

Serbest radikaller ve deri

Dr. Şeniz ERGİN, Dr. Vahide BAYSAL

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Moleküler oksijenden meydana gelen serbest radikaller tıp alanında özel ilgi toplamaktadır. Oksijen radikallerinin üretildiği yerlerden biri olarak deri serbest radikallerin hasar yapıcı etkilerine karşı bir hedef organ konumundadır. Bu derlemede radikal oksijen türleri ve derideki etkilerinin tanımına yer verilmiş, antioksidan savunma mekanizmaları ve olası yeni terapötik antioksidan ajanlara değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Serbest radikal, Deri, Antioksidan

SUMMARY

Free radicals and skin

Free radicals derived from molecular oxygen are receiving particular attention in medicine. Skin as a site of oxygen radical production is a target organ for their damaging properties. In this review the description of radical oxygen species and their effects on skin is presented, antioxidant defence mechanisms and possible novel therapeutic antioxidant agents are mentioned.

Key Words: Free radical, Skin, Antioxidant

GİRİŞ

Günümüzde biyosferde bolca bulunan oksijenin kaynağı fotosentez olayıdır. Fotosentez olayının varlığından önce dünyamızın atmosferi büyük olasılıkla anaerobikti. Oksijen biriktikçe önceki anaerobik ortam için hem bir fırsat kaynağı hem de tehdit unsuru olmuştur. Oksijen çok sayıda katabolik ve anabolik işlevlerde kullanılabilmekte ve yokluğundakinden çok daha fazla yararlanılabilir enerji elde edilmesine olanak tanımaktadır (1).

Oksijen eşleşmemiş iki elektrona sahiptir. Bu nedenle oksijen bazen bir "diradikal" olarak da değerlendirilir. Oksijenin bu özelliği diğer radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Oksijen en son suya indirgenir. Bu arada kısmi redüksiyon ile çok sayıda yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir (2).

Reaktif Oksijen Türlerinin Tanımı

Süperoksit: Oksijen eşleşmemiş elektron konfigürasyonu sayesinde bir atom veya molekülle reaksiyona girdiğinde bir elektron alma eğilimi gösterir; bu olay süperoksit anyon radikali (O_2^-) oluşumu ile sonuçlanır. Oksijen molekülünün elektron yapısı bir elektron alarak süperoksit radikaline indirgenmek için elverişli ise de bu iyi düzenlenmiş enzim sistemleri ile minimalde tutulmaktadır. Süperoksit bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi doğrudan fazla zarar vermez. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (2). Süperoksit hem redüktan hem de oksidandır. Katekolamin, polifenol, tetrahidropterin, lökoflavin ve sülfid gibi pek çok bileşiği oksitler. Sitokrom C, tetranitrometan ve nitroblue tetrazolium gibi maddeleri indirger. Ayrıca bu maddeler süperoksit oluşturma ve süperoksit dismutaz aktivitesini ölçme yöntemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (3).

Hidrojen peroksit ve hidroksil radikali: Oksijenin

Haberleşme Adresi: Yrd. Doç. Dr. Vahide BAYSAL; SDÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, ISPARTA

Geliş tarihi : 26.05.1997
Kabul tarihi : 07.08.1997

çevresindeki moleküllerin iki elektron alması veya süperoksitin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti (H_2O_2) meydana getirir. Yüksüz ve boyutlarının küçük olması biyolojik membranlarından geçişini kolaylaştırır. Hidrojen peroksit süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Bu reaksiyon katalizörsüz yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Burada önce ferri demir (Fe^{3+}) süperoksit tarafından ferro demire (Fe^{2+}) indirgenir. *in vivo* şartlarda ferro demir kullanılarak "Fenton reaksiyonu" ile hidrojen peroksitten hidroksil radikali üretilir. Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir. Yarılanma ömrü çok kısadır. Lipid ve siklik peroksitler ile bir zincir reaksiyonu oluşturarak hücre ölümüne ve membran lizisine sebep olur.

Singlet oksijen: Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan bir reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana gelebildiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olabilir. Singlet oksijen uyarılmış elektronlarının daha düşük enerji seviyelerine inmesi ile ışın yayar. Singlet oksijenin kimyasal bir bileşikle etkileşimi sonucu kemilüminesans meydana gelmesi ve bunun ölçülmesi ile reaktif oksijen türlerinin direkt tayini yapılabilmektedir (2).

