genetik, farmakolojik, biyokimyasal ve klinik öncesi terapötik çalışmalar yürütülmektedir. Bu çalışmalar aynı zamanda vaka raporlarını ve klinik araştırmaları da içermektedir. Literatür ayrıntılı olarak incelendiğinde, çoğu veri ankilozan spondilit ile oksidatif stres arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmaktadır. Çeşitli gerçekler, ROS'un farklı mekanizmalar tarafından üretildiğini ve kronik hastalıkların desteklenmesinde

farklı roller oynayabileceğini göstermektedir. ROS, başta nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve lipitler olmak üzere çeşitli hücrel makromoleküllerle etkileşime girerek bu moleküllerin fonksiyonlarını tamamen değiştirebilir. Bir eşik aşıldığında gecikmiş inflamasyon meydana gelir [3].

## 1.Oksidatif stres

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki homeostaz (dengenin bozulması) oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler [4],[5]. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinden sorumludur [6],[7].

### 1.1.Serbest radikal

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir. Üretilen bu radikaller membran lipitlerine, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücrel hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir [8].

### 1.2.Reaktif oksijen türleri (ROS)

Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen ( $O_2$ ) veya dioksijen olarak adlandırılır. Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere hücrel kompartımanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), Hidroksil radikali ( $OH\bullet$ ) ve Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) 'dir. Bunlardan ilk ikisi serbest radikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan'dır [7].

#### 1.2.1.Süperoksit radikalleri ( $O_2^-$ )

Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin ( $O_2$ ) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantinoksidaz gibi flavo enzimlerce endojen olarak oluşturulur. Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin oto oksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir [8].

#### 1.2.2.Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücrel kompartımanlarda bulunan ürat oksidaz, glukozoksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur.  $Fe^{2+}$  veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının ( $O_2^-$ ) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini ( $OH\bullet$ ) oluşturur. Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan olduğu yerden uzakta olan ve  $Fe^{2+}$  içeren hücrel membranlarda da hasar oluşturabilir [9], [10].

#### 1.2.3.Hidroksil radikalleri ( $OH\bullet$ )

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü 10-9 saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdürler [11]. Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur [12].

### 1.3.Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit sentazdenilen hücre içi bir enzimin faaliyeti sonucu oluşur. NO kendisi serbest radikal olmasına rağmen bazı durumlarda antioksidan görevi de görebilmektedir [13].

#### Ankilozan spondilit oksidatif stresin rolü ve etkisi

Ankilozan spondilit, aksiyal iskelet ve periferik eklemlerin kronik ve ilerleyici inflamatuvar bir hastalığıdır (14). Tam olarak anlaşılmasa da patogeneizde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır (15). Son çalışmalar, romatoid artrit (RA) ve Behçet hastalığı gibi inflamatuvar hastalıkların gelişiminde oksidatif stresin rolüne işaret etmektedir [16], [17]. İnflamatuvar hastalıklarda pro-inflamatuvar sitokinlerin artan üretimine genellikle nitrik oksit ve malondialdehit gibi oksidatif stres araçlarındaki artışlar eşlik eder [18], [19]. AS gelişiminde oksidatif stresin rolü hala tam olarak anlaşılammıştır. Biasi ve arkadaşları AS'nin aktif döneminde anormal derecede yüksek nötrofil göçü olduğunu ve bu hastalarda dolaşımdaki nötrofillerce reaktif oksijen radikallerine cevabın arttığını göstermişlerdir [20]. AS hastalarının oksidatif ve antioksidatif durumunu değerlendiren çalışma sayısı ise sınırlıdır [21],[22]. Bu çalışmalarda değerlendirilen hastalar tedavi almayan hastalar olmuştur. Metotreksat, sulfasalazin gibi hastalık modifiye eden anti romatizmal ilaçların (DMARDS) oksidan/antioksidan metabolizmayı etkilediği düşünülmektedir Biz çalışmamızda AS'li hastaların serum antioksidan ve serbest oksijen radikalleri seviyelerini, bu seviyelerin hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini ve sulfasalazin tedavisinin bu seviyelere olan etkisi araştırılmıştır [23].