Nitrik oksit: Endotel hücreleri tarafından damar duvarındaki düz kasta gevşeme yapan kısa ömürlü bir bileşik salgılanır. Bu endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) nitrik oksittir. Kan akımını ve basıncını regüle etmek yanında santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapar ve aktive makrofajlar tarafından sitosidal ajan olarak kullanılır. Süperoksit ve nitrik oksit serbest radikallerdir; sınırlı difüzyon oranında birbirleri ile reaksiyona girerek reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitriti meydana getirir. Peroksinitritlerin proteinlere doğrudan zararlı etkileri vardır (1,2).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en çok elektron transferi sonucunda meydana gelir. Serbest

radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektiriksel olarak nötral olabilirler. Cu^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} ve Mo^{+5} gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler fakat bu iyonlar reaksiyonları kataliz ettiklerinden dolayı serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar (2).

Serbest Radikal Kaynakları ve Oksijen Bağlı Sitotoksosite

Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen ara ürünleri mikroorganizmaları öldüren ve inflamatuvar sitotoksik olaylarda rol alan bir non-sitokin sistemdir. Bu aktivitelerin meydana gelişi hücrelerin yabancı maddelerle karşılaşmasıyla oluşan solunumsal patlamayla ilgilidir. Monosit, makrofaj, nötrofil ve eozinofillerin bir kısım antiinflamatuvar aktiviteleri serbest radikallere bağlıdır. Oluşan serbest oksijen radikallerinin varlığı sadece saniyelerle sınırlıdır; katılımları her zaman önem taşımaya da potansiyel olarak toksik ajanlardır (4).

Derinin patojen bakteri, virüs ve mantarlar ile işgal edilmesi polimorf nüveli lökosit ve makrofajların inflamasyon alanına göçüne sebep olur. Solunumsal patlama sonucunda yüksek konsantrasyonlarda süperoksit oluşur. Yanık veya iskemi, ksantin oksidaz yoluyla süperoksit oluşumuna sebep olur. Deride pigmentasyon oluşumu da UV ışını irradyasyonunu takiben meydana gelen süperoksit ile ilişkili bulunmuştur. Araşidonik asit kaskadı, peroksizomal oksidazlar, flavoproteinler ve mitokondrial metabolizma serbest radikal oluşumunda rol alan diğer mekanizmalardır.

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller, oksijen deriveleri, poliansatüre yağ asitleri, sülfidril bileşikleri, kinonlar veya kinon benzeri bileşiklerle sınırlıdır. Serbest radikal oluşumu normal metabolizma için gereklidir fakat toksisiteyi intra/ekstra sellüler savunma mekanizmaları tarafından kontrol edilemezse hasar verici olabilirler (3).

Radikal Oksijen Türleri İle Deri Arasındaki İlişki

Oksijen redüksiyonundaki ara metabolitler diğer dokularda olduğu gibi deri bütünlüğünü de tehdit etmektedir. Deri özellikle risk altındadır. Hem kan yoluyla gelen hem de havadan deriye temas eden ok-

sijen ışıkla aktive olur. Işığı absorbe eden bileşikler elektroniksel olarak uyarılırlar. Bu uyarıcı enerji çoğu vakada singlet oksijen oluşturacak şekilde moleküler oksijene transfer olur. Singlet oksijen, oksijen molekülünden çok daha reaktiftir. Reaktif oksijen türleri pekçok inflamatuvar deri hastalığında, tümör oluşumu ve kanserde, kutanöz otoimmün hastalıklarda, fototoksiste, fotosensitivite ve deri yaşlanmasında rol alırlar (1,5).

Fotohasar: Solar spektrumun kabul edilen en zararlı kısmı 290 nm. ile 400 nm. dalga boyu arasındaki (bugün için 290 nm. altındaki dalga boylarının atmosferik ozon tarafından absorbe edildiği kabul görmektedir) UV komponentidir. Aktif oksijen radikalleri UV irradyasyon hasarının patogeneğinde önem taşırlar. Fotokimyasal reaksiyon sonucu görülen başlatıcı mekanizmalar hidroksil radikali, süperoksit ve organik hidroperoksitlerin oluşumunu içerir. Bu aktif oksijen türleri DNA'da kırılmalara, mutasyona, sitokin ve araşidonik asit metabolitleri gibi irradyasyonun indüklediği inflamasyonu arttıran mediatörlerin oluşumuna yolaçar. Solar hasarın üç klinik görünümü serbest radikal oluşumuna bağlanabilir: Deri kanseri, bazı fotodermatozlar ve fotoyaşlanma(1,6). Radikal oksijen türleri kollogen üretimini azaltmakta, glukozaminoglukanların sentezini ise arttırmaktadır. Bu durum fotoyaşlanma sürecinde olan derideki konnektif doku matriksinin komponentlerinde gözlenen biyolojik değişimlerle uyumludur. Radikal oksijen türleri bu işlevi tip IV kollogenaz (MMP-2) ile ilgili matriks yıkım sistemini aktive ederek gerçekleştirmektedir (7,8). Fotoyaşlanma, kalitatif ve kantitatif olarak kronolojik yaşlanmadan farklıdır. Serbest radikal teorisine göre kronik, tekrarlayan UV irradyasyonu ile oluşan serbest radikal birikimi sonucu görülür (9,10). Kesin olarak kabul edilen bilimsel gerçeklerden biri, UV radyasyonuna maruz kalmanın deri kanserlerinin insidansının artmasına yolaçmasıdır. Oksijen radikallerini indüklediği deri kanserinin sadece UV ile irradyasyonu sonucunda oluştuğu düşünülmemelidir. Forbol esterleri, benzopiren, krisarobin ve organik peroksitler gibi reaktif oksijen oluşturabilen çok sayıda ksenobiyotiğin deri tümör oluşumunda promotor rol oynadığı gösterilmiştir (1,11).

Derinin UV ışını ile temasına çok sayıda eritem mediatörlerinin salınımı ile sonuçlanan dermal hücresel metabolizma değişiklikleri eşlik eder. Eritematöz deride mast hücresinden kaynaklanan histamin düzeylerinde artış gözlenir. UV radyasyonuna maruz bırakılan deride oluşmuş bülden alınan ek-sudalarda araşidonik asit ve siklooksijenaz ürünleri olan PGD₂, PGE₂ ve 6-okso-PGF_{1α} seviyeleri yüksek bulunmuştur. Kültür yapılmış endotel hücrelerinde reaktif oksidanların mast hücre degranülasyonunu, fosfolipid fragmantasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Serbest oksijen radikalleri yanık hücre oluşumuna ve Langerhans hücrelerinin sayıca azalmasına neden olur. UVA radyasyonu langerhans hücrelerinin antijen sunma fonksiyonunu bozar (12,13,14). UV etkisiyle oluşan oksijen radikalleri proteinler arasında çapraz bağ oluşturur. Bazı enzimleri inaktive ederek hücre (Fibroblast, keratinosit, melanosit, Langerhans hücreleri) fonksiyonlarının bozulmasına, proteaz, kollogenaz ve elastazın salınmasına neden olur. Bazı fotoduyarlaştırıcı ajanların varlığında (Riboflavin, porfirin, nikotinamin adenin dinükleotid fosfat, pirimidin nükleotidleri, nadir t-RNA bazları, 3-karbo toksipsoralen gibi) görülen fotodinamik reaksiyonlar, UV ışınının oluşturduğu reaktif oksijen türlerinin deride hasar yapıcı etkisinden sorumludur (3,10).

İnflamasyon: Belli bir bölgeye nötrofil ve makrofaj göçünün devam etmesi inflamasyonun stimüle ettiği radikal oksijen kaynaklı fotohasarı oluşturur. Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda belirli bir hedef olmadan oksidan ajan salınımı sürer. Aktive nötrofil ürünleri olan süperoksit ve hidrojen peroksit, kollogen başta olmak üzere konnektif dokunun bütün elemanlarını hasara uğratar. Latent proteazları aktive ederek bölgeye daha fazla nötrofil toplanmasına neden olur. Doku hasarı daha da artar (1).