## II. SONUÇLAR

Bu çalışma, ROS'un yaygın ankilozan spondilitteki karmaşık rolünü araştırmak, anlamak için genel ve yeni bilgiler sağlayarak önemli bir katkı sağlamıştır. Ankilozan spondilit (AS), aksiyal iskelet ve periferik eklemlerin kronik ve ilerleyici inflamatuvar bir hastalığıdır. İnflamatuvar hastalıklarda, proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimine, artan oksidatif stres araçları eşlik eder. AS gelişiminde oksidatif stresin rolü hala tam olarak anlaşılammıştır. Bu çalışma AS hastalarında serbest radikal ve antioksidan düzeylerini ve bu düzeyler ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi tanımlamayı amaçlamıştır. Yapılmış çalışmalarda hasta ve kontrol grubunun malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), ksantin oksidaz (XO), süperoksit dismutaz (SOD), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) değerlerine bakılmış olup iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. MDA seviyeleri ile XO ve SOD aktiviteleri hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekken NO değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. İnaktif ve aktif grup arasında NO, MDA seviyeleri ile XO ve SOD aktiviteleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnaktif grupta ise sadece SOD aktivitesi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aktif grupta kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde, XO ve SOD aktivitelerinde anlamlı artışlar saptanmıştır. Ancak NO düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Oksidan/antioksidan düzeyleri ile hastalık aktivite ölçümleri ESR, CRP ve BASDAI arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda Ankilozan spondilit hastalarında oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak, oksidatif stresi azaltabilecek etkili bir antioksidan terapi AS hastalarında mevcut tedaviye ek bir tedavi seçeneği olabilir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda, Ankilozan spondilit hastalıkları üzerinde kesin mekanizmanın anlaşılmasına yönelik hedeflere ışık tutabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] V.Kocabaş, H.Kocabaş, M.K.Başaralı, İ.Sezer, C.Kaçar and S.Büyükbaş, The Level of Serum Oxidant-Antioxidant in Patients with Ankylosing Spondylitis. Selçuk Üniv. Tıp Derg 2010;26(3):79-83
- [2] Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016;4(1).
- [3] M.Karakan and H.Nazlıkul, Oxidative stress and free radicals effect on the body3cilt Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi. 11 Sayı 2 : 2017
- [4]- LJ, Yan and RS,Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. Proc Natl Acad Sci U S, (1998) A;95:896-901.
- [5] R. Dokuyucu, A.Karateke and H.Gokce, Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol;183:23-27. (2014)
- [6] BS, Berlett and ER,Stadtman, Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. J Biol Chem.;272:20313-20316.oxidative stress for sick le cell disease. Blood Cells, (1997). Mol Dis.;52(4):230-5
- [7] DY, Şahin, Z.Elbasan and M.Gür, Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. J Clin Exp Invest;3:174-180.Valko M, Morris H, Cronin MT. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem(2012). ;12:11611208.
- [8] K.Kılınç ad A.Kılınç, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi;33:110-118. (2002)
- [9] M .Valko, H.Morris and MT.Cronin, Metals, toxicityandoxidativestress.CurrMedChem ;12:1161-1208. (2005).
- [10] S.Moncada, RM.Palmer and EA.Higgs, Nitricoxide: physiology, pathophysiology, andpharmacology. Pharmacol Rev;43:109-142. (1991).
- [11] K.Jomova, and M.Valko, Advances in metal-inducedoxidativestressand humandisease.Toxicology; (2011). 283:65-87.
- [12] A.Ayala, MF.Muñoz and S.Argüelles, Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehydeand 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev;2014:360438. (2014).
- [13] H.Yin, L.Xu and NA.Porter, Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis.Chem Rev ;111:5944- 5972(2011).
- [14]. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al (eds). Rheumatology 3rd ed. Spain: Mosby 2003;s:1161-81.
- [15]. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:675 90.
- [16]. Yıldırım K, Karatay S, Güreşer G, Kızıltunç A, Uğur M, Şenel K. Antioxidant enzymes capacity in patients with rheumatoid arthritis: The relationship with disease activity score. Romatizma 2004;19(2):81-6.
- [17]. Kose K, Yazici C, Cambay N, Ascioğlu O, Dogan P. Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behcet's disease. Tohoku J Exp Med 2002; 197(1):9-16.
- [18]. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. Toxicology 2003;189(1-2):75-88.
- [19]. LeGrand A, Fermor B, Fink C, Pisetsky DS, Weinberg JB, Vail TP, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E2 production in explants of human osteoarthritic knee menisci. Arthritis Rheum 2001;44(9):2078-83.
- [20]. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Bellavite P, Andrioli G, Caraffi M, et al. Neutrophil functions, spondylarthropathies and HLA-B27: a study of 43 patients. Clin Exp Rheumatol 1995;13(5):623-7.
- [21]. Karakoc M, Altındag O, Keles H, Soran N, Selek S. Serum oxidative- antioxidative status in patients with ankylosing spondilitis. Rheumatol Int 2007 Oct;27(12):1131-4.
- [22]. 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(2):80-3.
- [23]. Pullar T, Zoma A, Capell HA, Khan MF, Brown DH, Smith WE. Alteration of thiol and superoxide dismutase status in rheumatoid arthritis treated with sulphasalazine. Br J Rheumatol 1987;26(3):202-6.