İnvivo modellerde radikal oksijen türlerinin aracılık ettiği akut deri inflamasyonu, poletilen gli-kole bağlı olarak hidrojen peroksit oluşturan bir enzim olan glukoz oksidazın intradermal enjeksiyonu ile oluşturulmuştur. Substratları olan glukoz ve oksijen, dokularda ve plazmada mevcuttur. Glukoz oksidazın enjeksiyonu hızla sellüler infiltrat oluşumuna yolaçar. Başlangıçta monosit hakimiyeti

vardır. Bunu daha sonra polimorf nüveli lökositler izler. Lokal doku hasarı, ödem ve eritrositlerin lizisi gözlenir. İnflamasyon kısmen katalaz ve daha düşük oranda süperoksit dismutaz (Her ikisinde polietilen glikole tutunur) ile inhibe edilebilir (3).

İskemi ve reperfüzyon: Rekonstruktif cerrahi ve transplantasyon sonrası deride görülen iskemi ve reperfüzyon önemli bir sekeldir. İskemi sırasında kapiller endotel hücrelerinin adenozin 5'-trifosfat depoları tükenir. Hipoksantin gibi yıkım ürünlerinin seviyeleri artar. Ksantin dehidrogenaz, bir oksidaz formu olan ksantin oksidaza dönüştürülür. Oksidazın bir substratı hipoksantin, diğer substratı oksijendir. Reperfüzyon sırasında ortamda gereğinden fazla oksijen bulunur. Böylece ksantin oksidaz, süperoksit radikali ve diğer oksidan ajanların oluşumunu katalizler. Kapiller endotel hücreleri iyi birer nitrik oksit kaynağı olduklarından nitrik oksit ve peroksinitrit bu senaryoda önemli yer tutar. Bu radikaller endoteli hasara uğratar. Süperoksit dismutaz, katalaz, demir şelatörleri ve allopürinol tarafından reperfüzyon hasarının önlenmesi serbest radikallerin bu hasarda önemli yeri olmasının kanıtıdır (1).

Termal hasar: Yanık hasarından sonra plazmada bulunan kompleman kaynaklı peptidler, radikal oksijen türleri ve intravasküler hemoliz oluşumuyla polimorf nüveli lökositleri aktive ederler. Hidrojen peroksit ve hidroksil radikali, dermal vasküler endotel hücrelerini hasara uğrattığı gibi potent kemotaktik faktör olan C5a oluşumunu da tetikleyebilir. Ayrıca termal hasarın radikal oksijen türlerinin üretiminde artışa neden olan ksantin oksidaz aktivitesini arttırarak komplemana bağlı histaminin salınımına yol açtığını destekleyen kanıtlar vardır.

Allerjik ve iritan kontakt dermatit gibi diğer immün kökenli deri hastalıklarında benzer bir mekanizma ileri sürülmüştür. Hastalarda stimüle monositler kontrollere göre daha fazla süperoksit üretebilir. Hidrojen peroksitin potent kemoatakör olarak vasküler dokuda hasara yolaçan ve araşidonattan kemotaktik lipidlerin oluşumuna katkıda bulunan C5 kompleman komponentinin C5a'ya hidrolizine neden olduğu gösterilmiştir. Mekanizmanın indirekt olarak SLE ve psöriyazis vul-

garis'in patogeneğinde rol aldığı ileri sürülmektedir.

Serüloplazmin, demirin ferritinden salınarak dolaşımdaki transferrine katılma hızını kontrol ederek serumda serbest radikal ara ürünlerince oluşturulan oksidasyonları önler. Serüloplazmin ve bakır konsantrasyonları, kontrollerle karşılaştırıldığında psöriyatik hastalarda artmış olarak gözlenir; bu da demir mobilizasyonunun artmış olabileceğini gösterir.

Deriyi indirekt olarak etkileyen diğer bir hastalık grubu da kutanöz porfirialardır. Kısmi enzim yetersizliğine sekonder deride ve plazmada aşırı miktarda porfirin oluşumu, fotosensitizasyona ve radikal oksijen türlerinin meydana gelmesine neden olur. En yaygın formu porfiriya kutanea tardadır (3).

Antioksidan Savunma Mekanizmaları

UV ışınına direkt olarak maruz kalan deride savunma mekanizmalarının incelenmesi serbest radikal işlevleri hakkında indirekt bilgi verir ve serbest radikalın hasar yapıcı mekanizmalarını açıklar. UV radyasyonu sonucu azalan antioksidanın tesbiti koruyucu stratejiler geliştirilmesini sağlayabilir. Tek bir doz UV ışını ile bütün ana antioksidan enzimlerin yıkımının ya da oksidasyonunun gözlenmesi solar UV irradyasyonunun *in vivo* olarak serbest radikal oluşumunu indüklediğini kanıtlar (15).

Deri otooksidatif hasara karşı bir dizi koruyucu mekanizma içerir. İntrasellüler ana antioksidan savunma mekanizmaları, demirin katalizlediği hidroksil ve ferril radikallerinin oluşması, lipid peroksidasyonun başlamasından önce süperoksit ve hidrojen peroksidin enzimatik olarak uzaklaştırılmasına dayanır. Tiyoredoksin redüktaz hücre dışında iki süperoksidi hidrojen peroksit ve suya indirger. Bu enzim elektron donörü olarak NADPH'ı kullanır, radikal oksijen türlerinin aracılık ettiği hücre hasarında savunmanın birinci hattını oluşturur. Bu enzim kalsiyum bağımlıdır, allosterik olarak kalsiyum tarafından inhibe edilebilir. Vitiligolu deriden alınan *in vivo* biyopsi örneklerinde tiyoredoksin redüktaz seviyeleri belirgin olarak düşüktür.

Glutasyon redüktaz tiyoredoksin redüktaza benzer aktiviteye sahiptir. Glutasyon peroksidaz se-

lenyum bağımlı enzimdir. Katalitik bölgesinde hidrojen peroksit ve hidroperoksitleri hızla detoksifiye eden sisteini içerir. Sitoplazmada glutasyon peroksidaz glutasyon redüktaz ile birlikte hidrojen peroksitin detoksifikasyonunda görev yapar. İntrasellüler hidrojen peroksit katalaz tarafından uzaklaştırılır. Vitiligoyu da kapsayan bazı deri hastalıklarında bu enzimin seviyesi düşüktür.

Deride süperoksit seviyesini düzenleyen asıl enzim süperoksit dismutazdır. Süperoksit dismutaz süperoksitten potansiyel hasar yapıcı etkileri bulunan hidrojen peroksit ve oksijen dismutasyonunu katalizler. İnsan derisinde hem Cu-Zn-süperoksit dismutaz hem de Mn-süperoksit dismutaz bulunur. Fakat kalp, karaciğer ve böbrektekinden daha düşük aktiviteye sahiptir. Bu da tiyoredoksin redüktaz ve glutasyon peroksidazın deride daha önemli rol aldığını gösterir. Epidermal süperoksit dismutaz aktivitesi skuamoz hücreli karsinoma, bazal hücreli epiteliyoma gibi hiperproliferatif keratinositlerde ve psöriyatik epidermis gibi benin hiperproliferatif deride düşük bulunmuştur (3).

Epidermis ve derimde dört ana antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz; hidrofilik antioksidanlar olan glutasyon ve askorbat; lipofilik antioksidanlar olan α -tokoferol ve ubikinolün yaşla değişme gösterip göstermediği araştırılmıştır. Epidermiste sadece glutasyon peroksidaz aktivitesinin azalma gösterdiği saptanmıştır. Epidermis ve derimiste oksidatif hasarın duyarlı belirleyicisi olan lipid hidroperoksit düzeylerinde de yaşa bağlı değişiklik gözlenmemiştir. Buda deri yaşlanma hipotezi olan serbest radikal hasarının birikimi sonucu görülen patolojiyi desteklemektedir (5).

Antioksidanların Terapötik Değeri

UV ışını gibi kuvvetli prooksidan faktörler koruyucu kapasiteleri aşabilirler. UV ışını ve diğer oksidatif streslerle karşılaşma α -tokoferol, ubikinol, glutasyon gibi lipofilik antioksidanların seviyelerini düşürebilir ve katalaz aktivitesini azaltabilir. inflamasyon ve iskemi gibi durumlarda radikal oksijen türlerinin endojen kaynakları özellikle antioksidan düzeyleri düşükse önem kazanır. Hidroksil radikali ve bunu izleyen lipid peroksidasyonu

oluşumu gerçekleşir. Bu da ekzojen olarak uygulanan antioksidanların terapötik değeri olabileceğini gündeme getirir (3). Deride radikal oksijen türlerinin indüklediği hasarı önlemek için süperoksit dismutaz kullanımıyla ilgili araştırmalar vardır. Deri fleplerinde reperfüzyondan önce süperoksit dismutaz ile tedavi yaşamı uzatmaktadır. Polietilen glikol eklenmesi ile bu süre artmaktadır. Topikal güneşten koruyucu ve rekombinant insan süperoksit dismutazının (Cu-Zn-SOD) kullanımı sonucunda UV irradyasyonundan sonra deride süperoksit dismutaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

Vitamin A'nın süperoksit ve radikal oksijen türlerine karşı direkt yokedici etkisi vardır, aktivitesi glutasyondan bağımsızdır ve hücre membranını lipid peroksidasyonuna karşı korumayı ve membranlar arası kalsiyum transportunu kontrol etmeyi içerir. Diğer bir rolü ise epidermal proliferasyonun kontrol edilmesi olabilir. Lipid peroksidasyonuna karşı vitamin E'nin koruyucu olduğu iyi bilinmektedir (3). Vitamin C, UVA ve UVB hasarına karşı deriyi korur. Bu fotokoruyucu etkisi redüktan özelliğine bağlıdır. Vitamin C düşük konsantrasyonlarda prooksidan, yüksek konsantrasyonlarda antioksidandır. Bakır ve demiri indirgeyerek bu metallerin prooksidan etkilerini arttırabilir (16,17). Tiyofosfat grubuna primer amidin eklenmesi ile oluşan amidotionofosfatlar yeni antioksidan ailesi olarak tanıtılmaktadır. Vitamin C, sistein ve vitamin E gibi antioksidanların aksine prooksidatif etkileri yoktur. Lipid ve proteinleri oksidatif stresten korurlar (18). Roideks skualen, vitamin E ve aloe vera formülasyonundan oluşan bir ajandır. Radikal oksijen türlerinin etkisi ile oluşan karsinogeneziste gerileme sağladığı gösterilmiştir (19). Olası terapötik alternatif olarak n-asetil-sistein öne sürülmüştür. Etkisi enzimatik değildir, glutasyona mobilize olabilir. Hem intravenöz hem de intraarteriyel uygulama sonrası iskemik flepte lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu düşürdüğü gözlenmiştir. Antimitojenik, antikarsinojenik etkileri vardır (20).

Antioksidan tedavinin bir diğer yolu "katalizör demirin" uzaklaştırılmasına dayanmaktadır. Hidroksil radikal oluşumu gerçekleşmeden önce demirin şelatöre bağlanması gerekir. Streptomycetes pi-

losus'tan elde edilen demir şelatörü desferroksamin, lipid peroksidasyonunu ve Haber-Weiss reaksiyonunu inhibe edebilir. Desferroksaminin sebrbral ve oküler toksisite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Oral yoldan da aktif değildir. Ayrıca süperoksit ile reaksiyona girebilir. Relatif olarak kararlı olmasına rağmen sistein, metiyonin, glutatyon, vitamin C ve vitamin E'nin suda çözünebilir deriveleri ile reaksiyona girebilir. Antiinflamatuvar aktivite için hidrokspiridinon olarak bilinen yeni bir şelatör ailesi gündeme girmiştir. Bir diğer seçenek ise ferritindeki demir kanallarına bağlanarak ferröz demirin salınımını önleyen bakır bağlayıcı tripeptid olan glisil-l-histidil-lizin olabilir (3).

Topikal glikolik asit, fotoprotektif etkiye sahip bir antioksidandır. İrradyasyon uygulanan deride topikal kullanımı antiinflamatuvar etki gösterir. Spermin potansiyel antioksidan ve antiinflamatuvar ajan olarak tanımlanmaktadır. Derideki konsantrasyonu yüksektir. Sperminin antioksidan etkisi metal şelatörü gibi davranmasına ve stimüle nötrofillerden süperoksit salınımını önlemesine bağlı olabilir. Epi-

dermisin önemli bir antioksidan ajanıdır (21,22).

Antioksidan zamanlanması ve dozu tartışmalı olabilir. Antioksidanların topikal uygulaması ümit vericidir. Deneysel kanıtlar fotohasar ve inflamasyonda yararlı olabileceklerini göstermektedir. Antioksidanlar tamamıyla koruyucu olarak kabul edilmemelidir. Antioksidan ajanlarla derinin UV hasarından korunması tam olmaz. Oksijen radikalinden bağımsız hasar devam etmektedir. Antioksidan terapinin akılcı kullanımı radikallerin açıkça rol oynadığı bir kısım hastalığın geleneksel tedavisini güvenilir şekilde yükseltebilmelidir.

Dünyada oksijenle yaklaşık milyar yıllık beraberliğimiz sırasında evrim baskılarının etkisiyle oksijen radikal türlerinin organizma yararına bazı faydalar gösterdiği hatırlanmalıdır. Antioksidanların sistemlere istenmeyen yoğunlukta sunulumu amaca zarar verebilir. Hücre, doku, deri gibi organlarla ilgili antioksidanlar ve oksidatif stres arasındaki dengenin tamamıyla anlaşılması mümkün olmamıştır. Büyük gelişmeler kaydedilmiş ve kaydedilmektedir (1).

KAYNAKLAR

1. Douglas D, Fridovich I. Free radicals in cutaneous biology, J Invest Dermatol, 1994; 102:671-5.
2. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım AŞ: Konya, 1995: 1-48.
3. Trenam CW, Blake DR, Morris CJ. Skin inflammation: reactive oxygen species and the role of iron. J Invest Dermatol 1992; 99: 675-82.
4. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. Textbook of dermatology, 5th ed. Oxford: 1992, pp. 244-5
5. Lopez-Torres M, Shindo Y, Packer L. Effect of age on antioxidants and molecular markers of oxidative damage in murine epidermis and dermis, J Invest Dermatol 1994 102: 476-80.
6. Pentland AP. Active oxygen mechanisms of UV iflamation. Adv Exp Med Biol, 1994 366: 87-97.
7. Tanaka H, Okada T, Konishi H, Tsuji T. The effect of reactive oxygen species on the biosynthesis of collagen and glycosaminoglycans in cultured human dermal fibroblasts. Arch Dermatol Res; 1993; 285: 352-5.
8. Kawaguchi Y, Tanaka H, Okada T, Konishi H et al. The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts. Arch Dermatol Res 1996; 288: 39-44.
9. Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. J Dermatol Sci, 1995; 9: 79-86.
10. Dalle-Carbonare M, Pathak MA. Skin photosensitizing agents and the role of reactive oxygen species in photoaging. J Photochem Photobiol B, 1992; 14: 105-24.
11. Slaga TJ, DiGiovanni J, Winberg LD, Budunova IV. Skin carcinogenesis: characteristics, mechanisms and prevention. Prog Clin Biol Res, 1995; 391: 1-20.
12. Savage JE, Theron AJ, Anderson R. Activation of Neutrophil membrane-associated oxidative metabolism by ultraviolet radiation. J Invest Dermatol, 1993; 101: 532-6.
13. Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. J Invest Dermatol, 1993;100: 35S-41S.
14. Clement-Lacroix P, Michel L, Moysan A, Morliere P et al. UVA-induced immune suppression in human skin: protective effect of vitamin E in human epidermal cells in vitro. Br J Dermatol, 1996;134: 77-84.
15. Shindo Y, Witt E, Packer L. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. J Invest Dermatol, 1993; 100: 260-5.
16. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T et al. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. Br J Dermatol, 1992; 127: 247-253.

17. Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res* 1996; 145: 32-541.
18. Tirosh O, Katchender Y, Barenholz Y, Ginsburg I et al. Antioxidant properties amidothionophosphates: novel antioxidant molecules. *Free Radic Biol Med*, 1996; 20: 421-32.
19. Desai KN, Wei H, Lamartiniere CA. The preventive and therapeutic potential of the squalene-containing compound, Ro-Idex, on tumor promotion and regression. *Cancer Lett*, 1996; 101: 93-6.
20. De Flora S, Cesarone CF, Balansky RM, Albini A et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background. *J Cell Biochem*, 1995; 22 Suppl: 33-41.
21. Perricone NV, DiNardo JC. Photoprotective and anti-inflammatory effects of topical glycolic acid. *Dermatol Surg*, 1996; 22: 435-7.
22. Lovaas E. Hypothesis: spermin may be an important epidermal antioxidant. *Med Hypotheses*, 1995; 45: 59-67.